

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit der Selektiven Lasertrabekuloplastik und Analyse
möglicher Einflussfaktoren darauf

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Sophie Mursch-Edlmayr
aus Linz, Österreich

Datum der Promotion: 11.12.2015

Meiner geliebten Großmutter gewidmet, die immer an mich geglaubt hat.

I. Abstrakt	I
II. Abstract	III
III. Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	6
1.1 Das Auge.....	6
1.1.1 Aufbau des Auges	6
1.1.2 Ziliarkörper, Kammerwasser und Vorderkammer	7
1.1.3 Kammerwinkel und Resorption des Kammerwassers	9
1.2 Das Glaukom	10
1.2.1 Epidemiologie des Glaukoms	10
1.2.2 Rolle des Augeninnendrucks	11
1.2.3 Diagnostische Verfahren beim Glaukom	11
1.2.3.1 Augeninnendruckmessung.....	11
1.2.3.2 Messung der zentralen Hornhautdicke	12
1.2.3.3 Funduskopie und Bildgebung der Papille.....	12
1.2.3.4 Gesichtsfeldprüfung (Perimetrie)	12
1.2.3.5 Spaltlampenuntersuchung	13
1.2.3.6 Gonioskopie	13
1.2.4 Einteilung der Glaukome	14
1.2.4.1 Offenwinkelglaukom.....	14
1.2.4.2 Normaldruckglaukom als Sonderform des Offenwinkelglaukoms.....	15
1.2.4.3 Okuläre Hypertension	15
1.2.5 Therapie des Offenwinkelglaukoms.....	16
1.2.5.1 Medikamentöse Therapie.....	17
1.2.5.2 Interventionelle Verfahren.....	21
1.2.5.2.1 Bulbus-eröffnende Interventionen	21
1.2.5.2.2 Nicht-Bulbus-eröffnende Interventionen.....	22
1.2.5.2.2.1 Zyklodestruktive Verfahren ab externo.....	22
1.2.5.2.2.2 Lasertrabekuloplastik	22
1.2.5.2.2.2.1 Argon Laser Trabekuloplastik.....	23
1.2.5.2.2.2.2 Selektive Lasertrabekuloplastik.....	24
1.3 Ziel dieser Studie.....	25

2	Methoden	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Patienten	27
2.3	SLT- Behandlungsprotokoll	28
2.4	Erhobene Daten	29
2.5	Beschreibung der glaukomspezifischen Daten	29
2.5.1	Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie	29
2.5.2	Messung der zentralen Hornhautdicke	29
2.5.3	Papillendiagnostik	30
2.5.4	Gesichtsfelduntersuchung	30
2.5.5	Gonioskopie	30
2.6	Versuchsdesign	31
2.6.1	Verlaufskontrollen	31
2.6.2	Durchführung der Datenerhebung	32
2.6.3	Datenqualität	32
2.7	Statistische Analyse und Datenpräsentation	33
2.7.1	Deskriptive Statistik	33
2.7.2	Interferenzstatistik mittels Mehrebenenmodell	33
2.7.2.1	Kovarianzstruktur	35
2.7.2.2	Tests auf feste Effekte	35
2.7.2.3	Schätzung fester Effekte	36
2.7.2.4	Geschätzte Randmittel	36
2.7.3	Überlebenszeitanalyse	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Deskriptive Statistik	37
3.1.1	Demografische Beschreibung der Stichprobe	37
3.1.2	Beschreibung ophthalmologischer Basisdaten in der Stichprobe	37
3.1.3	Ophthalmologische Parameter der Interferenzstatistik	38
3.1.3.1	Augeninnendruck vor der SLT	38
3.1.3.2	Linsenstatus	40
3.1.3.3	Gonioskopische Daten	40
3.1.3.3.1	Kammerwinkelweite nach Shaffer	40
3.1.3.3.2	Pigmentierungsgrad	40
3.1.3.4	Hornhautdicke	41

3.1.3.5	Interventionelle Glaukom-Vorbehandlungen.....	41
3.1.3.6	Applizierte Augentropfen vor Durchführung der SLT	43
3.1.3.7	Laserenergie	46
3.1.3.8	Augeninnendruck im Verlauf und Ausmaß der Druckreduktion	46
3.2	Explorative und inferenzstatistische Datenanalyse.....	48
3.2.1	Augeninnendrucksenkung über den gesamten Beobachtungszeitraum	48
3.2.1.1	Kovarianzstruktur	49
3.2.1.2	Geschätzte Randmittel mit paarweisem Vergleich.....	49
3.2.2	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	51
3.2.3	Analyse gemischter Modelle mit Interaktionseffekten.....	52
3.2.3.1	Kovarianzstruktur	53
3.2.3.2	Tests auf feste Effekte	54
3.2.3.3	Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten	56
3.2.3.4	Geschätzte Randmittel mit paarweisem Vergleich.....	58
3.2.3.4.1	Ausgangsdruck	59
3.2.3.4.2	Linsenstatus	61
3.2.3.4.3	Shaffer-Grad	62
3.2.3.4.4	Pigmentierungsgrad	64
3.2.3.4.5	Medikamentöse Vorbehandlung	67
3.2.4	Analyse der Überlebenszeit in Subgruppen der medikamentösen Vorbehandlung	70
4	Diskussion.....	73
4.1	Wirkmechanismus der SLT	73
4.2	Ausmaß der Drucksenkung und Erfolgsrate der SLT.....	74
4.3	Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die IOD-Senkung	78
4.3.1	Einfluss des Ausgangsdrucks.....	79
4.3.2	Einfluss der applizierten Energiemenge bei SLT	80
4.3.3	Einfluss der Hornhaut-Dicke	81
4.3.4	Einfluss des Linsenstatus	83
4.3.5	Einfluss des Shaffer-Grades	84
4.3.6	Einfluss der Kammerwinkelpigmentierung.....	85
4.3.7	Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung	86
4.3.7.1	Zusammenhang zwischen den Wirkmechanismen von PGAs und SLT	87
4.3.7.2	Einfluss einer PGA-Vorbehandlung auf das Ausmaß der IOD-Reduktion	88

4.3.7.3 Überblick über die Wirkmechanismen von Carboanhydrasehemmern, Beta-Blockern und Prostaglandinanaloga am Auge	92
4.3.7.3.1 Lokale Carboanhydrasehemmer	93
4.3.7.3.2 Beta-Blocker	94
4.3.7.3.3 Prostaglandinanaloga	94
4.3.8 Die SLT als First-Line-Therapie	96
4.3.9 Veränderung der Anzahl der Antiglaukomatosa nach SLT	97
4.3.10 Bedeutung vorangegangener SLTs für das Ausmaß der Drucksenkung	98
4.3.11 SLT versus medikamentöse Glaukomtherapie	98
4.4 Entscheidungshilfen zum therapeutischen Procedere	100
4.5 Kritische Betrachtung der durchgeführten Studie	101
4.5.1 Limitationen der Studie	101
4.5.2 Vorteile der Studie	101
5 Zusammenfassung	103
6 Literaturverzeichnis	106
7 Abbildungsverzeichnis	115
8 Tabellenverzeichnis	117
9 Anhang	120
10 Eidesstattliche Versicherung	124
11 Lebenslauf	125
12 Danksagung	126

I. Abstrakt

Einleitung:

Aktuell liegt der einzige evidente Therapieansatz beim Offenwinkelglaukom in der Senkung des Augeninnendrucks. Neben der medikamentösen und chirurgischen Therapie gilt die Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) als komplikationsarme Option, um dies zu erreichen. In dieser Studie sollen die Effektivität der SLT überprüft werden und die prognostisch relevanten Faktoren darauf untersucht werden. Es sollen konkrete Entscheidungshilfen für das praktische Vorgehen entwickelt werden, um die Erfolgsrate zu verbessern.

Methoden:

Es wurden 130 Augen (90 Patienten), die mit einer SLT behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Der Augeninnendruck wurde vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten (1 bis 3, 3 bis 6, 6 bis 12, 24 und 36 Monate nach SLT) erhoben. Mittels Analyse gemischter Modelle wurde die Bedeutung folgender Faktoren auf das Ausmaß der Drucksenkung überprüft: Ausgangsdruckniveau, Art der Vorbehandlung, Linsenstatus, Beschaffenheit des Kammerwinkels (Weite und Pigmentierungsgrad), Hornhautdicke und applizierte Gesamtenergie. Das Modell wurde für den ersten und dritten Kontrollzeitpunkt angewandt.

Ergebnisse:

Der Augeninnendruck war bis zur dritten Kontrollmessung signifikant gesenkt. Im Test auf feste Effekte zeigten folgende Variablen einen signifikant positiven Einfluss auf das Ausmaß der Drucksenkung: hohes Ausgangsdruck-Niveau, geringe Hornhautdicke und hohe Gesamtenergie.

Die Variablen „Pigmentierungsgrad“ und „Art der medikamentösen Vorbehandlung“ zeigten zu beiden Zeitpunkten Unterschiede im paarweisen Vergleich der geschätzten Randmittel. Der Augeninnendruck war nur bei Augen mit Pigmentierungsgrad 1 und 2 signifikant gesenkt. Bei der medikamentösen Vorbehandlung zeigten nur Augen, die mit Nicht-Prostaglandin-Augentropfen behandelt worden waren, und Augen, die mit einer Kombinationstherapie aus Prostaglandinanaloga und anderen Wirkstoffen behandelt worden waren, eine signifikante Drucksenkung. Für die Parameter „Linsenstatus“ und „Shaffer-Grad“ zeigte sich nur zum ersten Kontrollzeitpunkt ein Unterschied.

Schlussfolgerung:

Der Augeninnendruck kann mit der SLT bis zu ein Jahr lang signifikant gesenkt werden. Eine stärkere Drucksenkung ist bei hohem Ausgangsdruck und geringer Hornhautdicke zu erwarten. Bei stark pigmentiertem Kammerwinkel ist die Indikation für eine SLT vorsichtig zu stellen. Eine SLT als First-Line-Therapie konnte keinen Vorteil zeigen. Eine Vorbehandlung mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie verschlechtert das Ergebnis der SLT, im Gegensatz zu einer Vorbehandlung mit einer Kombination aus Prostaglandinanaloga und anderen Wirkstoffen. Ist eine starke Drucksenkung erwünscht kann durch Steigerung der Energie der Effekt maximiert werden. Die Wirkung der SLT kann bereits nach einem Monat evaluiert werden. Bei Abnahme der Drucksenkung, bei zunächst erfolgreicher SLT, ist eine Wiederholung möglich.

II. Abstract

Background:

Reduction of intraocular pressure (IOP) is still the only evidence-based treatment option in glaucoma therapy. Besides pharmacological and surgical approaches, Selective Laser trabeculoplasty (SLT) is a safe option to achieve this objective. The aim of this study was to validate SLT's effectiveness and identify potential influencing factors, in order to develop a decision aid for clinical practice and improve the success rate.

Material and methods:

A total of 130 eyes (90 patients) with primary open angle glaucoma, which had been treated with a SLT were analysed retrospectively. Intraocular pressure data were collected before SLT and at defined follow-up times (1 to 3, 3 to 6, 6 to 12, 24 and 36 months after SLT). By means of analysis of mixed linear models, the following factors were investigated for their influence on the pressure-lowering effect: level of IOP before SLT (baseline), kind of pre-treatment, status of the lens, configuration of the chamber angle (width and pigmentation degree), central corneal thickness (CCT) and used laser energy. The model was applied for the IOP at first and third follow-up.

Results:

IOP was significantly reduced until the third follow-up. When testing fixed effects the following parameters showed significant positive influence on pressure reduction: high baseline IOP, low CCT and high energy dosage. For the variables "pigmentation degree of the chamber angle" and "medical pre-treatment" a difference in the pairwise comparison of estimated marginal means was shown for both follow-ups. IOP was lowered significantly only in eyes with low to moderate pigmentation degree. Regarding the medical pre-treatment, only eyes pre-treated with non-prostaglandin analogues and eyes pre-treated with a combination of prostaglandin analogues (PGA) and non-prostaglandin analogues showed a significant pressure reduction. For the parameters "status of lens" and "Shaffer degree" differences were shown only for the first follow-up.

Conclusion:

SLT has the potential to significantly reduce IOP up to 1 year after treatment. IOP reduction is especially amplified in eyes with high baseline IOP and low CCT. In eyes with heavily pigmented chamber angle, the decision to perform SLT should be well considered. No advantage was shown for SLT used as first-line therapy. Pre-treatment with a PGA-monotherapy reduced SLT's pressure lowering effect, in

contrary to a pre-treatment with a combination of PGA and non-prostaglandin analogues. If a profound pressure reduction is needed, energy dosage could be raised to maximise SLT's efficacy. The effect of SLT can be evaluated one month after procedure. When observing an increase of IOP after primary successful SLT, re-treatment is possible.

III. Abkürzungsverzeichnis

AGD	<i>Anti-glaucomatous Drugs</i> ; antiglaukomatöse Augentropfen; Antiglaukomatosa
ALT	Argon Lasertrabekuloplastik
BB	Beta-Blocker
CAH	Carboanhydrasehemmer
CDR	Cup-Disc-Ratio
CCT	<i>Central corneal thickness</i> ; zentrale Hornhautdicke
CPC	<i>Cyclophotocoagulation</i> ; Zyklophotokoagulation
ECM	Extrazelluläre Matrix
IOD	Intraokularer Druck
MD	Mean Defect
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NPE	Nicht-pigmentiertes Epithel des Ziliarkörpers
OHT	Okuläre Hypertension
PCOWG	Primär chronisches Offenwinkelglaukom
PE	Pigmentiertes Epithel des Ziliarkörpers
PEX	Pseudoexfoliation
PGA	Prostaglandin-Analoga
SLT	Selektive Lasertrabekuloplastik
TM	Trabekuläres Maschenwerk

1 Einleitung

1.1 Das Auge

Als Rezeptororgan des Sehsinnes spielt das Auge bei der Wahrnehmung eine zentrale Rolle. Es werden elektromagnetische Strahlungen mit Wellenlängen zwischen 350- 750nm absorbiert und in elektrische Impulse umgewandelt. Dieses Signal wird über ca. 1,1 Millionen Nervenfasern im Nervus opticus über das Corpus geniculatum laterale zur primären Sehrinde im kortikalen Okzipitallappen weitergeleitet und dort zu einem Seh-eindruck verarbeitet. ¹

1.1.1 Aufbau des Auges

Der Bulbus oculi liegt geschützt in der Orbita und wird von den Augenmuskeln und dem Sehnerv in seiner Position gehalten. Die Strukturen des Auges unterscheiden sich bezüglich ihrer Funktionen. Hornhaut, Vorderkammer, Linse und Glaskörper zählen zu den lichtbrechenden Medien, die die einfallenden Strahlen so bündeln, dass ihr gemeinsamer Brennpunkt auf der Netzhaut (Retina) liegt. Diese befindet sich im hinteren Augenabschnitt und ist mit ihren Rezeptorzellen der eigentlichen Ort der Lichtwahrnehmung. Die Wand des Augapfels besteht aus drei Schichten.

Die Tunica fibrosa dient als äußere Hülle, bestehend aus der weißen, derben, bindegewebigen Lederhaut (Sklera) und der durchsichtigen Hornhaut (Kornea), vorwiegend dem Schutz des Auges. Ihr liegt nach zentral die Tunica vasculosa an. Diese Schicht entspricht der Gefäßhaut (Uvea), die wiederum aus Choroidea, Iris und Ziliarkörper (Corpus ciliare) besteht. Die Choroidea dient der Blutversorgung der Retina. Die Iris reguliert mittels der Pupille bedarfsgerecht den Lichteinfall ins Auge, während das Corpus ciliare den Akkomodationsmuskel Musculus ciliaris enthält. Das Epithel des Ziliarkörpers ist der Produktionsort des Kammerwassers. Die innerste Schicht wird von der Retina gebildet (Tunica nervosa). Hier unterscheidet man die Pars optica retinae mit den Sinneszellen und Stützzellen von der lichtunempfindlichen Pars caeca retinae, die den epithelialen Überzug auf dem Ziliarkörper und der Rückseite

der Iris bildet.

Abbildung 1 zeigt einen Horizontalschnitt durch das Auge mit schematischer Darstellung aller Strukturen.

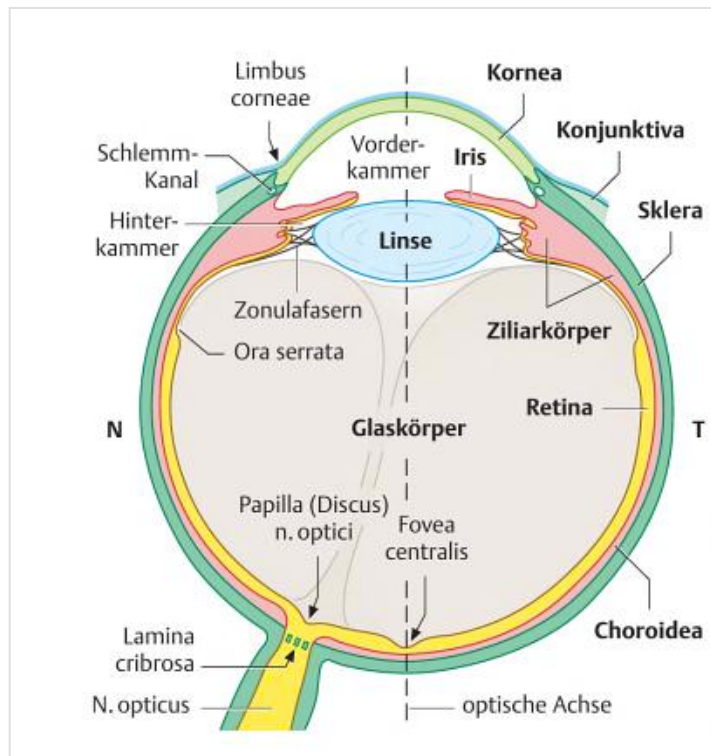


Abbildung 1: Horizontalschnitt durch den Bulbus. Aus „Taschenlehrbuch Histologie“, R. Lüllmann-Rauch, 2. Auflage. Mit Genehmigung des Thieme

Verlags.

Klinisch unterteilt man den Augapfel nach morphologischen Gesichtspunkten: Der vordere Augenabschnitt wird von Konjunktiva, Sklera, Kornea, Iris, Ziliarkörper und Linse gebildet. Er beinhaltet die Vorder- und Hinterkammer mit dem Kammerwasser. Der hintere Augenabschnitt umfasst den Glaskörper, der als visköse Masse die dritte Kammer des Bulbus ausfüllt, die Choroidea und die Retina mit dem Sehnervenkopf (Papille).

1.1.2 Ziliarkörper, Kammerwasser und Vorderkammer

Der Ziliarkörper ist mit dem Musculus ciliaris sowohl für die Akkommodation der Linse verantwortlich als auch der Ort der Kammerwasserproduktion. Er wird in die hintere Pars plana, die in die Choroidea übergeht, und die vordere Pars plicata mit Ziliarfortsätzen (Processus ciliares) eingeteilt. Die Processus ciliares enthalten weitlumige Kapillaren mit fenestriertem Endothel. Das gesamte Corpus ciliare ist von einem zweischichtigen Epithel bedeckt. Die äußere Schicht enthält Melanosomen und

ist somit pigmentiert (pigmentiertes Epithel, PE). Die innere Schicht ist nicht pigmentiert (NPE).

Das Kammerwasser wird vom Epithel der Pars plicata durch aktive Sekretion gebildet. Zunächst gelangen Na^+ - und Cl^- -Ionen (u.a. über $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ - Antiporter, wobei HCO_3^- durch die Carboanhydrase des PEs entsteht) in das PE und durch gap junctions in das NPE. Die basale Membran der nicht pigmentierten Zellen enthält viele Na^+/K^+ -ATPasen, während sowohl die basolaterale als auch die apikale Membran Aquaporine enthält.

Für die Kammerwassersekretion wird Na^+ über die Na^+/K^+ -ATPasen in der Basalmembran in die Hinterkammer gepumpt, Cl^- folgt über einen Kanal. Dem osmotischen Gradient folgend tritt Wasser durch die Aquaporine in die Hinterkammer ein.

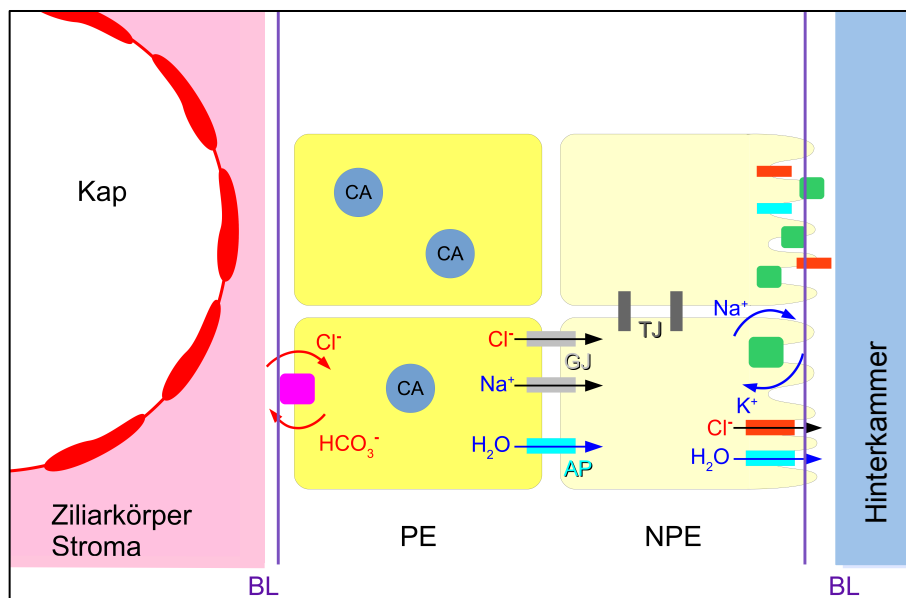


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kammerwasserproduktion. (Kap) Kapillare, (BL) Basallamina, (PE) Pigmentepithel, (NPE) nicht-pigmentiertes Epithel, (CA) Carboanhydrase, (TJ) tight junction, (GJ) gap junction, (AP) Aquaporin

Täglich werden ca. 3,6 ml Kammerwasser vom Epithel des Ziliarkörpers produziert und in die Hinterkammer sezerniert². Von dort aus fließt es zwischen Linse und Iris durch die Pupille und gelangt so in die Vorderkammer. Hier kommt es zu den charakteristischen Kammerwasserströmungen: die Iris erwärmt das ihr anliegende Kammerwasser, welches sich daraufhin nach oben bewegt, während an der Oberfläche abgekühltes Wasser absinkt. Die Resorption erfolgt im Kammerwinkel.

Ein Auge enthält ca. 0,3 ml Kammerwasser², das vor allem der Nährstoffversorgung von Linse und Kornea dient¹. Durch die konstante Produktion und Rückresorption kommt es innerhalb von zwei Stunden zu einem kompletten Austausch des Kammerwassers.

1.1.3 Kammerwinkel und Resorption des Kammerwassers

Die Schnittflächen von Iris, Kornea und einem kleinen Teil der Sklera bilden den Kammerwinkel. Dieser beinhaltet das schwammartige Trabekelmaschenwerk (Trabeculum corneosclerale) (siehe Abbildung 3).

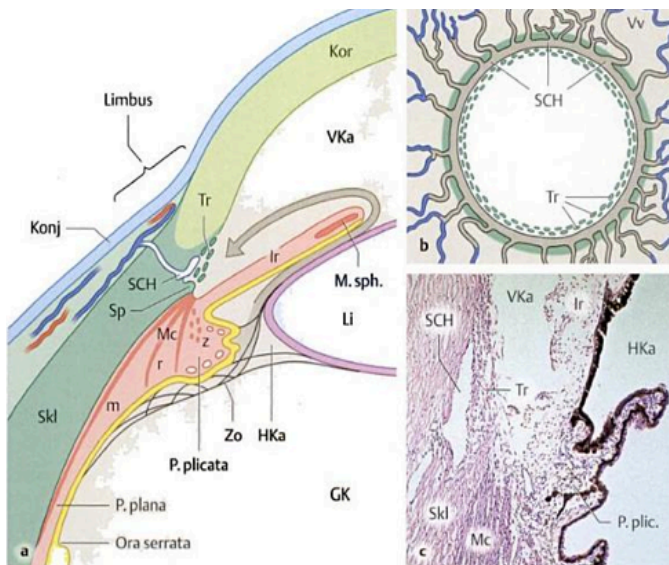


Abbildung 3: Kammerwinkel. a) Schema. Der Kammerwinkel wird von Kornea (Kor), Iris (Ir) und Sklera (Skl) begrenzt. (Li) Linse, (GK) Glaskörper. Der graue Pfeil zeigt die Richtung des Kammerwassers von der Hinterkammer (HKa) in die Vorderkammer (VKa) an. Durch das Trabekelwerk (Tr) gelangt es zum Schlemmkanal (SCH) und von dort aus in die episkleralen Venen. Am Skleralsporn (Sp) sind der Musculus ciliaris (Mc) und das Trabekelwerk befestigt. b) Der ringförmige Schlemmkanal wird vom Trabekelwerk und dem skleralen Bindegewebe flankiert. Die Abflusskanälchen (grau) münden in die episkleralen Venen (Vv). c) Kammerwinkel im histologischen Schnitt. Aus „Taschenlehrbuch Histologie“ R. Lüllmann-Rauch, 2. Auflage. Mit Genehmigung des Thieme Verlags.

Das Kammerwasser fließt zwischen den Trabekeln zum Schlemmkanal (Sinus venosus sclerae) im skleralen Anteil des Kammerwinkels. Über Kollektorkanäle, die die Sklera durchbrechen, erhält es Anschluss an die episkleralen und schließlich konjunktivalen Venen (siehe Abbildung 4). Kleine Poren im trabekulären Maschenwerk bilden einen Widerstand im Abflusssystem, wodurch das Druckgefälle zwischen den episkleralen Venen (ca. 7mmHg) und dem IOD entsteht. Dieses Gefälle ist ausschlaggebend für den Kammerwasserfluss³.

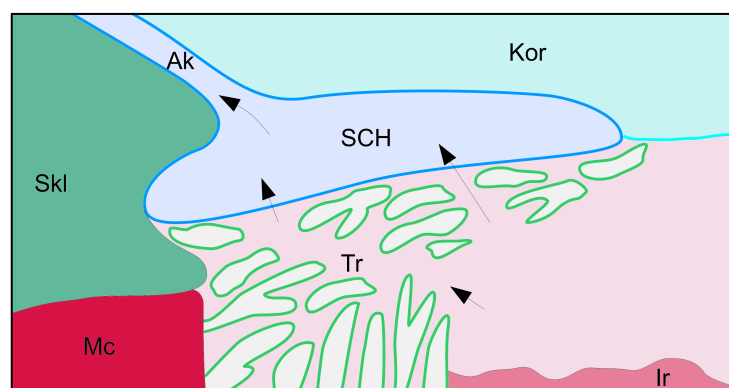


Abbildung 4: Schematische Darstellung von Trabekelwerk (Tr) und Schlemmkanal (SCH) mit Kammerwasserabfluss in ein Abflusskanälchen (Ak). Sklera (Skl), Kornea (Kor), Musculus ciliaris (Mc), Iris (Ir)

Im Rahmen der Akkommodation werden durch die Kontraktion des Musculus ciliaris die Spalträume im Trabekelmaschenwerk erweitert, was zu einer Erleichterung des Kammerwasserabflusses führt. Ca. 15% des Kammerwassers werden nach Erreichen des Kammerwinkels direkt durch die Septen des Ziliarmuskels in die Vortexvenen von Uvea und Sklera (uveoskleraler Abfluss) geleitet ¹. Dieser Abflussweg ist druckunabhängig ³.

1.2 Das Glaukom

Unter dem Begriff Glaukom versteht man eine Gruppe ätiologisch unterschiedlicher, chronisch-progredienter Erkrankungen, die durch eine Schädigung der retinalen Ganglienzellen im Sinne einer multifaktoriellen optischen Neuropathie charakterisiert sind ^{1,4}. Durch den Verlust der Axone der Ganglienzellen und anschließende Umbauvorgänge kommt es dabei zunehmend zur Exkavation des Sehnervenkopfes mit entsprechenden Gesichtsfelddefekten ⁵. Die primäre Ursache der glaukomatösen optischen Neuropathie ist nach wie vor ungeklärt ⁴. Als wichtigster Risikofaktor gilt ein individuell zu hoher Augennendruck (intraokularer Druck, IOD) ⁶.

1.2.1 Epidemiologie des Glaukoms

In Deutschland sind etwa 800 000 bis 900 000 Menschen von einem Glaukom betroffen, wobei die Zahl der nicht diagnostizierten Fälle fast noch einmal so hoch geschätzt wird ^{1,7}. Das Glaukom zeichnet sich zunächst durch eine lange asymptomatische Krankheitsphase aus. Erst wenn über 30% des neuroretinalen Randsaumes beschädigt sind, treten erstmals Symptome in Form eines Gesichtsfelddefektes auf ¹. Der entstandene Schaden ist bei Diagnosestellung daher meist bereits erheblich und irreversibel. So ist das Glaukom nach wie vor die zweithäufigste Erblindungsursache weltweit, sowohl in Entwicklungsländern (nach der Katarakt) als auch in Industrienationen (nach der Makuladegeneration, vor der diabetischen Retinopathie) ^{1,6}. Die Zahl der glaukombedingten Neuerblindungen wird in Deutschland auf über 1000 Fälle pro Jahr geschätzt ⁶. Risikofaktoren für ein Fortschreiten des Glaukoms bis zur Erblindung sind der Schweregrad der Erkrankung bei Erstvorstellung und die Lebenserwartung des Patienten ⁸.

1.2.2 Rolle des Augeninnendrucks

Der durchschnittliche Augeninnendruck der gesunden Bevölkerung beträgt 15,5 (\pm 5,5) mmHg⁶, der normale IOD liegt, abhängig von Alter und Tageszeit, per definitionem zwischen 10 und 21 mmHg¹. Der Augeninnendruck wird durch die Kammerwasserproduktion und den Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk geregelt. Die Erhöhung des IODs beim Glaukom entsteht ausschließlich durch Behinderungen des Kammerwasserabflusses, nicht durch Überproduktion von Kammerwasser¹. Im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen sollte der Augeninnendruck als wichtigster Risikofaktor für ein Glaukom bestimmt werden, sowie ein Glaukomschaden durch eine genaue Untersuchung der Papille ausgeschlossen werden. Dabei variiert die Schädigung des Sehnervenkopfes in Abhängigkeit von der Druckerhöhung interindividuell stark, was den Krankheitsverlauf schwer vorhersehbar macht.⁹ Durch den erhöhten IOD kommt es zu einer mechanischen Schädigung im Sinne einer Abknickung der Axone mit Unterbrechung des retrograden Axoplasmtransports. Dadurch fehlen dem Zellsoma Neurotrophine, was letztendlich zur Apoptose führt⁴. Die Drucktoleranz der Sehnervenfasern wird von der vaskulären Situation an der Papille und vom systemischen Blutdruck beeinflusst. Es gilt:

Perfusionsdruck der Papille = mittlerer Blutdruck - IOD⁹

Außer den Optikusfasern die von der Fovea stammen, laufen die meisten bogenförmig auf die Papille zu. Diese werden beim Glaukom zuerst geschädigt, was in dem typischen Gesichtsfeldausfall resultiert¹.

1.2.3 Diagnostische Verfahren beim Glaukom

1.2.3.1 Augeninnendruckmessung

Der „normale IOD“ beschreibt einen statistisch berechneten Normwert der Bevölkerung und ist nicht auf das Individuum übertragbar. Der aktuelle Goldstandard zur Augendruckmessung ist die Applanationstonometrie nach Goldmann⁸. Damit ist der IOD mit einer Genauigkeit von \pm 1 mmHg zu bestimmen¹. Um Schwankungen im Tagesverlauf aufnehmen zu können, ist es sinnvoll, ein Tag-Nacht-Druckprofil zu erstellen. Dabei wird der IOD mehrfach, in regelmäßigen Zeitabständen, tagsüber und nachts (dann

lege artis am liegenden Patient) mit zeitgleicher Messung des arteriellen Blutdrucks bestimmt.⁸

1.2.3.2 Messung der zentralen Hornhautdicke

Die zentrale Hornhautdicke (*central corneal thickness*, CCT) sollte einen Einfluss auf die Interpretation der IOD-Werte bei der Glaukom-Diagnostik haben¹⁰. Durchschnittlich beträgt die CCT 540 (± 30) μm ¹¹. Bei hoher CCT wird der IOD bei der Applanationstonometrie höher gemessen als er tatsächlich ist, bei geringer CCT niedriger. Dabei gibt es keinen allgemein anerkannten Korrektur-Algorithmus zwischen der CCT und der Goldmann-Tonometrie^{10,12}. Im klinischen Alltag wird häufig die „Dresdner Korrektur-Tabelle“ angewandt, die aber nur als hinweisgebend auf den tatsächlichen IOD betrachtet werden sollte^{12,13}.

1.2.3.3 Funduskopie und Bildgebung der Papille

Die Spiegelung des Augenhintergrundes sollte in Mydriasis erfolgen, mit Fokus auf der Beurteilung der Papille. Man unterscheidet qualitative (Evaluation der Nervenfaserschicht, Blutungen) von quantitativen Merkmalen (Papillengröße, Form und Breite des neuroretinalen Randsaums, angegeben in der Cup-Disc-Ratio, Dicke der Nervenfaserschicht). Exkavationen bis an den Rand der Papille sind beweisend für ein Glaukom¹. Apparative Verfahren mit quantitativer Bildgebung eignen sich gut zur Verlaufskontrolle und -dokumentation, vor allem bei Glaukom-Frühstadien^{1,8}.

1.2.3.4 Gesichtsfeldprüfung (Perimetrie)

Das Gesichtsfeld eines Auges ist der Bereich der Außenwelt, den man bei ruhiggestelltem Auge wahrnimmt. Ausfälle im Gesichtsfeld bezeichnet man als Skotome. Beim Glaukom treten im Verlauf typischerweise sogenannte Parazentralskotome auf. Sie erscheinen bogenförmig, unter Aussparung der Makula, und bleiben daher lange unbemerkt. Die Darstellung von Gesichtsfelddefekten erfolgt an jedem Auge einzeln mit Hilfe der Perimetrie.¹

Man unterscheidet die kinetische (Goldmann-Perimetrie) von der statischen Perimetrie. Die statische, computergesteuerte Perimetrie ist beim Glaukom-Management prinzipiell zu bevorzugen, da sie besser geeignet ist, um frühe Defekte aufzuzeigen,

und weniger subjektiv ist als die manuelle Goldmann-Perimetrie ¹. Dabei wird an unterschiedlichen Punkten des Gesichtsfeldes die Helligkeit einer unbewegten (statischen) Lichtmarke so lange gesteigert, bis diese wahrgenommen wird. Zur Verlaufskontrolle bietet sich u.a. die Angabe des MDs (Mean Defect) an ⁸.

1.2.3.5 Spaltlampenuntersuchung

Bei der Untersuchung an der Spaltlampe ist in der Glaukom-Diagnostik der Fokus auf den Kammerwinkelzugang, die Vorderkammertiefe und eventuelle Veränderungen der Iris, als Hinweis auf ein Sekundärglaukom, zu legen.

1.2.3.6 Gonioskopie

Sie dient der Darstellung der Kammerwinkels, der ohne Hilfsmittel nicht einsehbar ist. Dabei wird ein Gonioskop oder ein Dreispiegel-Kontaktglas auf die anästhesierte Hornhaut aufgesetzt, das die Lichtstrahlen über einen Spiegel umlenkt. Erfassbare Beurteilungskriterien der Kammerwinkeltopographie beinhalten die Weite des Kammerwinkels (Einteilung nach Shaffer oder Scheie), die Iriskonfiguration, das Ausmaß der trabekulären Pigmentierung und die Darstellung von möglichen Goniosynechien oder pathologischen Gefäßen ⁸. Abbildung 5 zeigt den gonioskopischen Blick auf den Kammerwinkel.

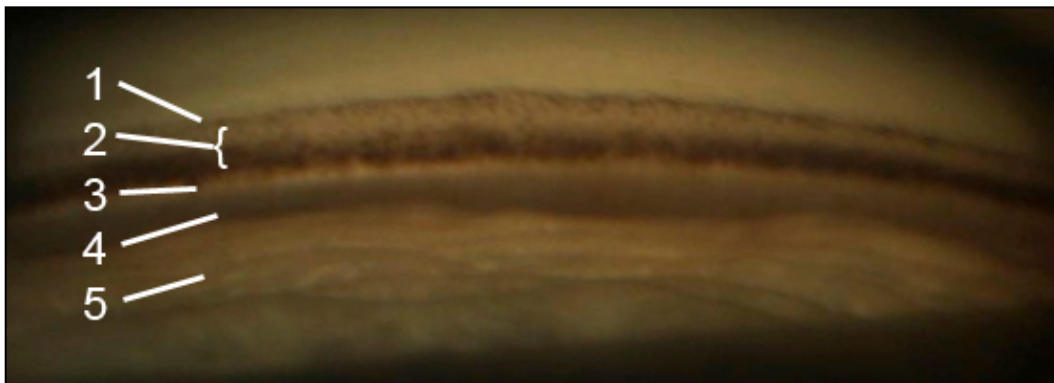


Abbildung 5: Gonioskopie des Kammerwinkels. (1) Schwalbe Linie: die Grenzlinie zwischen Hornhautendothel und Trabekelwerk, (2) unipigmentiertes (vorne) und pigmentiertes (hinten) Trabekelmaschenwerk: in dieser Höhe befindet sich der Schlemmkanal, (3) Skleralsporn, (4) Ziliarkörperband, (5) Irisvorderfläche. Quelle: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kammerwinkel.jpg>. Lizenz siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/de/legalcode>. Rechteinhaber Snoop.

1.2.4 Einteilung der Glaukome

Die Einteilung der Glaukome erfolgt einerseits nach der Ätiologie in primäre und sekundäre Glaukome. Primäre Glaukome treten spontan auf, sekundäre Glaukome sind Folge von anderen Augenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen. Bei letzteren spielt die Pathogenese eine wichtige Rolle, da sich ihre Therapie stark daran orientiert. Es steht ein entsprechend breites und bestenfalls kausales Therapiespektrum zur Verfügung ¹. In dieser Studie wurden Sekundärglaukome (inklusive PEX-Glaukome) ausgeschlossen (siehe Methoden), weshalb hier nicht näher auf sie eingegangen wird. Auch die Gruppe der primären Glaukome kann nach der Pathogenese weiter eingeteilt werden. Man unterscheidet dabei Offenwinkelglaukome von Winkelblockglaukomen. Die Offenwinkelglaukome machen über 90% der primären Glaukome aus ¹. Dabei steht pathogenetisch die mangelnde Durchlässigkeit des Trabekelmaschenwerks im Mittelpunkt. Bei Sklerosierung oder Verschlammung kann das Kammerwasser trotz weitem Kammerwinkel nicht abfließen. Im Gegensatz dazu kommt es beim Winkelblockglaukom zu einer Verengung oder kompletten Verlegung des Kammerwinkels. Die strikte Abgrenzung des Offenwinkelglaukoms zum Winkelblockglaukom gründet unter anderem in ihren unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen (Iridotomie oder Iridektomie beim Winkelblock) ⁸. Die SLT ist beim Winkelblockglaukom nicht indiziert, daher wird diese Form des Glaukoms hier nicht näher beschrieben.

1.2.4.1 Offenwinkelglaukom

Beim primären Offenwinkelglaukom (Primär chronisches Offenwinkelglaukom, PCOWG) steht pathogenetisch die mangelnde Durchlässigkeit des Trabekelmaschenwerks im Mittelpunkt. Durch Ablagerung von hyalinem Material kann das Kammerwasser trotz anatomisch weitem Kammerwinkel nicht abfließen. Daraus resultieren eher moderate Anstiege des IODs mit konsekutiver, langsam progredienter Schädigung der Optikusfasern ¹. Es handelt sich hierbei insgesamt um die häufigste Form des Glaukoms, wobei die Angaben zwischen 40 und 70 % schwanken ¹⁴. Die Patienten sind oft jahrelang beschwerdefrei. Erst wenn Skotome das zentrale Blickfeld beeinträchtigen und sich dadurch der Visus reduziert werden diese bemerkt.

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines PCOWGs gilt ein erhöhter IOD (> 21 mmHg) ⁶. Nemesure et al. berichteten in einer retrospektiven Studie mit einem von Beobachtungszeitraum 9 Jahren, dass durchschnittlich mit jedem mmHg Augen-

innendruck das Risiko, ein PCOWG zu entwickeln, um 12% anstieg ¹⁵. Weitere Risikofaktoren sind:

- Augeninnendruckschwankungen im Tagesverlauf
- höheres Patientenalter
- dunkle Hautfarbe (besonders afrokaribische Abstammung)
- Glaukom bei Blutsverwandten ersten Grades
- geringe Hornhautdicke
- hohe Myopie (> - 5 dpt)
- internistische Vorerkrankungen (arterielle Hypotonie, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen). ^{1,8,16}

1.2.4.2 Normaldruckglaukom als Sonderform des Offenwinkelglaukoms

Obwohl der IOD immer im statistischen Normbereich liegt und der Kammerwinkel offen ist, kommt es hierbei zu einer progredienten, glaukomatösen Optikusatrophie mit Gesichtsfeldausfällen. Es wird angenommen, dass eine besondere Vulnerabilität der Optikusfasern und der Lamina cribrosa vorliegt, wodurch es bereits bei statistisch normalen Augeninnendruckwerten zu einer Schädigung der Nervenfasern kommt ¹.

Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Normaldruckglaukoms sind:

- niedriger Blutdruck
- generelle, vasospastische Zeichen wie Migräne oder Raynaud-Syndrom in der Krankengeschichte
- niedriger Body-Mass-Index
- geringe Hornhautdicke. ^{7,8,17}

Trotz normaler Augendruckwerte kann durch ein weiteres Absenken des IODs eine Progressionsverlangsamung erreicht werden ^{6,8,18}.

1.2.4.3 Okuläre Hypertension

Von okulärer Hypertension spricht man, wenn wiederholt ein Augendruck über der statistischen Norm gemessen wird (> 21 mmHg), ohne, dass eine begleitende Schädigung des Sehnervs oder des Gesichtsfeldes festgestellt werden kann. Dieses Phänomen wird nicht als eigenständige Erkrankung betrachtet, insbesondere nicht als Glaukom und ist nicht per se behandlungspflichtig. ⁶ 4-7 % der Bevölkerung über 40 Jahre leiden darunter ¹⁴. Bei ca. 10% der Patienten mit okulärer Hypertension kommt

es innerhalb von fünf Jahren zur Konversion in ein Glaukom, was regelmäßige Kontrollen des Sehnervenkopfes notwendig macht⁶. Eine drucksenkende Therapie verringert das Konversionsrisiko¹⁹.

1.2.5 Therapie des Offenwinkelglaukoms

Aktuell liegt der einzige evidente Therapieansatz beim Offenwinkelglaukom in der Senkung des Augeninnendrucks. Hierdurch kann eine Verlangsamung der Progression der glaukomatösen Optikusatrophie und des Visusverlustes erreicht werden.^{1,11}

Abbildung 6 zeigt die Therapieansätze zur Reduktion des IODs.

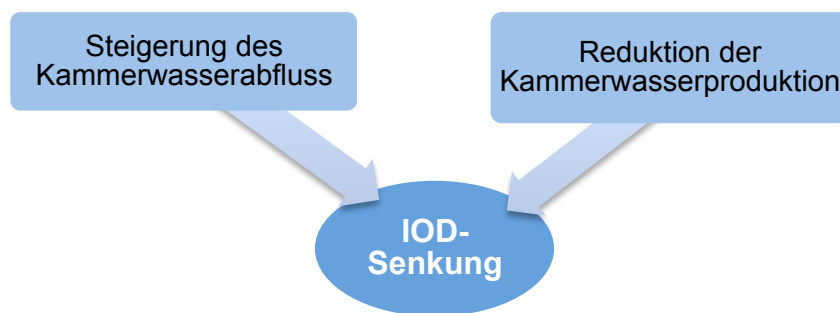


Abbildung 6: Wirkprinzipien der therapeutischen Augeninnendruckreduktion: Eingriff in die Balance des Kammerwasserhaushaltes.

Als allgemeines Therapieziel gilt die Stabilisierung des Befundes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und damit die Normalisierung der Apoptoserate der retinalen Ganglienzellen auf den physiologischen Alterungsprozess¹¹. In den „Results From the Early Manifest Glaucoma Trial“ von 2002 wurde im Rahmen einer klinischen Studie die Progredienz der Cup-Disc-Ratio und des Gesichtsfeldverlustes zwischen Glaukompatienten mit und ohne drucksenkende Therapie verglichen²⁰. Es zeigte sich, dass durch eine mittlere Druckreduktion von 5,1 mmHg eine Progredienz des Gesichtsfeldverlustes und/ oder eine Verschlechterung der CDR verhindert werden konnte (Auftreten einer Progression bei 45% der therapierten Patienten versus 62% in der Kontrollgruppe). In „The Advanced Glaucoma Intervention Study“ wurde gezeigt, dass Patienten, bei denen der IOD über eine Follow-up-Dauer von 6 Jahren konstant unter 18 mmHg gehalten wurde (100% der Untersuchungen), die Progression des Gesichtsfeldverlustes (gemessen mittels *visual field defect score*) minimal war²¹. Im Gegensatz dazu wiesen Augen, die in weniger als 50% der Untersuchungen einen IOD<18mmHg hatten, eine signifikante Verschlechterung des Scores auf.

Die Formulierung eines Zieldrucks kann eine gute Hilfestellung für das Management von Glaukompatienten darstellen. Dieser kann als höchstes, noch zulässiges IOD-Niveau beschrieben werden, bei dem erwartungsgemäß keine weitere glaukomatöse Schädigung eintreten wird, oder, das die Krankheitsprogression auf ein Minimum reduzieren kann. Dieses Niveau variiert interindividuell und auch zwischen den Augen eines Patienten. Prinzipiell gilt, je größer der Sehnervenschaden, desto geringer sollte der angestrebte Augeninnendruck sein, um die weitere Progression bestmöglich zu verhindern ¹¹. Da vor allem auch Druckschwankungen im Tagesverlauf einen Risikofaktor für die Progression des Glaukoms darstellen, sollte die Kontrolle des Zieldrucks möglichst im Tag-Nacht-Druckprofil erfolgen ¹. Eine Verschlechterung der Gesichtsfeldausfälle und der Papillenmorphologie ist auch bei behandelten Glaukompatienten nicht ungewöhnlich, selbst wenn der IOD im Zielbereich liegt. ⁸ Nur durch regelmäßige Untersuchungen kann die Progressionsrate bestimmt werden und festgestellt werden, ob die angestrebte Drucksenkung ausreichend ist ^{8,10,14}. Grundsätzlich müssen Therapieentscheidungen im Glaukom-Management dynamisch getroffen werden und sind nicht an initiale Festlegungen gebunden ¹⁰.

Die Möglichkeiten zur Drucksenkung beruhen auf den Säulen der medikamentösen und der interventionellen Therapie, zu der Laserverfahren und offen-chirurgische Eingriffe gezählt werden (siehe Abbildung 7). Die Wahl der Therapie sollte immer im Hinblick auf Lebensqualität des Patienten und Nebenwirkungen hinterfragt werden ⁸.

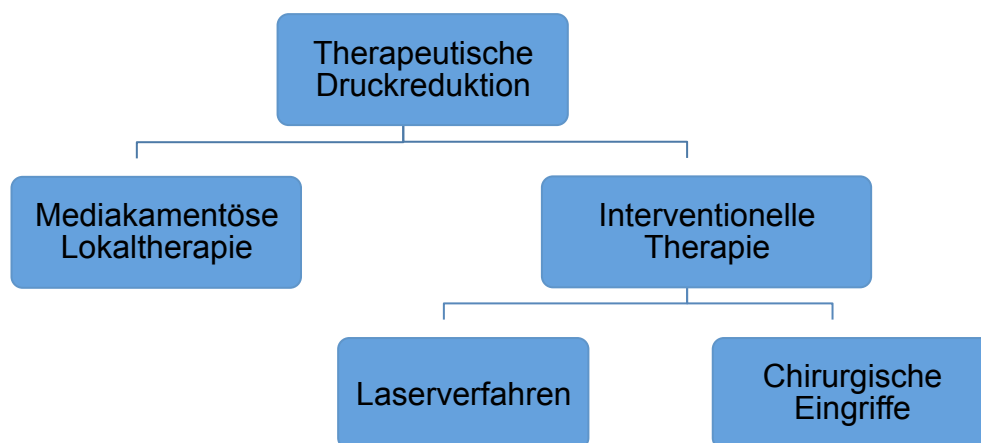


Abbildung 7: Therapeutisches Vorgehen beim PCOWG. Modifiziert nach „Terminologie und Handlungsrichtlinien für Glaukome“ der European Glaucoma Society ^{1,11}.

1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

1876 initialisierte A. Weber mit der Einführung des Pilocarpium moriatum als Miotikum die medikamentöse Glaukomtherapie²². Außer in Ausnahmefällen (orale oder intra-venöse Zufuhr) erfolgt die Applikation der antiglaukomatösen Medikamente topisch in Form von Augentropfen⁹. Dabei ist zu bedenken, dass von einem in das Auge installierten Tropfen nur 20% intraokular eindringen⁸. Der Rest fließt nach außen über die Wange beziehungsweise über den Tränengang ab. Über die stark vaskularisierte Nasenschleimhaut kann es zu einer erheblichen Absorption kommen, was die Gefahr von systemischen Nebenwirkungen erhöht⁸. Heutzutage wird ein breites Spektrum von anti-glaukomatösen Augentropfen angeboten, ergänzt durch Kombinationspräparate und konservierungsmittelfreie Alternativen^{5,22}. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten.

Die European Glaucoma Society empfiehlt Betablocker, α_2 -Agonisten, topische Carboanhydrasehemmer und Prostaglandinanaloga als *First-Line*-Medikamente⁸. Wirkstoffe, die den Abfluss des Kammerwassers beeinflussen (vor allem Prostaglandinanaloga) bieten dabei prinzipiell den Vorteil, dass sie besser vor Druckschwankungen schützen und, dass sie die physiologische Kammerwasserproduktion, die zum Beispiel für die Ernährung von Linse und Cornea essentiell ist, nicht beeinflussen⁷. Beta-Blocker sind effektiv, kostengünstig und werden meist gut toleriert. Daher wurden sie jahrelang als Therapie der ersten Wahl eingesetzt.⁸ Die teureren Prostaglandinanaloga (PGA) gelten derzeit als die potentesten abflusssteigernden Medikamente^{5,23}. Sie sind bereits seit längerer Zeit als *First-Line*-Therapeutika zugelassen (Latanoprost seit 2002, Travoprost seit 2003²⁴) und erfreuen sich an zunehmender Beliebtheit⁸. Für alle topischen Antiglaukomatosa gilt, dass durch eine Dosissteigerung keine weitere Drucksenkung erreicht werden kann, sondern nur die Nebenwirkungsrate steigt²².

Heutzutage gibt es in der Therapie des Glaukoms mehr Optionen denn je. Aber nicht nur die Potenz der Drucksenkung sollte einen Einfluss auf die Entscheidung haben, sondern auch die individuell intellektuellen, körperlichen oder finanziellen Fähigkeiten des Patienten⁵. Wichtige andere Überlegungen, die zur Wahl der Therapie beitragen sollten, sind mögliche Tagesdruckschwankungen unter der Behandlung, mögliche unerwünschten Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen mit anderen Medikamenten bei vorbehandelten Patienten⁵. Auch die Patientenzufriedenheit und die zu erwartende Compliance sind wichtige Entscheidungsfaktoren auf der Suche nach der

optimalen Therapie. Wenn möglich, sind bei der Tropftherapie Einfachmedikationen zu bevorzugen, da die Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen mit der Anzahl der Wirkstoffe steigt⁸. Zudem sinkt mit der Anzahl der verordneten Präparate die Compliance der Patienten²⁵. Dabei ist Incompliance ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, das sowohl schwer vorauszusagen als auch nachzuweisen und dementsprechend schwer zu beeinflussen ist. Prinzipiell sollte man bei schlechtem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie immer diese Ursache bedenken.⁸ Spätestens bei Progression des Glaukoms unter ausgeschöpften medikamentösen Möglichkeiten sollte man eine interventionelle Therapie in Betracht ziehen⁷.

Substanz	Beta-Blocker	Alpha-2-Agonisten	Prostaglandin-analoga	Carboanhydrase-hemmer	Parasympatho-mimetika
IOD-Reduktion	20-25%	20-25%	25-33%	15-20%	20-25%
Markteinführung	1978 (Timolol)	1996 (Brimonidin)	1996 (Latanoprost)	1994 (Dorzolamid)	1876 (Pilocarpin)
Applikation	1-2 mal tgl	2-3 mal tgl.	1 mal tgl.	2-3 mal tgl.	3-4 mal tgl.
Verträglichkeit	+++	++	++ / +++	+ / +++	++ / +++
Wirkprinzip	KW-Produktion ↓	KW-Produktion ↓ und KW-Abfluss ↑	KW-Abfluss ↑	KW-Produktion ↓	KW-Abfluss ↑
Wirkmechanismus	Hemmung der β -Rezeptoren des Ziliarepithels und somit Hemmung der Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Durch Aktivierung der α -vermittelten Hemmung der Na ⁺ -K ⁺ -ATPase KW-Produktion ↓, zusätzlich KW-Abfluss ↑	Aktivierung des uveo-skleralen Abflusses, zusätzlich Steigerung des trabekulären Abflusses	Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörperepithel	Tonus d. Ziliarmuskels ↑, dadurch Spreizen des Trabekelmaschenwerks und somit Abfluss ↑ über Schlemmkanal
UNW (z.B.)	Tränenproduktion ↓, Bronchokonstriktion, kardial negativ dromotrope, chronotrope und inotrope Wirkung	Peripherer Blutdruck ↓, trockener Mund, Müdigkeit, Schläfrigkeit	Irispigmentierung und Wimpernwachstum ↑, Uveitis anterior, zystoides Makulaödem bei Pseudophakie	Gastrointestinale Störungen, Parästhesien, Elektrolytentgleisungen	Miosis, Pseudomyopisierung, Bronchospasmus, intestinale Krämpfe
Kosten	+	++	+++	++	+

Tabelle 1: Übersicht über die pharmakologischen, lokalen Therapiemöglichkeiten des PCOWG. (KW) Kammerwasser. Modifiziert nach „Terminology and Guidelines for Glaucoma“, European Glaucoma Society^{11,24}.

1.2.5.2 Interventionelle Verfahren

Die Unabhängigkeit von Patientenfaktoren wie Incompliance oder Fehlapplikation, zum Beispiel bei Arthritis, ist ein klarer Vorteil der invasiven Glaukomtherapie. Man unterscheidet dabei Bulbus-eröffnende- von nicht-Bulbus-eröffnenden Verfahren.

1.2.5.2.1 Bulbus-eröffnende Interventionen

Mittlerweile hat sich eine große Anzahl an Bulbus-eröffnenden Interventionsmöglichkeiten in der Therapie des PCOWGs etabliert. Tabelle 2 bietet einen Überblick darüber.

Fistulierende Operationen	<ul style="list-style-type: none">• Trabekulektomie (mit oder ohne MMC)• Antiglaukomatöse Drainageimplantate
Nicht-fistulierende Operationen	<ul style="list-style-type: none">• Tiefe Sklerektomie• Viskokanalostomie• Kanaloplastik
Minimal-invasive Kammerwinkelchirurgie	<ul style="list-style-type: none">• Trabektom-Operation• Eximer-Laser-Trabekulotomie
Kammerwinkelstents	Verschiedene Hersteller (z.B.: iStent [®])
Trabekulotomie/ Goniotomie	

Tabelle 2: Überblick über die gängigen, Bulbus-eröffnenden Verfahren der Glaukomtherapie.

Trotz kontinuierlicher Fortschritte ist das Risiko ernsthafter Komplikationen nach einigen dieser chirurgischen Eingriffen, wie zum Beispiel die Visusverschlechterung durch eine postoperative Katarakt, ein Makulaödem oder eine hypotoniebedingte Makulopathie, nach wie vor beachtlich^{7,26}.

Bei den fistulierenden Operationen wird ein neuer Abflussweg für das Kammerwasser unter die Bindehaut geschaffen, wo es von Lymphgefäßen und Venen aufgenommen wird¹. Die Trabekulektomie ist derzeit die am häufigsten durchgeführte Operation beim Offenwinkelglaukom⁷. Bei den Drainageimplantaten handelt es sich um unterschiedliche Kammerwasserdrainagesysteme mit ähnlicher Funktionsweise. Grundsätzlich wird ein kleiner Silikonschlauch durch einen Skleratunnel in die Vorderkammer eingeführt. Er ist mit einer Drainageplatte verbunden, die subkonjunktival als Platzhalter für das zukünftige Filtrationsareal dient.¹

Unter nicht-fistulierenden Operationen versteht man die tiefe Sklerektomie und die Viskokanalostomie. Bei der tiefen Sklerektomie belässt man eine mikroskopisch dünne Membran zwischen der Vorderkammer und dem Skleradeckel. Dadurch vermeidet man einen überschießenden Kammerwasserabfluss in den ersten Tagen. Bei

der Viskokanalostomie wird der Schlemmkanal durch hochvisköse Hyaluronsäure aufgeweitet. Dadurch soll der natürliche Abfluss des Kammerwassers verbessert werden. Die Kanaloplastik ist eine Weiterentwicklung der Viskokanalostomie. Hier wird zusätzlich ein Faden in den Schlemmkanal eingelegt und angespannt, sodass Schlemmkanal und Trabekelwerk dauerhaft geweitet werden.

Die Trabekulotomie und die Goniotomie werden vor allem beim kongenitalen Glaukom eingesetzt.¹

1.2.5.2.2 Nicht-Bulbus-eröffnende Interventionen

Bei den nicht-Bulbus-eröffnenden Interventionen kommen vor allem Lasertherapieverfahren zum Einsatz, die ab externo angewandt werden und dennoch intraokular wirken. Grundsätzlich vereint die Lasertherapie die Unabhängigkeit von Patientenfaktoren mit einer geringeren Komplikationsrate als bei Bulbus-eröffnenden Eingriffen und hat sich daher zu einer interessanten Alternative entwickelt²⁶. Man unterscheidet die zyklodestruktiven Verfahren von der Lasertrabekuloplastik.

1.2.5.2.2.1 Zyklodestruktive Verfahren ab externo

Hier wird zwischen der Zyklphotokoagulation (*Cyclophotocoagulation*, CPC) und der Zyklkryokoagulation (*Cyclokryocoagulation*, CKC) unterschieden. Beide Verfahren basieren auf der Minderung der Kammerwasserproduktion durch Destruktion des Kammerwasser-produzierenden Ziliarkörperepithels. Bei der Zyklphotokoagulation wird hierfür ein Infrarotlaser verwendet, mit dem das Ziliarepithel transskleral, ohne Eröffnung des Bulbus, erreicht werden kann. Die Absorption der Laserenergie führt zur Destruktion. Bei der Zyklkryokoagulation wird dieser Effekt, anstatt von Laserherden, mit Kälteherden herbeigeführt.¹ Sowohl Konzept als auch Effektivität dieser Verfahren werden kontrovers diskutiert⁷.

1.2.5.2.2.2 Lasertrabekuloplastik

Die Geschichte der Lasertrabekuloplastik in der Glaukombehandlung begann 1973 als Worthen und Wickham zum ersten Mal einen Argon Laser benutzten, um erfolgreich das trabekuläre Maschenwerk zu photokoagulieren und so den intraokularen Druck zu reduzieren²⁷.

1.2.5.2.2.1 Argon Laser Trabekuloplastik

1979 wurde die Argon Laser Trabekuloplastik (ALT) von Wise und Witter vorgestellt und für die Therapie des Offenwinkelglaukoms zugelassen ²⁸. Die Studienlage spricht dafür, dass es bei der ALT durch einen erhöhten Abfluss des Kammerwassers zur Reduktion des IODs kommt, ohne die Kammerwasserproduktion zu beeinflussen ^{29,30}.

Es wird ein blau-grüner Argon Laser mit Wellenlängen zwischen 488 und 514 nm eingesetzt. Es werden zwischen 50 und 100 Laserspots mit einer Größe von 50 µm für je 0,1 Sekunden mit einer durchschnittlichen Energie von 500 bis 1200 mW in den Übergangsbereich vom unpigmentierten zum pigmentierten Trabekelmaschenwerk appliziert ^{11,30,31}.

Die drucksenkende Wirkung der ALT wurde bereits in vielen Studien belegt, allerdings zeigte eine Studie von Shingleton et al., dass die Wirkung langfristig wieder nachlässt. Die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Untersuchungsergebnisses (Drucksenkung ≥ 3 mmHg, IOD ≤ 19 mmHg, stabiles Gesichtsfeld, stabiler Sehnerv) nahm von 77% im ersten Jahr bis zu 32% nach 10 Jahren deutlich ab ³². Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, dass viele Patienten nach einer ALT wieder therapiebedürftig werden können ³², wobei eine erneute ALT (repetitive Argon Laser Trabekuloplastik, RALT) generell als ineffektiv und daher nicht empfehlenswert eingestuft wird ³³.

Neben dieser Erkenntnis führten auch die häufig aufgetretenen Nebenwirkungen wie thermische Schäden mit Fibrosierung und Narbenbildung, post-interventionelle Druckanstiege beziehungsweise Druckspitzen, inflammatorische Reaktionen in der Vorderkammer, Schmerzen oder das Auftreten eines Hornhautödems dazu, dass die ALT seltener angewandt wurde ^{30,34}.

Die meisten dieser Komplikationen lassen sich auf die hohe Energiemenge zurückführen, die bei der ALT benötigt wird. Histologisch wurden multiple Veränderungen durch eine ALT nachgewiesen: Krater im uvealen Maschenwerk, Koagulationsschäden mit Abreißen von Kollagenfasern, fibrinöse Exsudate, Lyse endothelialer Zellen und Akkumulation von nuklearem und zytoplasmatischen Debris ³⁵.

Daher wurden bald erste Versuche unternommen, die Laserenergie zu reduzieren, in der Hoffnung so die Komplikationsrate minimieren zu können, ohne den drucksenkenden Effekt zu verlieren.

1.2.5.2.2.2 Selektive Lasertrabekuloplastik

Latina et al. konnten 1995 erstmals nachweisen, dass eine Koagulation des trabekulären Maschenwerks für den drucksenkenden Effekt der Lasertrabekuloplastik nicht nötig ist. Sie entwickelten die Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT), ein Verfahren bei dem mit einem 532-nm Frequenz-gedoppelten q-switched nd:YAG Laser nur selektiv die pigmentierten trabekulären Maschenwerkszellen einen kurzen Laserimpuls mit großem Spotdurchmesser absorbieren und durch die entstehende Wärme beeinträchtigt werden. Benachbarte Zellen werden dabei vor thermalen Kollateralschäden geschützt und die Trabekelmaschenwerksarchitektur bleibt erhalten.³⁶ Die SLT wurde 2001 zur Behandlung des Glaukoms zugelassen³⁰.

Im Rahmen von histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte die vermutete selektive Wirkung bestätigt werden. Es wurde gezeigt, dass durch die SLT nur pigmentierte Zellen beschädigt werden, während benachbarte, nicht pigmentierte Zellen intakt bleiben. Die Veränderungen sind insgesamt diskreter als bei der ALT. Es kommt lediglich zum Aufbrechen von intrazytoplasmatischen Pigmentgranula und einer Spaltbildung zwischen den trabekulären Endothelzellen.³⁵ Im Gegensatz zur ALT bleiben Koagulationsschäden und Narbenbildungen im Trabekelmaschenwerk aus³⁶.

1998 führten Latina et al. die erste klinische Studie zur SLT durch, um Informationen über ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu erlangen³⁷. Sie lieferte in allen Fragestellungen positive Ergebnisse. Insgesamt ist der drucksenkende Effekt der SLT mit dem der ALT vergleichbar^{38,39}.

Für die SLT gibt es mehrere Indikationen. Sie kann als Primärtherapie bei neu diagnostizierten Glaukomen eingesetzt werden, als Therapieerweiterung neben der medikamentösen Behandlung, als Behandlungsalternative bei Incompliance der Patienten oder auch als letzter Versuch bei Patienten mit unzureichender Drucksenkung unter multipler medikamentöser Therapie, um Bulbus-eröffnende Eingriffe hinauszögern zu können⁴⁰.

In der Durchführung unterscheidet sich die SLT nur minimal von der ALT. Es werden flächenmäßig größere Laserherde als bei der ALT gesetzt (400µm vs. 50µm), um sicherzustellen, dass die Fluenz (mJ/mm^2) gering bleibt (siehe Abbildung 8)¹¹. Dies ist essentiell um die Selektivität der SLT gewährleisten zu können.

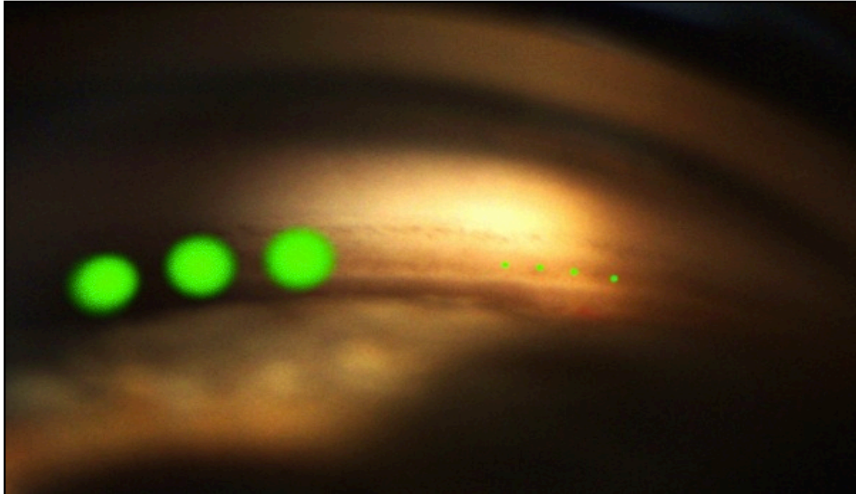


Abbildung 8: Schematischer Vergleich der Laserherde der SLT (links) und der ALT (rechts) mit Blick auf den Kammerwinkel.

Die Behandlung kann ab 0,4mJ begonnen werden und wird dann in 0,1-0,2mJ Schritten titrierend erhöht oder erniedrigt bis die Energieschwelle erreicht ist und sich sogenannte Champagnerbläschen zeigen. Kleine Champagnerbläschen sollte man über 50% der Behandlungsdauer beobachten können. Die Impulsdauer ist mit 3 Nanosekunden deutlich geringer als bei der ALT.^{11,30}

Durch das niedrigere Energielevel und die gezielte Behandlung der pigmentierten Zellen wird das trabekuläre Maschenwerk nur minimal geschädigt, was prinzipiell wiederholte Anwendungen möglich macht^{30,35}. Die häufigsten Komplikationen dieses selektiven Verfahrens sind eine transiente Drucksteigerung und eine entzündliche Reaktion in der Vorderkammer. Seltenerer unerwünschte Nebenwirkungen sind das Auftreten einer unspezifischen Konjunktivitis, eines Hornhautödems oder kornealer Läsionen.³⁴

Die Wirksamkeit der SLT und mögliche Einflussfaktoren darauf werden in der Literatur uneinheitlich beschrieben. Vor allem die Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga wurde bereits in einigen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse unterschiedlich ausfielen. Zudem findet man in der Literatur Anhalt für weitere mögliche Einflussfaktoren auf das Ergebnis der SLT. Unter anderem berichteten Hirn et al. kürzlich über eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangsdruck und dem Ausmaß der Drucksenkung nach einem Jahr²⁶. Die Bedeutung des Linsenstatus und des Pigmentierungsgrades wird nach wie vor kontrovers diskutiert^{26,41,42}.

1.3 Ziel dieser Studie

Die SLT hat sich als sichere und wirksame Therapieoption für Glaukompatienten etabliert. Ihr Vorteil liegt in der geringen Invasivität mit der Möglichkeit wiederholter

Anwendungen. In dieser Studie soll retrospektiv ihre Wirksamkeit in der Anwendung bei Patienten mit PCOWG überprüft werden.

In der Literatur findet man Anhalt für einige Faktoren, die das Ergebnis der SLT beeinflussen könnten. Diese Faktoren, wie die Höhe des Ausgangsdrucks, der Linsenstatus, die Pigmentierung und Konfiguration des Kammerwinkels und eine Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga, sollen mit dem Ausmaß der Drucksenkung durch die SLT korreliert werden. Mittels Analyse eines gemischten Modells soll ihre prognostische Bedeutung untersucht werden, um sie zukünftig in die Therapieentscheidung pro/contra SLT einfließen lassen zu können. Es sollen konkrete Entscheidungshilfen für das praktische Vorgehen entwickelt werden, um die Erfolgsrate der SLT zu verbessern.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als retrospektive Datenanalyse im Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg) geprüft und bewilligt (internes Zeichen **S 18(a)/2013**). Die Studienteilnehmer wurden vor Studienbeginn ausführlich über Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt, bevor das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme eingeholt wurde (siehe Anhang). Es wurden nur Daten von Patienten analysiert, die ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten.

Die Datenerhebung gliederte sich in zwei Teile. Basisdaten der Patienten wie Alter, Geschlecht, Datum der SLT, Augeninnendruck vor und nach der Laserbehandlung wurden aus den klinikinternen Daten übernommen. Um einen längeren Beobachtungszeitraum des Augendruckes gewährleisten zu können, war es nötig, die behandelnden ambulanten Augenärzte der Patienten mit einzubeziehen. Dafür wurden diese von ihren Patienten schriftlich einmalig von ihrer Schweigepflicht entbunden (siehe Anhang).

Es wurde Auskunft über die Augeninnendruckwerte zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten eingeholt, sowie über die derzeitige Tropftherapie inklusive Dosierung. Die Augenärzte erhielten dazu Kopien der Einverständniserklärungen und der Schweigepflichtsentbindungen ihrer Patienten.

2.2 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2010 bis Februar 2013 wurden im Ernst von Bergmann Klinikum insgesamt 211 Selektive Lasertrabekuloplastiken durchgeführt. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum beidseits mit einer SLT behandelt wurden, wurden beide Augen in die Studie eingeschlossen. Wurde ein Auge in dem Datenerhebungszeitraum mehrfach behandelt, wurde nur die letzte SLT-Behandlung untersucht, die Vorherigen fließen in die Voroperationen mit ein. Dies war bei fünf der 211 SLTs der Fall. Nach Abzug der Re-SLTs wurden somit 206 Augen behandelt.

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie waren Patientenalter < 18 Jahre, Engwinkelglaukome beziehungsweise ein enger Kammerwinkel (gonioskopisch Shaffer-Grad 0 und 1), Sekundärglaukome inklusive PEX-Glaukome und juvenile Glaukome. Vorbehandlungen mit einer Lasertrabekuloplastik waren kein Ausschlusskriterium.

Sechs Augen wurden aufgrund eines PEX-Glaukoms ausgeschlossen. Bei einem Auge handelte es sich um ein Pigmentdispersionsglaukom. Bei einem Auge war eine Engwinkelkomponente beschrieben. Bei einem Auge handelte es sich um ein Sekundärglaukom, bei zwei weiteren um ein juveniles Glaukom.

Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien wurden 195 Augen von 138 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten wir von 90 Patienten (130 Augen) die Erlaubnis, ihre Daten analysieren zu dürfen und die erforderliche Schweigepflichtentbindung für die behandelnden, niedergelassenen Augenärzte, um bei diesen weitere Informationen bezüglich der Druckwerte einholen zu können.

2.3 SLT- Behandlungsprotokoll

Die Behandlung wurde von zwei Oberärztinnen der Klinik nach dem standardisierten Therapieschema durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine 360° SLT. Die Energie pro Laserspot und die Gesamtanzahl der Spots wurden dokumentiert. Die SLT wurde mit dem Ellex Solo Laser LT5106-S (Ellex Medical Pty Ltd, Adelaide, Australia) durchgeführt. Vor der Behandlung erhielten alle Patienten eine topische Kornealanästhesie mit Oxybuprocainhydrochlorid-Augentropfen (Conjuncain[®] EDO[®]). Die SLT wurde nach Gabe von Pilocarpin-Augentropfen (Pilomann[®] 1%) im Miosis durchgeführt.

Der Spotdurchmesser sowie die Pulsdauer waren geräteseitig mit 400 µm und 3 ns vorgegeben. Die Laserherde wurden fortlaufend über die 360°-Zirkumferenz des trabekulären Maschenwerks gesetzt. Die Laserenergie wurde initial auf 0,8 mJ gestellt und dann in Schritten von 0,2 mJ langsam gesteigert, bis die gewünschte Bläschenbildung („Champagner-Blasen“) beobachtet werden konnte. Falls diese bereits bei 0,8 mJ auftrat, wurde die Energie in 0,1 mJ-Schritten bis unter den Schwellenwert der Bläschenbildung reduziert.

Postinterventionell wurde keine antientzündliche Therapie verordnet. Zwei Stunden nach SLT wurde der IOD kontrolliert, um eventuelle Druckspitzen zu detektieren und diese ggf. lokal drucksenkend zu behandeln.

Basisdaten	Glaukom-spezifische Diagnostik	SLT-Daten
<ul style="list-style-type: none"> •Alter des Patienten •Vorerkrankungen des Patienten •Bestkorrigierter Visus •Linsenstatus •Voroperationen am behandelten Auge 	<ul style="list-style-type: none"> •IOD vor und nach SLT zu den definierten Kontrollzeitpunkten •AGD vor und nach SLT zu den definierten Kontrollzeitpunkten •Hornhautdicke •Cup-Disc-Ratio •Gonioskopie: Shaffer- und Pigmentierungsgrad •Gesichtsfeld: Mean Defect 	<ul style="list-style-type: none"> •Energie pro Spot •Anzahl der Spots •Gesamtenergie

2.4 Erhobene Daten

Tabelle 3 zeigt sämtliche erhobene Patientendaten der Studienkohorte.

Tabelle 3: Darstellung aller erhobenen Daten der Kohorte.

2.5 Beschreibung der glaukomspezifischen Daten

2.5.1 Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie

Der intraokulare Druck wurde mittels Applanationstonometrie nach Goldmann bestimmt. Die Untersuchung erfolgte an der Spaltlampe am sitzenden Patienten. Mit dem Applanationstonometer wird die Kraft gemessen, die erforderlich ist, um ein planes Mess-köpfchen so mit der Hornhaut in Kontakt zu bringen, dass eine Fläche von 3,06mm abgeplattet wird. Dieser Anpressdruck entspricht dem intraokularen Druck. ¹

2.5.2 Messung der zentralen Hornhautdicke

Die Hornhautdicke (*central corneal thickness, CCT*) wurde standardmäßig mit der Ultra-schallpachymetrie bestimmt.

2.5.3 Papillendiagnostik

Die Papillenbeurteilung erfolgte in Mydriasis mittels indirekter Ophthalmoskopie. Zur Beschreibung der Papillenexkavation wurde die Cup-Disc-Ratio erhoben. Sie beschreibt das Verhältnis zwischen Exkavation und Gesamtpapillendurchmesser.

2.5.4 Gesichtsfelduntersuchung

Das Gesichtsfeld wurde mittels Schwellenperimetrie mit dem Haag Streit Octopus[®] 900 Perimeter (Programm: *Eye Suite TM*) untersucht. Die Untersuchung wurde mit dem Test OP1/ G Dynamisch WW durchgeführt. Dabei werden verschiedene Gesichtsfeld-Indizes ausgegeben, die das Testergebnis zusammenfassen. Der errechnete Mean Defect (MD) wurde als standardisierter Parameter in die Datenerhebung aufgenommen. Er beschreibt die mittlere Differenz zwischen den alterskorrigierten Normwerten und den gemessenen Schwellenwerten an allen Messpunktorten. Dementsprechend hat ein normales Gesichtsfeld einen MD-Wert von etwa 0 dB. Eine Verschlechterung zeigt sich in positiven MD-Werten. ¹¹

2.5.5 Gonioskopie

Der Kammerwinkel wurde mittels indirekter Gonioskopie untersucht. Abbildung 9 zeigt schematisch das Prinzip dieser Untersuchung (a), beziehungsweise die Beurteilung der Kammerwinkelweite (b).

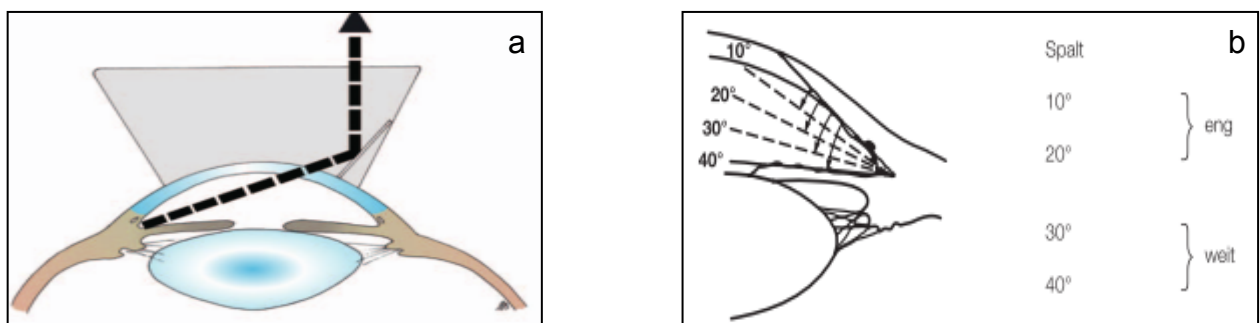


Abbildung 9: Gonioskopie. a) Schematische Darstellung der indirekten Gonioskopie. b) Beurteilung der Kammerwinkelweite. Mit freundlicher Genehmigung der European Glaucoma Society.

Zur Beschreibung der Kammerwinkelweite wurde die Einteilung nach Shaffer ⁴³ angewandt. Diese Klassifizierung beschreibt den Winkel zwischen innerer Trabekelwerkoberfläche und Iris auf einer Skala von 0 bis IV (siehe Tabelle 4)

Shaffer-Grad	Kammerwinkelweite	
	Gradzahl	Beschreibung
Grad 0		Teilweise od. komplett verschlossen
Grad 1	<10°	sehr enger Kammerwinkel
Grad 2	20°	mäßig enger Kammerwinkel
Grad 3	20-35°	offener Kammerwinkel
Grad 4	35-45°	weit offener Kammerwinkel

Tabelle 4: Einteilung der Kammerwinkelweite nach Shaffer.

Ebenso wurde der Pigmentierungsgrad des trabekulären Maschenwerks in der Gonioskopie beurteilt. Die Bewertung erfolgte bei 12 Uhr, da es im inferioren Bereich oft zu unspezifischen Ablagerungen kommt, die eine Einschätzung der Pigmentmenge schwierig machen. Die Einteilung erfolgte nach dem Vorbild von Spaeth et al.⁴⁴ in vier Grade (siehe Tabelle 5).

Pigmentierungsgrad	Beschreibung
Grad 1	Schwach pigmentiert, kaum erkennbar
Grad 2	Pigment deutlicher erkennbar, aber insgesamt mäßig
Grad 3	Deutlich pigmentiertes Band sichtbar
Grad 4	Stark pigmentiert, Schwärzung des Maschenwerks

Tabelle 5: Einteilung der Pigmentierungsgrade des trabekulären Maschenwerks nach Spaeth et al.⁴⁴.

2.6 Versuchsdesign

2.6.1 Verlaufskontrollen

Der IOD wurde direkt vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten erfasst. Diese definierten wir auf 1 bis 3 Monate, 3 bis 6 Monate, 6 bis 12 Monate, zwei und maximal drei Jahre nach SLT. Dementsprechend wurden Augen, die 2010 gelasert wurden, am längsten beobachtet (5 Kontrollzeitpunkte). Zusätzlich wurde zu den gleichen Zeitpunkten die jeweilige Tropftherapie dokumentiert. Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraumes einer erneuten Laserbehandlung oder einer anderen interventionellen Glaukombehandlung unterziehen mussten werden ab diesem Zeitpunkt als Therapieversager (sekundärer Endpunkt) gewertet, da davon auszugehen ist, dass die Drucksenkung durch die SLT unzureichend war.

2.6.2 Durchführung der Datenerhebung

Alle beschriebenen Parameter wurden retrospektiv aus klinikinternen Unterlagen beziehungsweise aus den zusätzlichen Werten der behandelnden niedergelassenen Augenärzte erhoben und in einer Excel-Tabelle gesammelt. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Version 21.0 (PASW/SPSS IBM Corporation, New York, NY, USA).

2.6.3 Datenqualität

Es handelt sich um eine Mischung von Quer- und Längsschnittdaten. Der longitudinale Aspekt besteht darin, dass der intraokulare Druck der Augen mehrfach, in zeitlicher Abfolge gemessen wurde. Eine grafische Veranschaulichung des Untersuchungsplans ist in Abbildung 10 zu sehen.

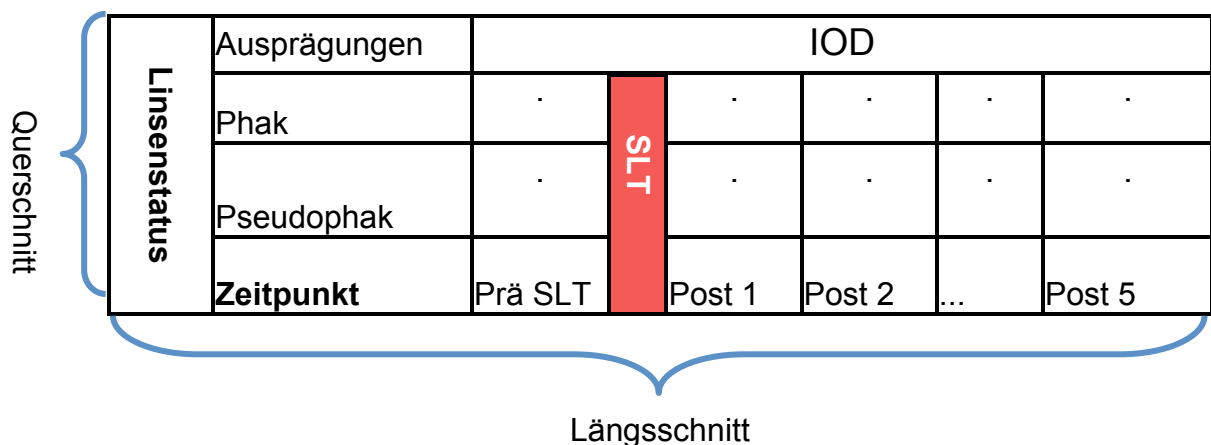


Abbildung 10: Darstellung des Untersuchungsplans am Beispiel der Variable „Linsenstatus“.

Diese Daten benötigen zur Auswertung spezielle statistische Methoden, da die mehrfachen Beobachtungen eines Individuums meist hohe Korrelationen untereinander aufweisen. Um gültige Inferenzen durchführen zu können, müssen diese Abhängigkeiten berücksichtigt werden.

Besonderheiten dieser Korrelationen sind:

- Daten von gleichen Subjekten sind sich meist ähnlicher als Daten verschiedener Subjekte (d.h. es handelt sich um positiv korrelierte Daten)
- die Korrelation zwischen wiederholten Messungen erreicht selten den Wert 0
- oft ist eine Korrelationsstruktur vorhanden (z.B. abnehmende Korrelation über die Zeit)
- es existiert eine intra- und interindividuelle Variabilität.

Das Hauptinteresse einer longitudinalen Studie liegt darin, wie sich die Zielvariable (hier der Augeninnendruck) über die Zeit, in Relation zu den Kovariaten (z.B. Linsenstatus), verändert. Individuen werden nicht nur über den Durchschnitt, sondern auch über den zeitlichen Verlauf charakterisiert.

Bei longitudinalen Studien liegt häufig ein unbalanciertes Design der Daten vor. Balancierte Daten stellen dabei einen idealisierten Datensatz dar, bei dem für alle Individuen alle Daten für alle Zeitpunkte vorliegen. In der Realität, und auch in der vorliegenden Studie, sind die Daten jedoch meist unvollständig, sodass ein sogenanntes unbalanciertes Design vorliegt.

2.7 Statistische Analyse und Datenpräsentation

2.7.1 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeitstabellen und die Bestimmung der Mittelwerte beziehungsweise Mediane eingesetzt. Zu besserer Übersicht der Daten erfolgte teilweise eine Darstellung mittels Balkendiagramms zur Veranschaulichung von Häufigkeiten beziehungsweise Box-Whiskers-Plots für die Darstellung von Medianen.

2.7.2 Interferenzstatistik mittels Mehrebenenmodell

Als beliebte und historische Modellansätze, zum Auswerten von wiederholten Messungen gelten varianzanalytische Methoden wie die „repeated measures ANOVA“. Aufgrund der technischen Einfachheit sind diese heute noch weit verbreitet. Zu bedenken ist dabei, dass die Anwendung einer Varianzanalyse in longitudinalen Studien wesentliche Einschränkungen vorgibt. Sie ist nur anwendbar, wenn vollständige Datensätze und ein balanciertes Design vorliegen. Die Verteilungen müssen unkorreliert sein (d.h. eine zufällige Verteilung der Variablen muss gegeben sein) und die Sphäritätsannahme muss erfüllt sein. Diese besagt, dass die Varianzen der Differenzen zwischen den Zeitpunkten homogen verteilt sind.

Außerdem bieten die varianzanalytischen Methoden wenig Flexibilität im Modellieren der Kovarianzstruktur, da von vornherein spezielle Annahmen getroffen werden.

Im Fall des aktuellen Datensatzes konnten einige dieser Ansprüche nicht ausreichend sichergestellt werden. Zum Beispiel variierte die Anzahl der Kontrollzeitpunkte pro Auge stark. Augen, die erst 2013 behandelt wurden, konnten maximal bis zum 2. Kontrollzeitpunkt beobachtet werden. Fehlende Werte wiederum verfälschen die Analyse, da SPSS bei der Varianzanalyse unvollständige Datensätze vollständig eliminiert. Zudem steigert die Anwendung vieler einzelner Signifikanztests, im Sinne der Alpha-Fehler Kumulation, die Wahrscheinlichkeit, dass einer der Tests zufällig als signifikant bewertet wird. Ein einziges Modell ist daher immer zu bevorzugen.⁴⁵ Zusammengefasst kann man sagen, dass ANOVA-Methoden unter bestimmten Voraussetzungen nützlich sind. Sie stellen aber keinen allgemein praktikablen Ansatz zum Auswerten von longitudinalen Daten dar, da die Prämissen häufig verletzt sind. Aus diesen Gründen kam in der vorliegenden Studie zur Auswertung der Daten die Berechnung eines Mehrebenenmodells zum Einsatz. Voraussetzung dafür ist, dass die Daten hierarchisch strukturiert sind. Das bedeutet, dass man sie Gruppen zuordnen kann (hier: IOD zu Augen). In diesem Fall beinhaltet das Modell zwei Ebenen (siehe Abbildung 11). Die Messungen eines Auges sind voneinander abhängig und korrelieren miteinander.

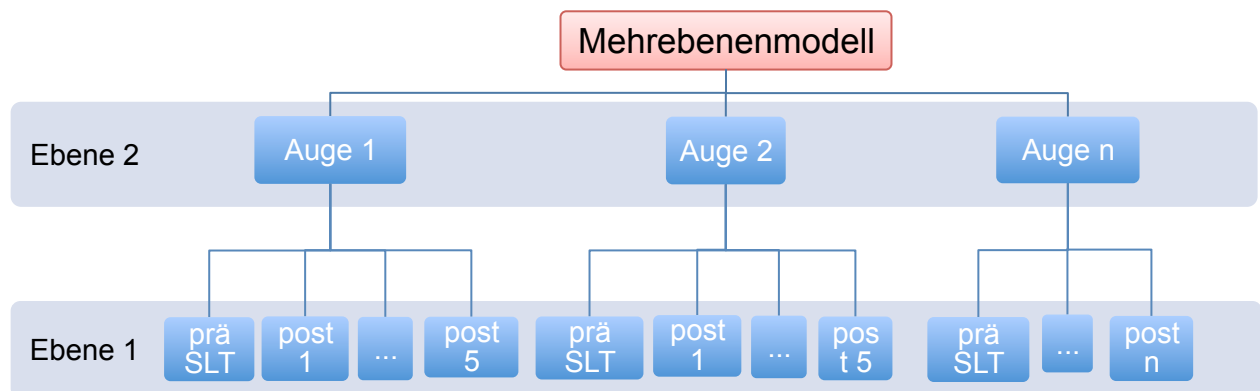


Abbildung 11: Schematische Darstellung des Mehrebenenmodells, bezogen auf die vorliegende Studie.

Die Mehrebenenanalyse wurde in SPSS über die Prozedur „MIXED“ durchgeführt, unter Berechnung eines gemischten linearen Modells. Das gemischte Modell (*Mixed Model*) untersucht prinzipiell feste und zufällige Effekte in einer Analyse. Es eignet sich sehr gut für die Untersuchung von Longitudinaldaten, die sich durch zeitlich wiederholte Beobachtungen von Individuen im Rahmen von Längsschnittstudien ergeben. Dabei liegen für jedes Individuum wiederholte Beobachtungen für Zeit- und Kovariablen vor. Das primäre Interesse liegt auf den festen Effekten (z.B.

Linsenstatus), die eine Aussage darüber treffen, wie die Mittelwerte der Population sich zu den Beobachtungszeitpunkten unterscheiden. Gemischte Modelle ermöglichen es, Individuen-spezifische Effekte zu modellieren und zu schätzen. Dabei erfolgt die Schätzung der Parameter, im Gegensatz zu den rechnerischen Verfahren bei einer linearen Regressionsanalyse, iterativ mittels *Restricted-Likelihood*-Methode (REML). Korrelationen, die infolge der wiederholten Beobachtungen pro Individuum entstehen, werden dabei berücksichtigt.

In das vorliegende Modell wurden keine zufälligen Effekte sondern nur feste Effekte einbezogen, daher stellt es kein gemischtes Modell im eigentlichen Sinn dar.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

2.7.2.1 Kovarianzstruktur

Zur Umgehung der Sphärizitätsannahme bietet das Mehrebenen-Modell die Möglichkeit die Kovarianzstruktur der wiederholten Effekte beliebig zu modellieren. Wählt man die „unstrukturierte“ Struktur, so wird vor der Testung keine spezielle Annahme dazu getroffen. Es wird also davon ausgegangen, dass die Varianzen der wiederholten Effekte (in diesem Fall der Augeninnendruck) zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sind.

Kann man aber davon ausgehen, dass die Varianzen zu allen Zeitpunkten ähnlich sind und die Kovarianz mit zunehmendem zeitlichen Abstand abnimmt, so ist es erlaubt, die Struktur als „autoregressiv“ vorzugeben.

2.7.2.2 Tests auf feste Effekte

Der Test auf feste Effekte entspricht in etwa einem Test im Stil einer ANOVA für jeden festen Effekt des Modells. Er untersucht die Gruppen-Mittelwerte auf signifikante Unterschiede. Damit zeigt er in einem Test die Aussagekraft einer Variablen an, ohne auf individuelle Unterschiede einzugehen.

Die Unterschiede werden mittels F-Test auf ihre Signifikanz geprüft. Dieser Test untersucht, ob sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Varianz des Augeninnendrucks unterscheiden. Dabei ist der F-Wert der Quotient aus zwei Varianzschätzungen (Schätzung der Varianz zwischen den unterschiedlichen Gruppen und Schätzung der Varianz innerhalb der Gruppen). Ein Wert größer 1 spricht für einen Unterschied, der mit-

tels p-Wert in seiner statistischen Signifikanz (zweiseitig) genauer beschrieben wird. Die Freiheitsgrade bestimmen den genauen Verlauf der F-Verteilung.

2.7.2.3 Schätzung fester Effekte

Die Schätzung fester Effekte und deren Standardfehler erfolgt iterativ, in SPSS bevorzugt mittels REML. Durch Schätzung der Steigungsparameter wird die Bedeutung metrischer Kovariaten quantifiziert. Im T-Test wird mit Hilfe des p-Werts die Signifikanz überprüft.

2.7.2.4 Geschätzte Randmittel

Bei der Modellanalyse werden außerdem die geschätzten Randmittel ermittelt, die geschätzte Mittelwerte darstellen. Neben dem „*grand mean*“, dem Mittelwert aller Augen und zu allen Zeitpunkten, werden Gruppen-spezifische Werte geschätzt. Diese können sich teilweise erheblich von den beobachteten Mittelwerten der Kohorte unterscheiden, besonders wenn ein unbalanciertes Datendesign vorliegt.

Auf Grundlage der geschätzten Randmittel kann ein paarweiser Vergleich der Gruppenmittelwerte durchgeführt werden. Zur Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen erfolgte eine Adjustierung der Signifikanzniveaus nach Sidak.

2.7.3 Überlebenszeitanalyse

Es erfolgte eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier, bei der, aufgrund der definierten Erfolgskriterien, die Analyse der Erfolgsrate um das Spektrum der Reduktion der antiglaukomatösen Lokaltherapie erweitert wird.

Eine ausführliche statistische Beratung bezüglich der Datenqualität und die Berechnung des Mehrebenenmodells erfolgte durch Herrn Dipl.-Psych. Erik Kirst (www.phimea.de).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Demografische Beschreibung der Stichprobe

Es wurden 130 Augen von 90 Patienten untersucht. Bei 40 Patienten wurden beide Augen gelasert, bei 50 Patienten nur ein Auge. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte von Alter und Geschlecht der Patienten der Stichprobe, sowie die Häufigkeiten von allgemeinen Begleiterkrankungen.

Demografische Daten der Patienten (n=90)	
Geschlecht m/w (%)	29/61 (32,2/67,8)
Vorerkrankungen	
Arterielle Hypertonie (%)	46 (51,1)
Diabetes (%)	10 (11,1)
Dyslipoproteinämie (%)	12 (13,3)
KHK	7 (7,8)
Gesamtzahl d. o.g. Begleiterkrankungen	
0 (%)	38 (42,2)
1 (%)	34 (37,8)
2 (%)	13 (14,4)
3 (%)	5 (5,6)

Tabelle 6: Häufigkeiten beziehungsweise Mittelwerte zur Beschreibung der Patienten der Stichprobe. (MW) Mittelwert, (SD) Standardabweichung

3.1.2 Beschreibung ophthalmologischer Basisdaten in der Stichprobe

Tabelle 7 zeigt die statistischen Kennzahlen der erhobenen ophthalmologischen Basisdaten. Die Mediane des Visus (in logMAR), der Cup-Disc-Ratio und des Mean Defects werden in Abbildung 12 grafisch dargestellt.

Ophthalmologische Daten der Augen (n=130)	
Alter bei SLT (Jahre) MW (\pm SD); Median	66,97 (\pm 11,25); 68,73
Minimum; Maximum	38,81; 84,64
Behandeltes Auge: RA/LA(%)	67/63 (48,5/51,5)
Bestkorrigierter Visus (logMAR): MW (\pm SD); Median	0,17 (\pm 0,32); 0,025
Bestkorrigierter Visus (Dezimal): MW (\pm SD); Median	0,8 (\pm 0,28); 0,95
Cup-Disc-Ratio: MW (\pm SD); Median	0,75 (\pm 0,2); 0,8
Minimum; Maximum	0,1; 1,0
Mean Defect: MW (\pm SD); Median	6,9 (\pm 6,7); 4,7
Minimum; Maximum	-2,0; 25,1

Tabelle 7: Häufigkeiten beziehungsweise Mittelwerte zur Beschreibung ophthalmologischer Basisparameter der Augen der Kohorte. (MW) Mittelwert, (SD) Standardabweichung

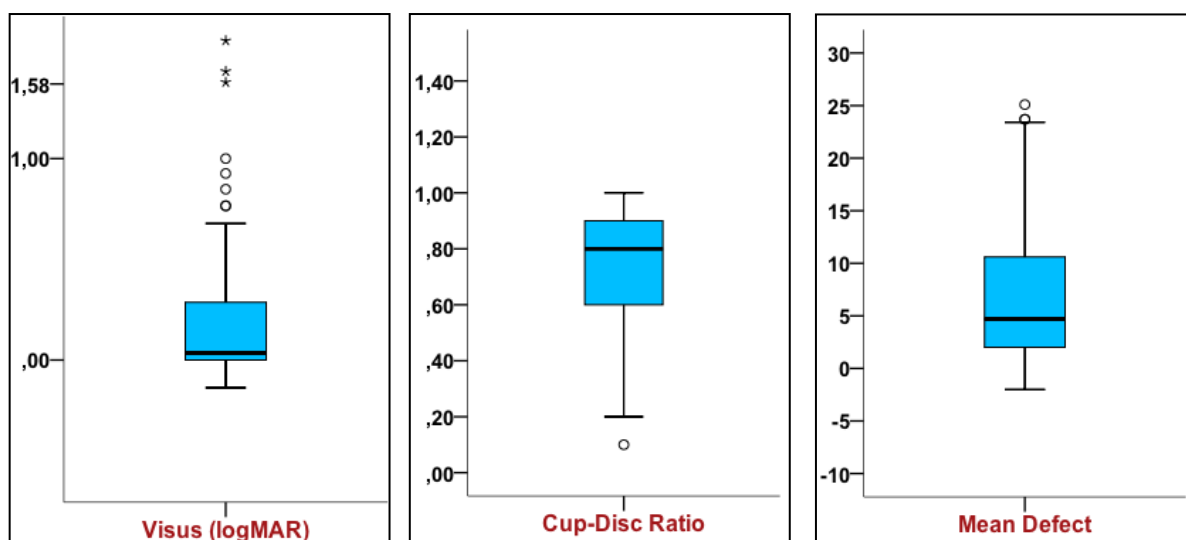


Abbildung 12: Box-Whiskers-Plot: Grafische Darstellung der Mediane der ophthalmologischen Basisparameter.

3.1.3 Ophthalmologische Parameter der Interferenzstatistik

Es werden die Parameter mit ihren Häufigkeitsverteilungen vorgestellt, deren Einfluss auf das Ergebnis der SLT in der Interferenzstatistik untersucht wurde.

3.1.3.1 Augeninnendruck vor der SLT

Bei 67 Augen wurde vor der SLT ein Tag-Nacht-Druckprofil erstellt. Es wurde sowohl der minimale, als auch der maximale Augeninnendruck erhoben und daraus der durchschnittliche IOD berechnet. Tabelle 8 zeigt die Augeninnendruckwerte der gesamten Kohorte zum Zeitpunkt vor der SLT (n=130).

	MW	SD	Median
Minimaler IOD vor der SLT	13,02 mmHg	4,06	12,0 mmHg
Maximale IOD vor der SLT	18,18 mmHg	4,04	18,0 mmHg
Durchschnittlicher IOD vor der SLT	15,6 mmHg	3,56	15,5 mmHg

Tabelle 8: Kennzahlen der Augeninnendruckwerte vor der SLT: Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) und Mediane.

Abbildung 13 zeigt die grafische Darstellung der Werte im Box-Whiskers-Plot.

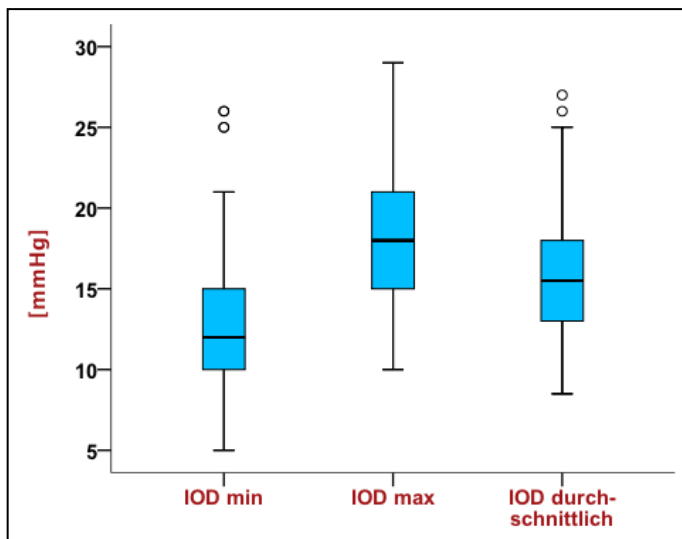
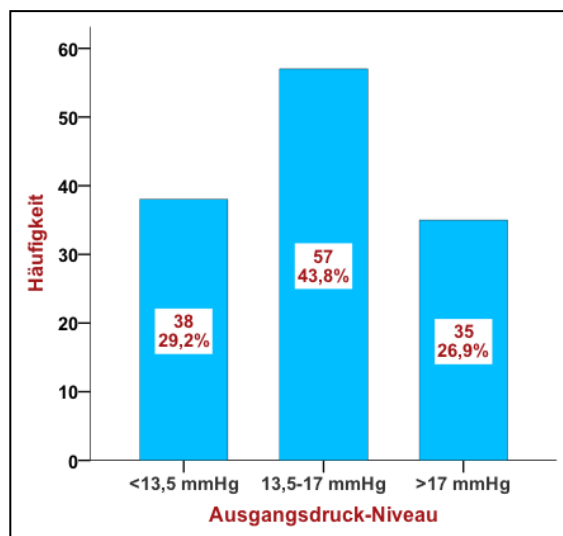


Abbildung 13: Box-Whiskers-Plot: Darstellung der Mediane des Augeninnendrucks (IOD) vor der SLT in der Kohorte.

Um später den Einfluss des Ausgangsdrucks analysieren zu können, definierten wir drei Gruppen, je nach Niveau des gemessenen IODs vor der SLT (Augen mit einem Ausgangsdruck < 13,5 mmHg, Augen mit einem Druck zwischen 13,5 und 17 mmHg und Augen mit einem Druck > 17mmHg). Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten.



Häufigkeiten.

Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der definierten Ausgangsdruck-Gruppen.

3.1.3.2 Linsenstatus

Bezüglich des Linsenstatus teilten wir die Kohorte in zwei Gruppen ein: pseudophake Augen mit Zustand nach Kataraktextraktion und phake, noch nicht Linsen-operierte Augen. Abbildung 15 zeigt das Häufigkeitsdiagramm mit Verteilung der Augen in den Gruppen des Linsenstatus.

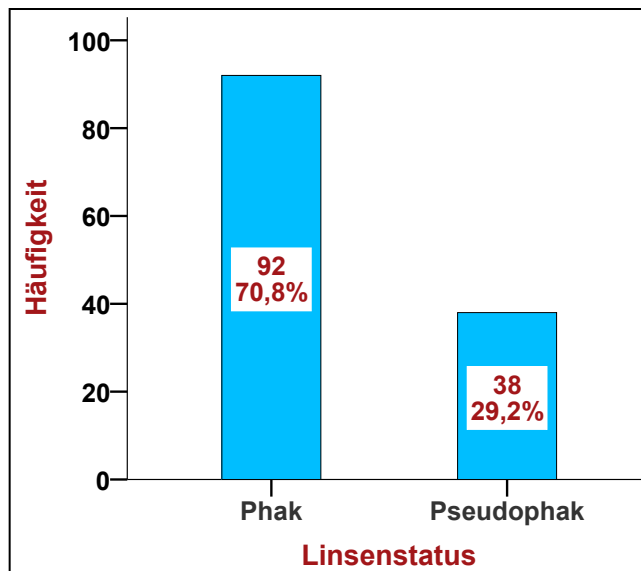


Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung des Linsenstatus. Einteilung der Kohorte in phake und pseudophake

Augen.

3.1.3.3 Gonioskopische Daten

3.1.3.3.1 Kammerwinkelweite nach Shaffer

Aufgrund der Ausschlusskriterien (Shaffer-Grad 0 und 1 als Hinweis auf ein Engwinkelglaukom) fanden sich in der Kohorte nur Augen mit Shaffer-Grad ≥ 2 . Dabei zeigte sich bei der Mehrheit der Augen (66,9%) ein weit offener Kammerwinkel mit Shaffer-Grad 4. Der Mittelwert lag bei 3,6 mit einer Standardabweichung von 0,6.

3.1.3.3.2 Pigmentierungsgrad

Der Pigmentierungsgrad des trabekulären Maschenwerks lag zwischen Grad 1 und Grad 4 mit einem Mittelwert von 2,2 ($\pm 0,8$). Bei fünf Augen wurde der Kammerwinkel als stark pigmentiert beschrieben (Grad 4).

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der gonioskopisch erhobenen Parameter „Shaffer-Grad“ und „Pigmentierungsgrad“.

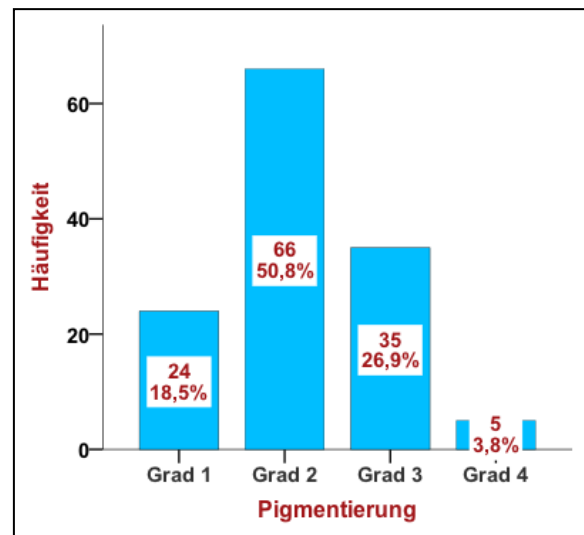
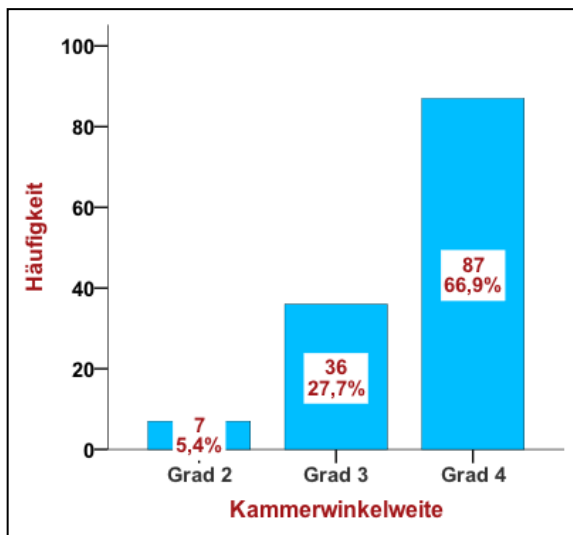


Abbildung 16: Balkendiagramme: Grafische Darstellung der Häufigkeiten der gonioskopisch erhobenen Parameter. Beschreibung der Kammerwinkelweite mittels Gradeinteilung nach Shaffer. Beschreibung der Pigmentierung des trabekulären Maschenwerks nach Spaeth et al.

3.1.3.4 Hornhautdicke

Die Hornhautdicke der Kohorte lag zwischen 454 und 625 μm mit einem Mittelwert von 541,3 (\pm 35,6) μm (Median: 534 μm). Abbildung 17 zeigt die grafische Darstellung.

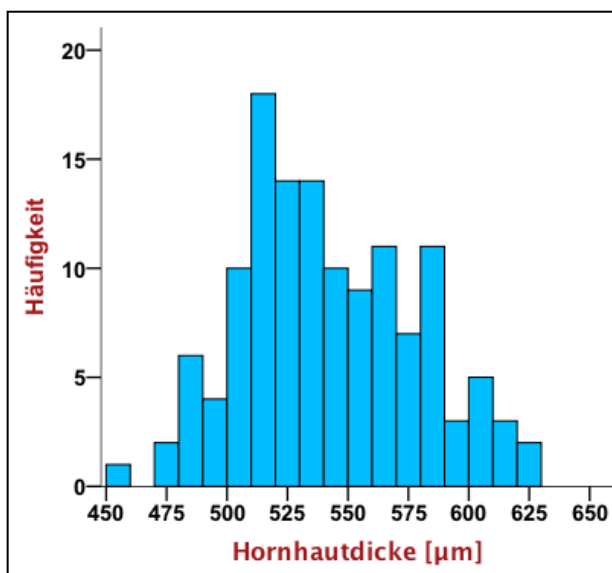


Abbildung 17: Balkendiagramm: Häufigkeitsverteilung der Hornhautdicke in der Kohorte.

3.1.3.5 Interventionelle Glaukom-Vorbehandlungen

Den Patientenakten entnahmen wir die Informationen bezüglich bereits erfolgter anti-glaukomatöser Interventionen in der Kohorte. Insgesamt kamen dabei die Selektive

Lasertrabekuloplastik, die Zyklphotokoagulation (CPC) und die Trabekulektomie vor. In der gesamten Kohorte wurden 66 Vorbehandlungen dokumentiert. Die Anzahl der Voroperationen pro Auge insgesamt variierte zwischen 0 und 4 (siehe Abbildung 18).

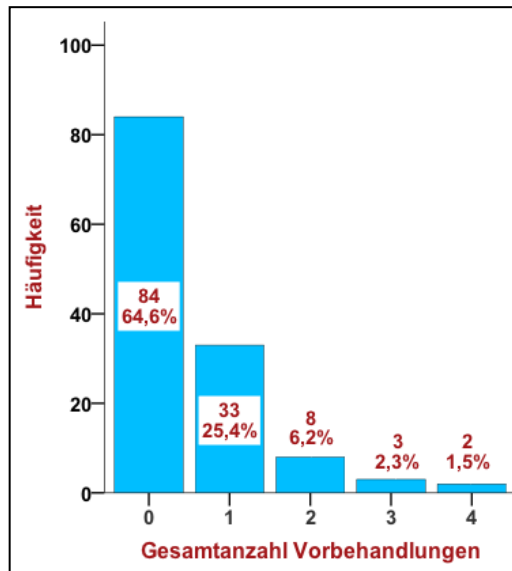


Abbildung 18: Balkendiagramm: Darstellung der Häufigkeiten der Gesamtzahl der Voroperationen pro Auge der Kohorte.

Die häufigste interventionelle Vorbehandlung war die SLT, die insgesamt 34 mal durchgeführt wurde. Dabei waren 23 Augen einmal, vier Augen zweimal und ein Auge dreimal mit einer SLT vorbehandelt.

Insgesamt waren 15 Augen mit einer Zyklphotokoagulation vorbehandelt. Davon wurden 13 Augen einmal behandelt und jeweils ein Auge zwei- beziehungsweise dreimal.

Von den 130 Augen war bei insgesamt 14 Augen eine Trabekulektomie erfolgt. Abbildung 19 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen.

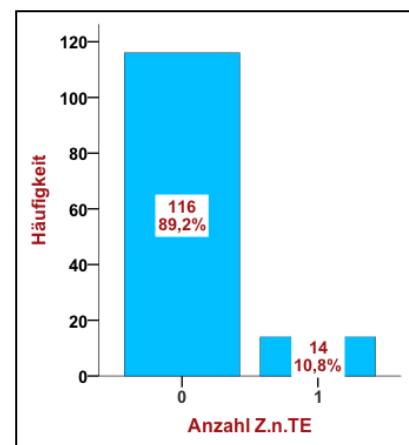
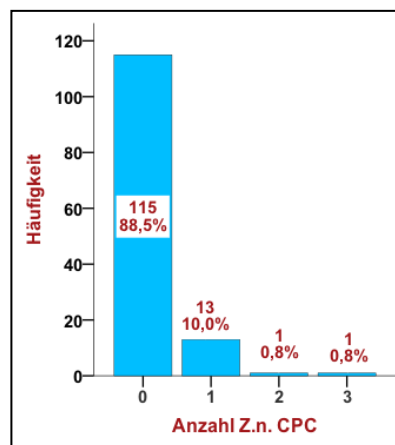
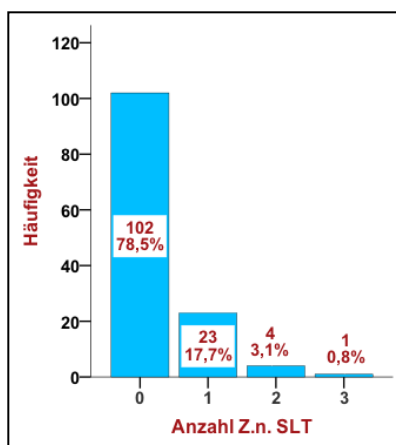


Abbildung 19: Anzahl der Voroperationen pro Auge in der Kohorte. Anzahl der durchgeführten SLTs (Selektive Lasertrabekuloplastik), CPCs (Zyklophotokoagulation), TEs (Trabekulektomie).

3.1.3.6 Applizierte Augentropfen vor Durchführung der SLT

Abbildung 20 zeigt die Anzahl der Wirkstoffe, die vor der SLT pro Auge in der Kohorte getropft wurden. 15 Augen waren nicht medikamentös vorbehandelt. Die mittlere Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe pro Auge lag bei 2,09 ($\pm 1,14$).

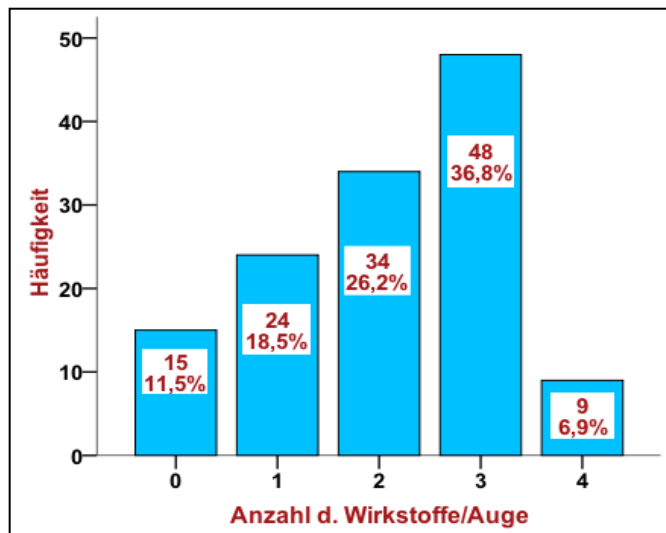
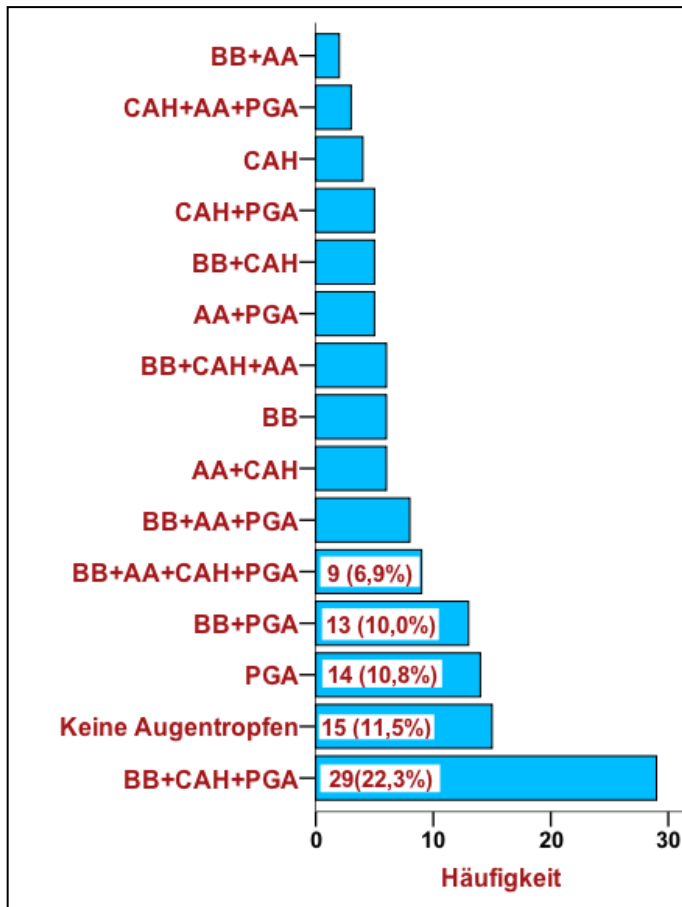


Abbildung 20: Balkendiagramm: Verteilung der Häufigkeiten der antiglaukomatösen Wirkstoffanzahl pro Auge in der Kohorte.

Abbildung 21 zeigt die unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen, mit denen die Augen vor der SLT lokal behandelt worden waren. Bei den Monotherapien, wobei nur ein Wirkstoff eingesetzt wird, wurde vor allem mit Prostaglandinanaloga (n=14; 10,8%) vorbehandelt. Bei der Kombinationstherapie aus zwei Wirkstoffen wurden am häufigsten Betablocker mit einem Prostaglandinanalogon (n=13; 10%) kombiniert. 29 Augen (22,3%) wurden mit einer Kombination aus einem Betablocker, einem Carboanhydrasehemmer und einem Prostaglandinanalogon behandelt. 9 Augen (6,9%) wurden mit einer Vierfachkombination aus allen Wirkstoffen behandelt.



Wirkstoffkombinationen	n	%
Keine AT	15	11,5
BB	6	4,6
CAH	4	3,1
PGA	14	10,8
BB+AA	2	1,5
BB+CAH	5	3,8
BB+PGA	13	10,0
AA+CAH	6	4,6
AA+PGA	5	3,8
CAH+PGA	5	3,8
BB+CAH+PGA	29	22,3
BB+AA+PGA	8	6,2
CAH+AA+PGA	3	2,3
BB+CAH+AA	6	4,6
BB+CAH+AA+PGA	9	6,9
Gesamt	130	100,0

Abbildung 21: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten und Häufigkeitstabelle verschiedener Wirkstoffklassen, beziehungsweise ihrer Kombination vor der SLT. (Keine AT) keine Augentropfen, (BB) Betablocker, (AA) Alphaagonisten, (CAH) Carboanhydrasehemmer, (PGA) Prostaglandinanaloga

Abbildung 22 zeigt die Verteilung der antiglaukomatösen Wirkstoffe (*antiglaucomas drugs*, AGD) in definierten Kategorien. Die Augen wurden in vier Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob sie vor der SLT mit Prostaglandinanaloga-haltigen Augentropfen behandelt worden waren. 29 Augen (22,3%) waren nur mit anderen Augentropfen, nicht mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt. 14 Augen (10,8%) waren nur mit PGAs vorbehandelt. Über die Hälfte der Augen (72; 55,4%) waren mit einer Kombination aus PGAs und anderen AGDs vorbehandelt. 15 Augen (11,5%) hatten vor der SLT keine medikamentöse antiglaukomatöse Therapie erhalten.

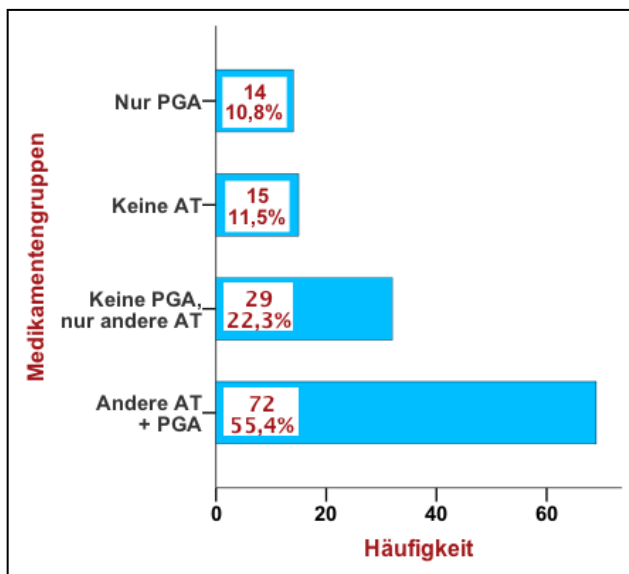


Abbildung 22: Balkendiagramm d. Häufigkeiten. (Andere AT+PGA) Augen, die mit einer Kombination aus Prostaglandinanaloga und anderen Wirkstoffen vorbehandelt waren. (Keine PGA, nur andere AT) Augen, die nur mit nicht-Prostaglandinanaloga-haltigen AGDs vorbehandelt waren, (Keine AT) Augen, die vor der SLT keine medikamentöse Lokaltherapie erhalten hatten. (Nur PGA) Augen, die als AGDs vor der SLT nur Prostaglandinanaloga

erhalten hatten

Dabei waren von den 115 Augen, die vor der SLT eine antiglaukomatöse Lokaltherapie erhalten hatten, insgesamt 86 Augen mit Prostaglandinanaloga (alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen) vorbehandelt.

Bezüglich der Anzahl der applizierten antiglaukomatösen Wirkstoffe zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum wenig Fluktuation. Zu allen Kontrollzeitpunk-

	n	MW [Anzahl]	SD	Median
AGD vor der SLT	130	2,09	1,137	2,0
AGD 1-3 M. post SLT	130	1,98	1,207	2,0
AGD 3-6 M. post SLT	129	2,05	1,294	2,0
AGD 6-12 M. post SLT	120	2,06	1,264	2,0
AGD 24 M. post SLT	58	1,78	1,204	2,0
AGD 36 M. post SLT	31	1,94	1,093	2,0

ten lag die Anzahl zwischen 0 und 4 Wirkstoffen pro Auge. Tabelle 9 zeigt die Kennzahlen.

Tabelle 9: Durchschnittliche Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe pro Auge vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten nach SLT. (n) Anzahl der Augen, (MW) Mittelwert, (SD) Standardabweichung

Abbildung 23 zeigt die Mediane der Anzahl der Augentropfen pro Auge vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten. Der Median lag dabei zu jedem Zeitpunkt bei 2,0.

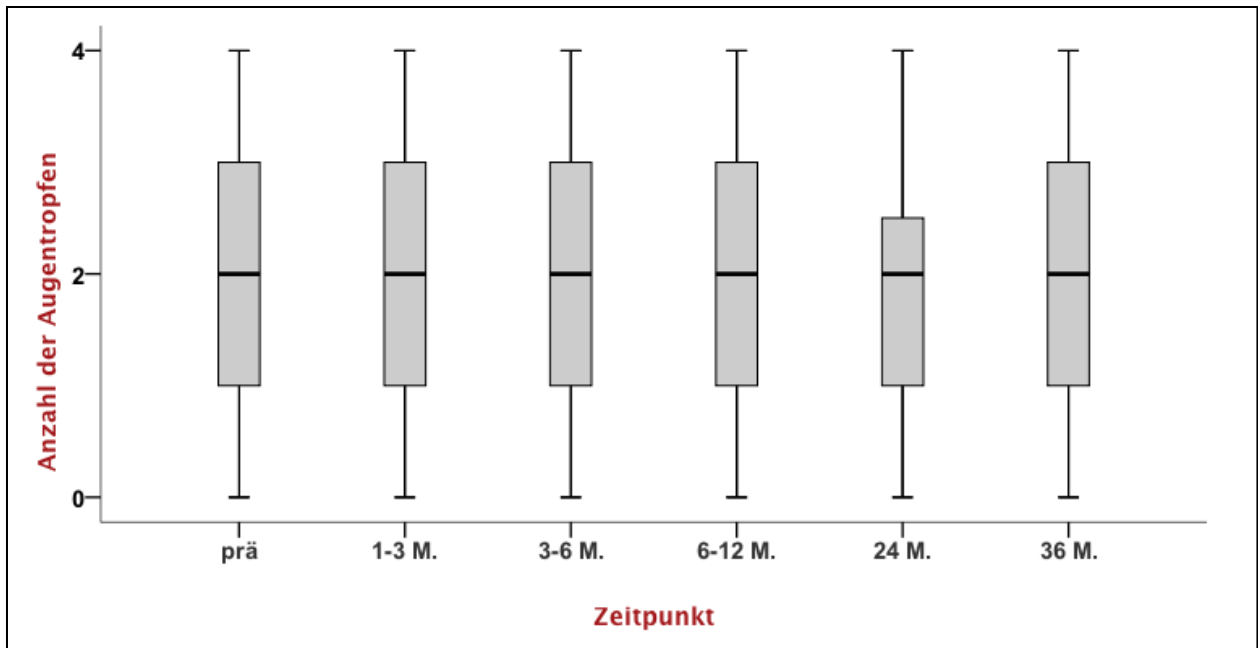


Abbildung 23: Box-Whiskers-Plot: Mediane der Anzahl der antiglaukomatösen Augentropfen pro Auge vor SLT und zu allen Kontrollzeitpunkten.

3.1.3.7 Laserenergie

Die SLT wurde mit geringer Laserenergie begonnen, die dann gesteigert wurde, bis sich der gewünschte Effekt zeigte (s. Methoden). Die minimale Laserenergie lag in der Kohorte bei 0,4 mJ, die maximale Laserenergie bei 2,5 mJ. Der Mittelwert der Laserenergie pro Spot betrug 1,26 (\pm 0,42) mJ. Durchschnittlich wurden pro Auge 92,59 (\pm 11,78) Spots gesetzt. Die mittlere Gesamt-Laserenergie pro Auge betrug 116,34 (\pm 42,96) mJ. Der Median lag bei 120 mJ. Abbildung 24 zeigt die grafische Darstellung der Werte.

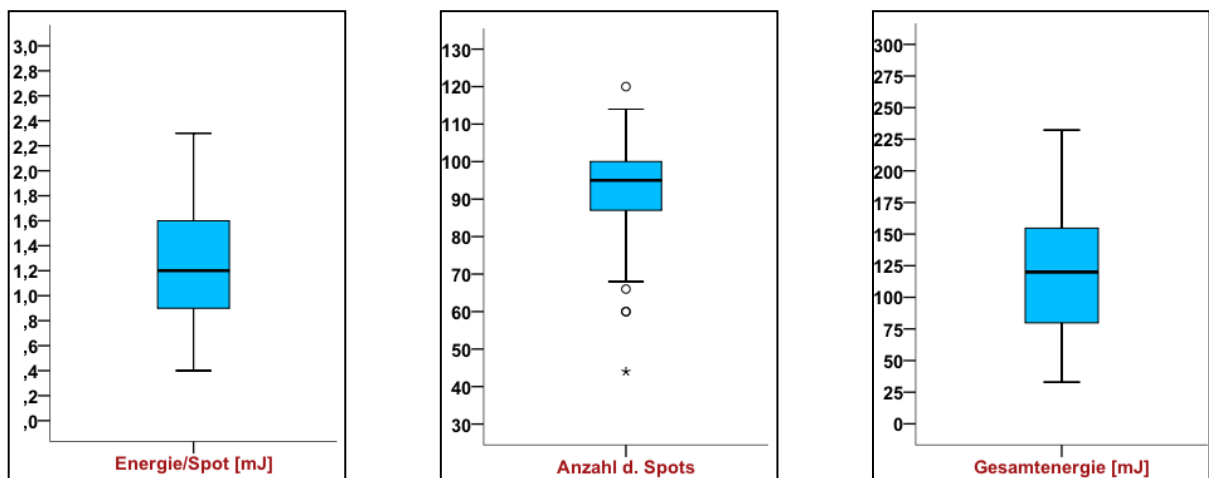


Abbildung 24: Box-Whiskers-Plot zur Darstellung der Mediane der verwendeten Energie pro Auge bei der SLT.

3.1.3.8 Augeninnendruck im Verlauf und Ausmaß der Druckreduktion

Tabelle 10 zeigt die beobachteten Kennzahlen des Augeninnendrucks der Kohorte vor der SLT und zu allen Kontrollzeitpunkten.

	n	MW	SD	Median
IOD vor der SLT	130	15,6 mmHg	3,56	15,5
IOD 1-3 M. post SLT	130	14,04 mmHg	3,85	14
IOD 3-6 M. post SLT	129	14,48 mmHg	3,97	14
IOD 6-12 M. post SLT	120	14,07 mmHg	3,94	14
IOD 24 M. post SLT	58	15,29 mmHg	4,17	14,5
IOD 36 M. post SLT	31	15,65 mmHg	4,59	15

Tabelle 10: Kennzahlen des Augeninnendrucks der Kohorte vor der SLT und zu allen Kontrollzeitpunkten nach SLT. (n) Anzahl der Augen, (MW) Mittelwert, (SD) Standardabweichung

Berechnet man die Differenz zwischen dem Ausgangsdrucks und dem Druck zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten, so erhält man die absolute beziehungsweise relative Drucksenkung. Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Drucksenkung zu allen Kontrollzeitpunkten.

Tabelle 11: Mittlere absolute beziehungsweise relative Drucksenkung der Kohorte. (n) Anzahl des Augen, (MW) Mittelwert, (SD) Standardabweichung

	n	MW Absolut	SD	MW Relativ	SD
Diff 1-3 M. post SLT	130	-1,57 mmHg	3,96	8,14 %	24,17
Diff 3-6 M. post SLT	129	-1,12 mmHg	4,19	4,94 %	25,84
Diff 6-12 M. post SLT	120	-1,67 mmHg	3,91	8,99 %	23,05
Diff 24 M. post SLT	58	-0,70 mmHg	4,24	2,53 %	26,19
Diff 36 M. post SLT	31	-0,81 mmHg	4,12	3,86 %	24,61

3.2 Explorative und inferenzstatistische Datenanalyse

3.2.1 Augeninnendrucksenkung über den gesamten Beobachtungszeitraum

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 19,73 (\pm 10,56) Monate (3-36 Monate). Zehn Augen benötigten im Nachbeobachtungszeitraum eine weitere interventionelle Behandlung, um den Augendruck suffizient zu senken. Drei Augen erhielten eine Trabekulektomie, ein Auge eine tiefe Sklerektomie, drei Augen wurden mit einer CPC behandelt. Bei drei Augen wurde erneut eine SLT durchgeführt. Diese Augen wurden als Therapieversager klassifiziert und wurden ab dem Zeitpunkt des Sekundäreingriffes nicht mehr in die Berechnung des durchschnittlichen IODs und der IOD-Änderung miteinbezogen, um das Ausmaß der Drucksenkung nicht durch die Folgeoperation zu verfälschen.

Zunächst wurde mittels Analyse gemischter Modelle für alle Zeitpunkte das Ausmaß der Drucksenkung auf statistische Signifikanz untersucht. In diesem Modell wurden longitudinal alle Zeitpunkte als Haupteffekte betrachtet. Interaktionseffekte wurden nicht mit aufgenommen. Tabelle 12 zeigt die Modelldimension.

Modelldimension		Anzahl der Ausprägungen
Feste Effekte	Zeitpunkt	6
	Linsenstatus	2
	Shaffer-Grad	3
	Pigmentierungsgrad	4
	Medikamentengruppen	4
	Ausgangsdruck-Niveau	3
	Z.n. SLT	1
	Z.n. CPC	1
	Z.n. TE	1
	Hornhautdicke	1
	Gesamtenergie	1
	Wirkstoffe (Anzahl)	1
Wiederholte Effekte	Zeitpunkt	6

Tabelle 12: Darstellung der Modelldimension mit den eingeflossenen Parametern. Abhängige Variable: IOD [mmHg] zu allen 6 Zeitpunkten.

3.2.1.1 Kovarianzstruktur

Die Kovarianzstruktur wurde als „autoregressiv erster Ordnung“ definiert. Dabei wird angenommen, dass zeitlich benachbarte Werte mit einer fixen Stärke (r) untereinander korrelieren, und, dass zeitlich weiter auseinander liegende Werte mit einer deutlich reduzierten, aber auch konstanten Korrelation (r^2) kovariieren. AR1, diagonal ist ein Schätzwert der Varianz zu den Zeitpunkten, während AR1, Rho die Korrelation der Parameter zwischen zwei benachbarten Zeitpunkten schätzt.

In diesem Fall zeigte sich mit AR1, Rho eine moderat starke Korrelation (0,48) mit statistischer Signifikanz ($p < 0,01$) zwischen den Druckwerten zu allen Kontrollzeitpunkten (siehe Tabelle 13).

Schätzungen von Kovarianzparametern							
Parameter		Schätzung	Std.-Fehler	Wald Z	Sig.	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Messwiederholungen	AR1, diagonal	9,394660	0,673821	13,942	<0,01	8,162621	10,812660
	AR1, Rho	0,481813	0,038828	12,409	<0,01	0,402169	0,554220

Tabelle 13: Schätzung der Kovarianzparameter. (AR1, diagonal) Schätzwert der Varianz zu den Zeitpunkten, (AR1, Rho) Korrelation zwischen zwei benachbarten Zeitpunkten. Abhängige Variable: IOD [mmHg].

3.2.1.2 Geschätzte Randmittel mit paarweisem Vergleich

„Geschätzte Randmittel“ sind adjustierte Mittelwerte, die auf Grundlage des Modells geschätzt werden und das unbalancierte Design der Daten ausgleichen. Metrische Kovariaten werden dabei am Mittelwert adjustiert.

Der Grand Mean (großer Mittelwert) wurde aus den geschätzten Mittelwerten des Augeninnendrucks zu allen Zeitpunkten errechnet (siehe Tabelle 14). Dabei ist zu bedenken, dass durch den Ausgleich eine künstliche Stichprobe entsteht, in der die natürlichen Verteilungen aller Parameter ausgeglichen werden.

Grand Mean				
Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
			Untergrenze	Obergrenze
14,937	0,440	170,507	14,068	15,806

Tabelle 14: Kennzahlen der Schätzung des großen Mittelwerts. Abhängige Variable: IOD [mmHg].

Neben dem allgemeinen Mittelwert wurden mittels der geschätzten Randmittel, unter Ausgleich der Unbalanciertheit, die Mittelwerte des Augeninnendrucks zu allen Kontrollzeitpunkten geschätzt (siehe Tabelle 15).

Schätzungen					
Zeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	16,055	0,476	214,127	15,116	16,993
IOD - 1 M. post	14,486	0,478	214,896	13,544	15,428
IOD - 3-6 M. post	14,933	0,477	214,685	13,992	15,873
IOD - 6-12 M. post	14,519	0,482	221,242	13,569	15,469
IOD - 24 M. post	14,895	0,552	305,282	13,809	15,980
IOD - 36 M. post	14,734	0,667	387,932	13,423	16,045

Tabelle 15: Kennzahlen der Schätzungen des Mittelwerts des Augeninnendrucks zu allen Zeitpunkten. Abhängige Variable: IOD [mmHg].

Mittels paarweisen Vergleichs wurden die Differenzen der Mittelwerte des IODs zwischen dem Ausgangsdruck und dem Druck zu den Kontrollzeitpunkte berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass der Augeninnendruck bis zur 3. Kontrollmessung (6-12 Monate nach SLT) signifikant gesenkt war (siehe Tabelle 16).

Paarweise Vergleiche				
(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Sig.
IOD - 1 M. post	IOD prä	-1,569	0,274	<0,01
IOD - 3-6 M. post	IOD prä	-1,122	0,334	0,004
IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,535	0,366	<0,01
IOD - 24 M. post	IOD prä	-1,160	0,461	0,060
IOD - 36 M. post	IOD prä	-1,321	0,597	0,129

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich der Mittelwerte des Augeninnendrucks, basierend auf den geschätzten Randmitteln. Der IOD war bis zum dritten Kontrollzeitpunkt signifikant gesenkt ($p < 0,05$). Abhängige Variable: IOD [mmHg].

Abbildung 25 zeigt eine grafische Darstellung der Mediane des Augeninnendrucks zu allen Kontrollzeitpunkten im Box-Whiskers-Plot.

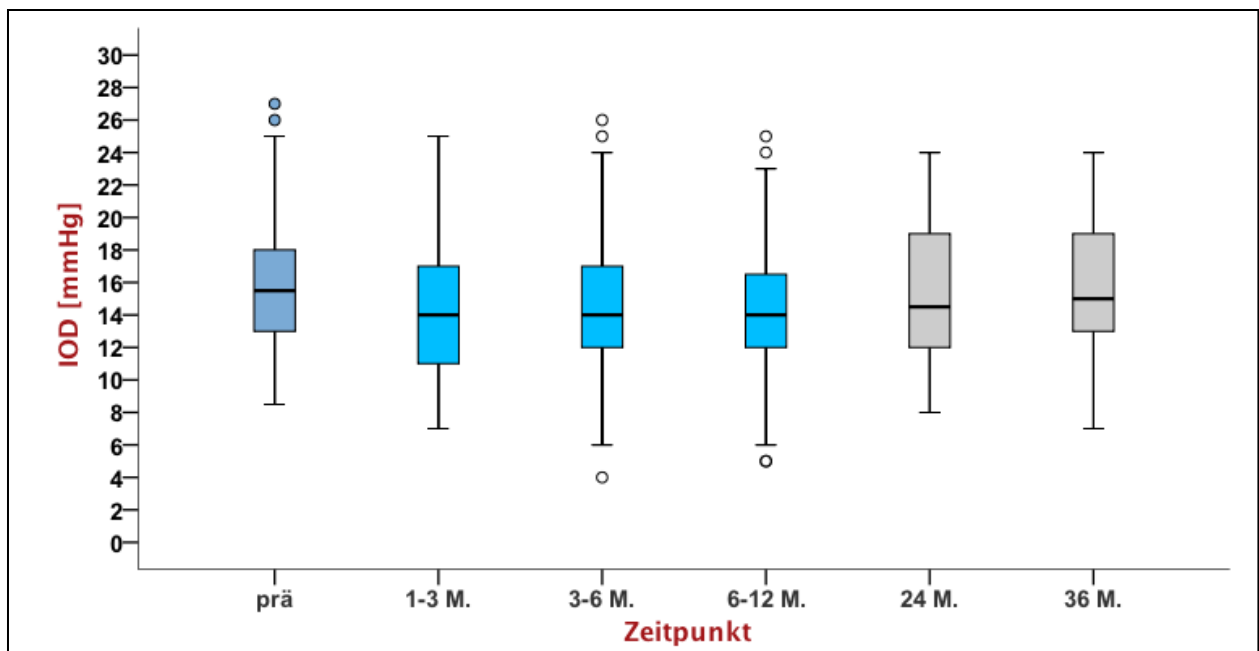


Abbildung 25: Mediane und Streuungen des IODs vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten. Signifikante Senkung des Augeninnendrucks bis zum 3. Kontrollzeitpunkt (6-12 Monate nach SLT).

3.2.2 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde geschätzt wie lange die SLT erfolgreich war. Dafür definierten wir zwei Erfolgskriterien:

- 1) Senkung des Augeninnendrucks um $\geq 20\%$ oder
- 2) Reduktion der antiglaukomatösen Lokalthherapie um mindestens einen Wirkstoff unter gleichbleibendem IOD.

Die SLT musste nach oben genannten Kriterien zum ersten oder zweiten Kontrollzeitpunkt das erste Mal erfolgreich sein.

Es zeigte sich, dass die SLT zum ersten Kontrollzeitpunkt (1-3 Monate nach SLT) bei 53,1% (Standardfehler 0,044) der Augen erfolgreich war. Nach 6 Monaten lag die Erfolgsrate bei 42,3% (Standardfehler 0,043) und nach 12 Monaten bei 36,5% (Standardfehler 0,043). Nach zwei Jahren waren noch 34,6% der Augen erfolgreich. Die zensierten Fälle stellen diejenigen dar, bei denen das Ereignis („SLT nicht erfolgreich“) zum Ende der Beobachtungszeit noch nicht eingetreten war. Abbildung 26 zeigt die Darstellung der Überlebenskurve.

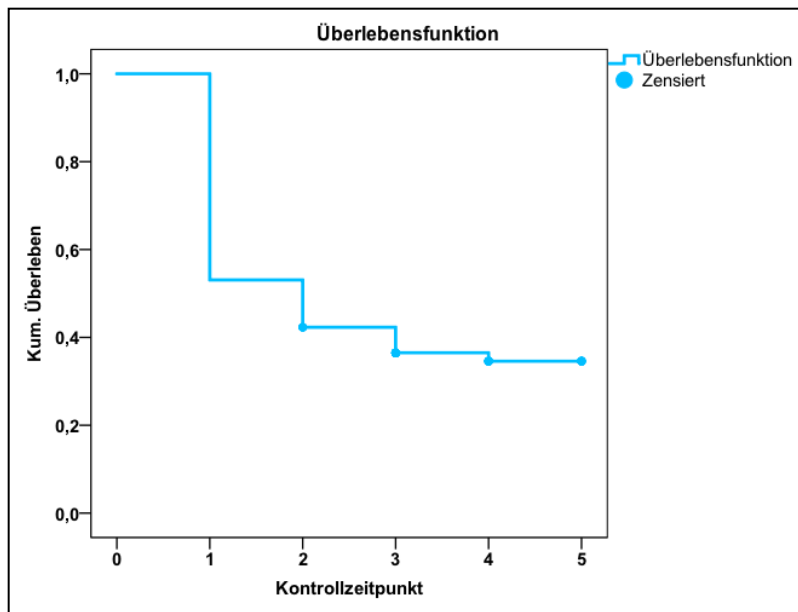


Abbildung 26: Darstellung der Überlebensrate nach Anwendung der oben beschriebenen Erfolgskriterien. Kontrollzeitpunkt 1: 1-3 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 2: 3-6 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 3: 6-12 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 4: 24 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt

5: 36 Monate nach SLT

3.2.3 Analyse gemischter Modelle mit Interaktionseffekten

Es wurde ein gemischtes lineares Modell zur Analyse der Drucksenkung zwischen dem Ausgangsdruck und dem IOD zum ersten Kontrollzeitpunkt (1-3 Monate nach SLT), beziehungsweise dem IOD zum dritten Kontrollzeitpunkt (6-12 Monate nach SLT) erstellt. Es wurden nur feste Effekte berechnet. Tabelle 17 bietet eine Darstellung aller eingeflossenen Parameter. Dabei zeigen quantitative, metrische Variablen (z.B. die Hornhautdicke) jeweils nur eine Ausprägung.

Es handelte sich hierbei um ein relativ großes, komplexes Modell. Die obere Hälfte der Tabelle zeigt die Haupteffekte, die unabhängig vom Zeitpunkt sind. In der unteren Hälfte werden die Interaktionseffekte (Zeitpunkt * X) beschrieben. Hierbei werden die Parameter der Haupteffekte noch zusätzlich mit den Zeitpunkten korreliert. Der Fokus der Untersuchung liegt auf den Interaktionseffekten, da das Interesse der Untersuchung darin besteht zu zeigen, ob es Unterschiede zwischen bestimmten Faktorstufen (z.B. phak vs. pseudophak) über die Zeit gibt.

Modelldimension		Anzahl der Ausprägungen	
Feste Effekte	Haupteffekte	Zeitpunkt	2
		Linsenstatus	2
		Shaffer-Grad	3
		Pigmentierungsgrad	4
		Medikamentengruppen	4
		Ausgangsdruck-Niveau	3
		Z.n. SLT	1
		Z.n. CPC	1
		Z.n. TE	1
		Hornhautdicke	1
		Gesamtenergie	1
		Wirkstoffe (Anzahl)	1
		Interaktionseffekte	Zeitpunkt*Linsenstatus
	Zeitpunkt*Shaffer-Grad		6
	Zeitpunkt*Pigmentierungsgrad		8
	Zeitpunkt*Medikamentengruppen		8
	Zeitpunkt*Ausgangsdruck-Niveau		6
	Zeitpunkt*Z.n. SLT		2
	Zeitpunkt*Z.n. CPC		2
	Zeitpunkt*Z.n. TE	2	
Zeitpunkt*Hornhautdicke	2		
Zeitpunkt*Gesamtenergie	2		
Zeitpunkt*Wirkstoffe	2		
Wiederholte Effekte	Zeitpunkt	2	

Tabelle 17: Darstellung der Modelldimension mit Haupt- und Interaktionseffekten. Abhängige Variable: IOD [mmHg] zu jeweils zwei Zeitpunkten (IOD prä SLT und IOD 1-3 Monate beziehungsweise 6-12 Monate nach SLT).

3.2.3.1 Kovarianzstruktur

Bei dem Modell wurde für die wiederholten Effekte eine unstrukturierte Kovarianzstruktur gewählt (siehe Methoden). Da pro Analyse (Kontrollzeitpunkt 1 3) jeweils zwei Zeitpunkte in das Modell eingingen, wurden insgesamt drei Parameter geschätzt. Diese entsprechen der Varianz des IODs zum Zeitpunkt vor der SLT, sowie der Varianz zum ersten (1-3 Monate nach SLT) beziehungsweise dritten (6-12 Monate nach SLT) Kontrollzeitpunkt und der Kovarianz zwischen den beiden Zeitpunkten. Für den Kontrollzeitpunkt 1 zeigte sich anhand der geschätzten Kovarianzparameter des Modells, dass die Varianz des IODs zum ersten Kontrollzeitpunkt deutlich höher ist als die Varianz des Ausgangsdrucks, bei einer geringen Kovarianz (statistisch nicht signifikant).

Zum dritten Kontrollzeitpunkt war die Varianz ähnlich hoch wie zum ersten Kontrollzeitpunkt. Es zeigte sich eine etwas stärkere Kovarianz, die jedoch auch in diesem Fall nicht signifikant war.

3.2.3.2 Tests auf feste Effekte

Feste Effekte bezeichnen Parameter, deren Ausprägungen von vornherein feststehen und die von Interesse sind. Im Test auf feste Effekte werden die Unterschiede zwischen den Gruppen durch einen Vergleich der Varianzen auf ihre statistische Signifikanz beurteilt. Bei Anwendung des Modells auf den ersten Kontrollzeitpunkt zeigte sich im F-Test zur Untersuchung von Gruppenunterschieden bezüglich des Augeninnendrucks ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Haupteffekten für den Zeitpunkt ($p=0,021$), das Ausgangsdruck-Niveau ($p<0,01$), die Gruppe Z.n. SLT ($p=0,034$), die Hornhautdicke ($p=0,01$) und die Gesamtenergie ($p=0,025$). Bei den Interaktionseffekten wurden signifikante Unterschiede für das Niveau des Ausgangsdrucks ($p<0,01$), die Hornhautdicke ($p=0,016$) und die Gesamtenergie ($p=0,011$) nachgewiesen (siehe Tabelle 18).

1-3 M. nach SLT: Tests auf feste Effekte				
	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Sig.
Konstanter Term	1	111,593	6,224	0,014
Zeitpunkt	1	111,639	5,460	0,021
Linsenstatus	1	112,513	0,338	0,562
Shaffer-Grad	2	111,769	0,645	0,527
Pigmentierungsgrad	3	111,857	1,403	0,246
Medikamentengruppen	3	123,708	0,779	0,508
Ausgangsdruck-Niveau	2	111,900	84,620	<0,001
Z.n. SLT	1	112,178	4,611	0,034
Z.n. CPC	1	111,552	1,543	0,217
Z.n. TE	1	112,224	0,028	0,868
Hornhautdicke	1	111,875	11,839	0,001
Gesamtenergie	1	111,703	5,139	0,025
Wirkstoffe (Anzahl)	1	184,701	0,186	0,667
Zeitpunkt * Linsenstatus	1	112,555	1,000	0,319
Zeitpunkt * Shaffer-Grad	2	111,803	2,903	0,059
Zeitpunkt * Pigmentierungsgrad	3	111,874	2,351	0,076
Zeitpunkt * Medikamentengruppen	3	123,471	1,787	0,153
Zeitpunkt * Ausgangsdruck-Niveau	2	111,900	13,358	<0,001
Zeitpunkt * Z.n. SLT	1	112,202	1,601	0,208
Zeitpunkt * Z.n. CPC	1	111,581	1,038	0,310
Zeitpunkt * Z.n. TE	1	112,191	0,659	0,419
Zeitpunkt * Hornhautdicke	1	111,870	6,019	0,016
Zeitpunkt * Gesamtenergie	1	111,723	6,645	0,011
Zeitpunkt * Wirkstoffe (Anzahl)	1	180,435	2,139	0,145

Tabelle 18: Tests auf feste Effekte der Haupt- und Interaktionseffekte. Abhängige Variable: IOD [mmHg] prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate nach SLT.

Bei Anwendung des Modells auf den dritten Kontrollzeitpunkt zeigte sich insgesamt, dass in den Tests auf feste Effekte die gleichen Parameter als statistisch signifikant bewertet wurden wie zum ersten Kontrollzeitpunkt. So zeigte sich bei den Haupteffekten, dass der Zeitpunkt ($p=0,03$), das Ausgangsdruckniveau ($p<0,01$), eine Vorbehandlung mit einer SLT ($p=0,024$), die Hornhautdicke ($p<0,01$) und die Gesamtenergie ($p=0,043$) einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Bei den Interaktionseffekten wurde wiederum das Niveau des Ausgangsdrucks ($p<0,01$), die Hornhautdicke ($p=0,016$) und die Gesamtenergie ($p=0,011$) als statistisch signifikant bewertet (siehe Tabelle 19).

6-12 M. nach SLT: Tests auf feste Effekte				
	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Sig.
Konstanter Term	1	104,825	3,086	0,082
Zeitpunkt	1	102,482	9,537	0,003
Linsenstatus	1	109,287	2,784	0,098
Shaffer	2	105,733	0,034	0,966
Pigmentierungsgrad	3	109,937	0,745	0,527
Medikamentengruppen	3	117,878	1,151	0,332
Ausgangsdruck-Niveau	2	107,052	70,970	<0,001
Z.n. SLT	1	105,916	5,251	0,024
Z.n. CPC	1	115,860	0,044	0,834
Z.n. TE	1	104,527	0,101	0,751
Hornhautdicke	1	105,004	16,736	<0,001
Gesamtenergie	1	106,355	4,215	0,043
Wirkstoffe (Anzahl)	1	186,810	0,912	0,341
Zeitpunkt * Linsenstatus	1	105,592	0,058	0,810
Zeitpunkt * Shaffergrad	2	103,031	1,142	0,323
Zeitpunkt * Pigmentierungsgrad	3	105,182	1,286	0,283
Zeitpunkt * Medikamentengruppen	3	114,595	1,865	0,139
Zeitpunkt * Ausgangsdruck-Niveau	2	103,684	17,007	<0,001
Zeitpunkt * Z.n. SLT	1	103,389	2,627	0,108
Zeitpunkt * Z.n. CPC	1	107,611	0,197	0,658
Zeitpunkt * Z.n. TE	1	102,258	1,034	0,312
Zeitpunkt * Hornhautdicke	1	102,564	12,054	0,001
Zeitpunkt * Gesamtenergie	1	103,269	6,601	0,012
Zeitpunkt * Wirkstoffe (Anzahl)	1	160,358	0,023	0,879

Tabelle 19: Tests auf feste Effekte der Haupt- und Interaktionseffekte. Abhängige Variable: IOD [mmHg] prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate nach SLT.

3.2.3.3 Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten

Von besonderem Interesse ist hierbei die Schätzung der Steigungsparameter. Im T-Test zur Untersuchung der Bedeutung metrischer Kovariaten zeigte sich zum ersten Kontrollzeitpunkt für die Hornhautdicke und die Gesamtenergie ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Augen mit dickerer Hornhaut wiesen eine geringere Drucksenkung auf ($p=0,016$). Augen, die mit höherer Gesamtenergie gelasert wurden, zeigten eine stärkere Drucksenkung ($p=0,011$) (siehe Tabelle 20).

1-3 M. nach SLT: Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Std.- Fehler	Freiheits- grade	T- Statistik	Sig.	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	6,727980	5,153894	111,999	1,305	0,194	-3,483801	16,939761
Kontrollzeitpunkt1* Z.n. SLT	-0,766232	0,605553	112,202	-1,265	0,208	-1,966033	0,433570
Kontrollzeitpunkt1* Z.n. CPC	0,801364	0,786554	111,581	1,019	0,310	-0,757157	2,359884
Kontrollzeitpunkt1* Z.n. TE	0,866810	1,067535	112,191	0,812	0,419	-1,248334	2,981953
Kontrollzeitpunkt1* Hornhautdicke	-0,023937	0,009757	111,870	-2,453	0,016	-0,043269	-0,004604
Kontrollzeitpunkt1* Gesamtenergie	0,020323	0,007884	111,723	2,578	0,011	0,004702	0,035944
Kontrollzeitpunkt1* Wirkstoffe	-0,558150	0,381598	180,435	-1,463	0,145	-1,311118	0,194818

Tabelle 20: Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten. Abhängige Variable: IOD [mmHg] prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate nach SLT.

Auch bei Anwendung des Modells auf den dritten Kontrollzeitpunkt konnten diese Zusammenhänge als statistisch signifikant nachgewiesen werden (siehe Tabelle 21). Der geschätzte Steigungsparameter war dabei für die Hornhautdicke etwas steiler, für die Gesamtenergie etwas flacher.

6-12 M. nach SLT: Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Std.- Fehler	Freiheits- grade	T- Statistik	Sig.	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	1,612778	5,258406	101,273	0,307	0,760	-8,818145	12,043702
Kontrollzeitpunkt3* Z.n. SLT	-0,949441	0,585828	103,389	-1,621	0,108	-2,111240	0,212358
Kontrollzeitpunkt3* Z.n. CPC	-0,393928	0,887724	107,611	-0,444	0,658	-2,153623	1,365767
Kontrollzeitpunkt3* Z.n. TE	1,034656	1,017294	102,258	1,017	0,312	-0,983081	3,052394
Kontrollzeitpunkt3* Hornhautdicke	-0,032550	0,009375	102,564	-3,472	0,001	-0,051144	-0,013955
Kontrollzeitpunkt3* Gesamtenergie	0,019823	0,007716	103,269	2,569	0,012	0,004521	0,035125
Kontrollzeitpunkt3* Wirkstoffe (Anzahl)	0,055564	0,365011	160,358	0,152	0,879	-0,665285	0,776412

Tabelle 21: Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten. Abhängige Variable: IOD [mmHg] prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate nach SLT.

Zur besseren grafischen Darstellung wurde ein Mediansplit der Hornhautdicke und der Gesamtenergie durchgeführt, um jeweils zwei Gruppen zu erhalten. Abbildung 27 zeigt den Verlauf des IODs in den Untergruppen der Hornhautdicke beziehungsweise Abbildung 28 der Gesamtenergie jeweils zum ersten und dritten Kontrollzeitpunkt.

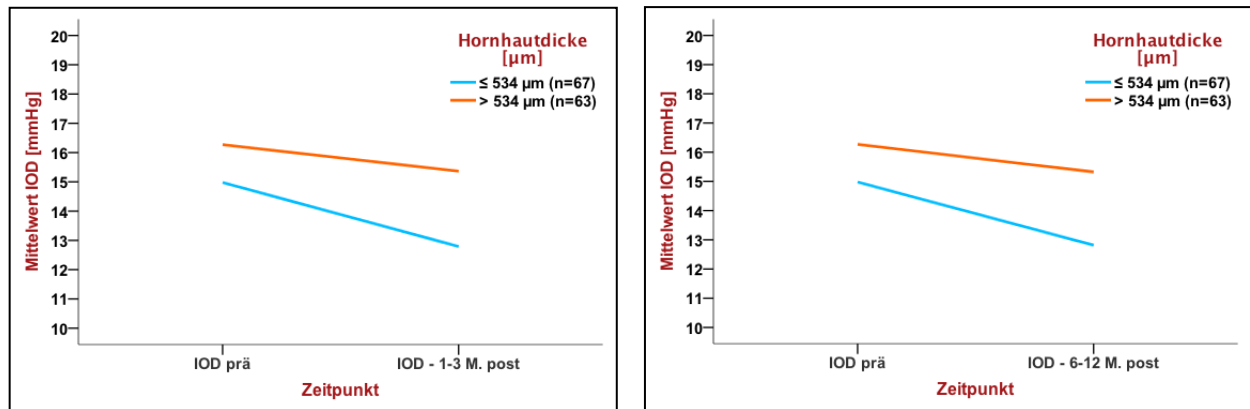


Abbildung 27: Darstellung des Druckverlaufs der zwei Gruppen der Hornhautdicke nach Mediansplit zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt: Augen mit CCT $\leq 534 \mu\text{m}$ und Augen mit CCT $> 534 \mu\text{m}$.

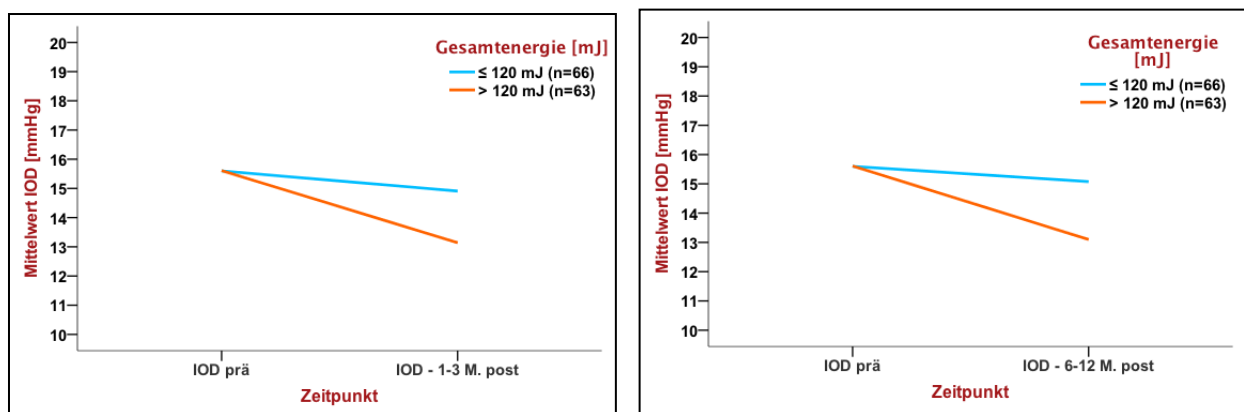


Abbildung 28: Darstellung des Druckverlaufs der zwei Gruppen der Gesamtenergie nach Mediansplit zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt: Augen, die mit $\leq 120 \text{ mJ}$ und Augen, die mit $> 120 \text{ mJ}$ Gesamtenergie gelasert wurden.

3.2.3.4 Geschätzte Randmittel mit paarweisem Vergleich

Unter Adjustierung metrischer Kovariaten wurden wiederum Gruppenmittelwerte geschätzt. Anhand dieser Schätzungen wurden die paarweisen Vergleiche der Interaktionseffekte von ordinal skalierten Parametern vorgenommen. Dabei wurde gruppenspezifisch die Differenz der geschätzten Augeninnendruck-Mittelwerte berechnet und auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

3.2.3.4.1 Ausgangsdruck

Das Niveau des Ausgangsdrucks wurde im Test auf feste Effekte als statistisch signifikant beurteilt. Bei den geschätzten Randmitteln erfolgte zunächst die Schätzung der Gruppenmittelwerte zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate nach SLT (siehe Tabelle 22).

1-3 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Ausgangsdruck-Niveau [mmHg]	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	< 13,5 mmHg	12,126	0,399	112,004	11,334	12,917
	13,5 – 17 mmHg	15,629	0,376	112,009	14,885	16,374
	> 17 mmHg	20,140	0,461	112,006	19,227	21,053
IOD – 1-3 M. post	< 13,5 mmHg	13,154	0,734	111,999	11,699	14,609
	13,5 – 17 mmHg	14,689	0,672	112,002	13,357	16,021
	> 17 mmHg	16,662	0,836	112,000	15,007	18,318

Tabelle 22: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen nach dem Niveau des Ausgangsdrucks zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Im paarweisen Vergleich der Differenzen der Mittelwerte des Augeninnendrucks wurde diese gruppenspezifisch auf statistische Signifikanz untersucht. Es zeigte sich, dass nur Augen mit einem höheren Ausgangsdruck (> 17mmHg) eine signifikante Drucksenkung aufwiesen (siehe Tabelle 23).

1-3 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Ausgangsdruck-niveau [mmHg]	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
< 13,5 mmHg	IOD - 1 M. post	IOD prä	1,028	0,829	0,218
13,5 - 17 mmHg	IOD - 1 M. post	IOD prä	-0,940	0,764	0,221
> 17 mmHg	IOD - 1 M. post	IOD prä	-3,478	0,947	<0,001

Tabelle 23: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Niveau des Ausgangsdrucks mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Auch zum dritten Kontrollzeitpunkt konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden (siehe Tabelle 24 beziehungsweise 25).

6-12 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Ausgangsdruck-niveau [mmHg]	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	< 13,5 mmHg	12,137	0,402	112,148	11,342	12,933
	13,5 - 17 mmHg	15,649	0,379	112,366	14,898	16,400
	> 17 mmHg	20,160	0,464	112,250	19,241	21,078
IOD - 6-12 M. post	< 13,5 mmHg	13,404	0,822	101,649	11,774	15,035
	13,5 - 17 mmHg	15,023	0,687	101,382	13,660	16,387
	> 17 mmHg	16,531	0,876	101,448	14,793	18,269

Tabelle 24: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen nach dem Niveau des Ausgangsdrucks zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

6-12 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Ausgangsdruck-niveau [mmHg]	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
< 13,5 mmHg	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	1,267	0,873	0,150
13,5 - 17 mmHg	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-0,626	0,745	0,403
> 17 mmHg	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-3,629	0,942	<0,001

Tabelle 25: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Niveau des Ausgangsdrucks mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Abbildung 29 zeigt den gruppenspezifischen Verlauf des IODs nach dem Niveau des Ausgangsdrucks zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt.

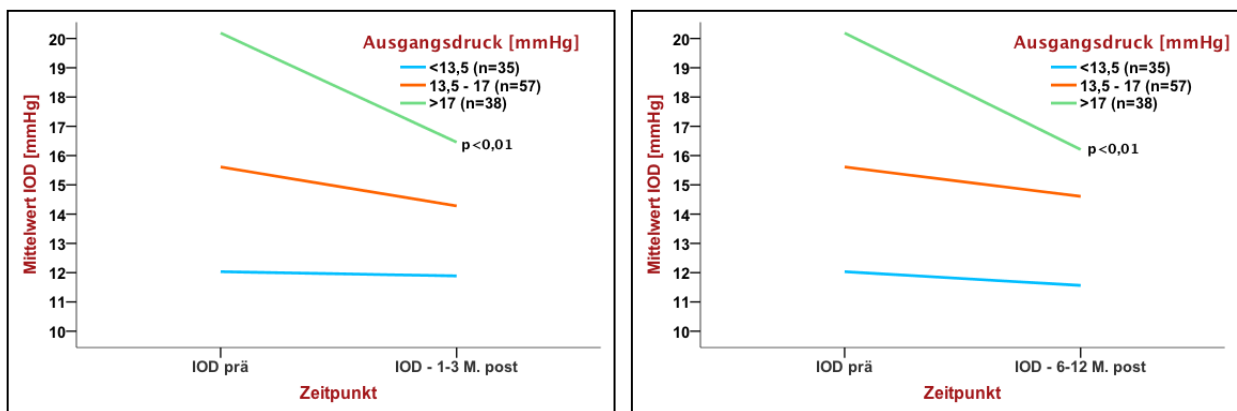


Abbildung 29: Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Ausgangsdruckniveaus. Nur Augen mit einem Ausgangsdruck von >17 mmHg zeigten eine signifikante Drucksenkung.

3.2.3.4.2 Linsenstatus

Es erfolgte zunächst die Schätzung der Mittelwerte des Augeninnendrucks in den Untergruppen des Linsenstatus (phak; pseudophak) zum Zeitpunkt prä SLT und zum ersten Kontrollzeitpunkt nach SLT (siehe Tabelle 26).

1-3 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Linsenstatus	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Phak	16,265	0,354	112,010	15,564	16,965
	Pseudophak	15,665	0,426	112,005	14,822	16,509
IOD – 1-3 M. post	Phak	14,758	0,615	111,999	13,540	15,976
	Pseudophak	14,912	0,788	112,001	13,351	16,474

Tabelle 26: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Linsenstatus zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Im paarweisen Vergleich der Differenzen der Mittelwerte des Augeninnendrucks zeigte sich, dass phake Augen, im Unterschied zu pseudophaken, zum ersten Kontrollzeitpunkt eine signifikante Drucksenkung aufwiesen (siehe Tabelle 27).

1-3 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Linsenstatus	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
Phak	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-1,507	0,704	0,034
Pseudophak	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-0,753	0,889	0,399

Tabelle 27: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Untergruppen des Linsenstatus (phak; pseudophak) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Dieser Zusammenhang konnte im Modell zum 3. Kontrollzeitpunkt nicht mehr nachgewiesen werden (siehe Tabelle 28, beziehungsweise Tabelle 29).

6-12 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Linsenstatus	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Phak	16,284	0,357	112,406	15,577	16,991
	Pseudophak	15,680	0,428	112,180	14,831	16,528
IOD - 6-12 M. post	Phak	15,380	0,655	101,495	14,080	16,679
	Pseudophak	14,593	0,852	101,571	12,904	16,282

Tabelle 28: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Linsenstatus zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT.

6-12 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Linsenstatus	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.- Fehler	Sig.
Phak	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-.905	.711	.206
Pseudophak	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1.087	.908	.234

Tabelle 29: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Untergruppen des Linsenstatus (phak; pseudophak) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Abbildung 30 zeigt die grafische Darstellung der Entwicklung des IODs in den Gruppen des Linsenstatus zum ersten und dritten Kontrollzeitpunkt.

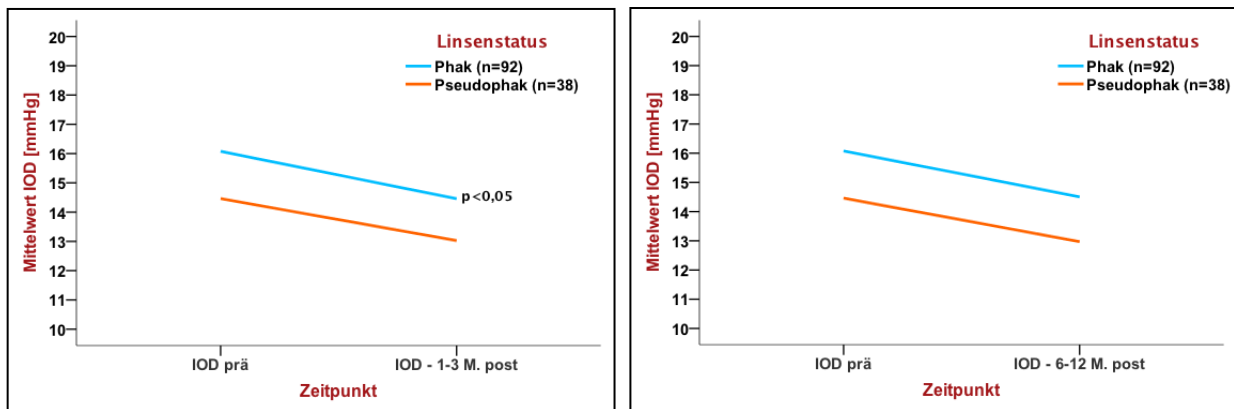


Abbildung 30: Verlauf des Augeninnendrucks in den Gruppen phak und pseudophak zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt. Zum ersten Kontrollzeitpunkt wurde nur für phake Augen eine signifikante Drucksenkung nachgewiesen. Zum dritten Kontrollzeitpunkt war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

3.2.3.4.3 Shaffer-Grad

Tabelle 30 zeigt die geschätzten Mittelwerte des IODs gruppenspezifisch nach Shaffer-Grad. Im paarweisen Vergleich der Gruppenmittelwerte zeigte sich für den ersten Kontrollzeitpunkt, dass nur Augen mit einem Shaffer-Grad 2 eine signifikante Drucksenkung aufweisen (siehe Tabelle 31). Die Aussagekraft dieses Unterschiedes wird durch die kleine Gruppengröße (n=7) abgeschwächt.

1-3 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Shaffer-Grad	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Grad 2	16,364	0,677	112,003	15,023	17,705
	Grad 3	15,998	0,386	112,006	15,233	16,763
	Grad 4	15,532	0,299	112,013	14,939	16,126
IOD – 1-3 M. post	Grad 2	13,392	1,257	111,999	10,902	15,881
	Grad 3	15,411	0,714	112,002	13,996	16,825
	Grad 4	15,703	0,514	112,002	14,685	16,721

Tabelle 30: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Shaffer-Grades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

1-3 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Shaffer-Grad	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
Grad 2	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-2,972	1,416	0,038
Grad 3	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-0,588	0,805	0,467
Grad 4	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	0,171	0,590	0,773

Tabelle 31: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Shaffer-Grad (2-4) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Zum dritten Kontrollzeitpunkt (6-12 Monate nach SLT) wurde dieser Zusammenhang nicht mehr gezeigt (siehe Tabelle 32, beziehungsweise Tabelle 33).

6-12 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Shaffer-Grad	Mittelwert	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Grad 2	16,381	0,679	112,080	15,036	17,726
	Grad 3	16,013	0,389	112,230	15,243	16,784
	Grad 4	15,552	0,303	112,528	14,951	16,153
IOD - 6-12 M. post	Grad 2	14,838	1,276	101,246	12,307	17,370
	Grad 3	14,826	0,793	101,682	13,252	16,399
	Grad 4	15,295	0,547	101,563	14,211	16,379

Tabelle 32: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Shaffer-Grades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

6-12 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Shaffer	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
Grad 2	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,542	1,368	0,262
Grad 3	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,187	0,844	0,162
Grad 4	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-0,257	0,596	0,667

Tabelle 33: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Shaffer-Grad (2-4) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Abbildung 31 zeigt den Verlauf des IODs zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt gruppenspezifisch nach Shaffer-Grad.

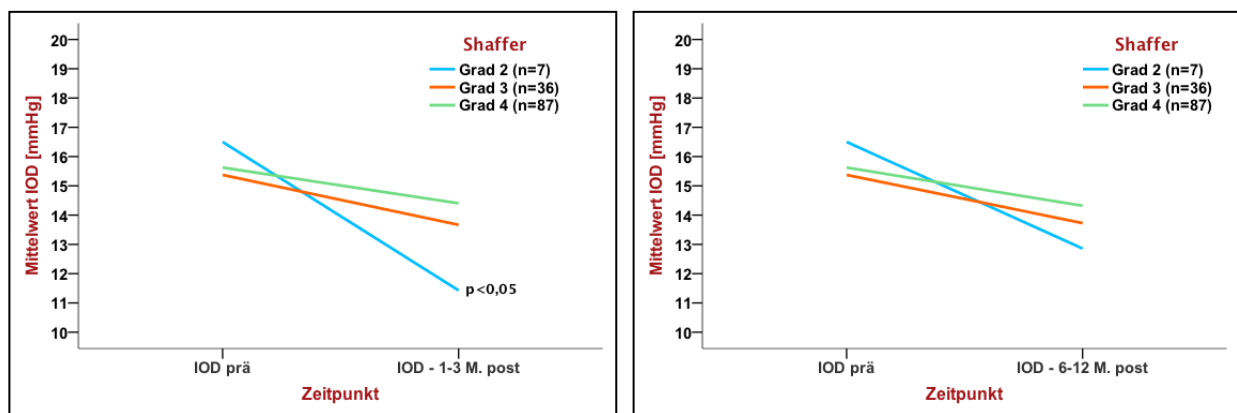


Abbildung 31: Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Shaffer-Grades. Zum ersten Kontrollzeitpunkt zeigten nur Augen mit Shaffer-Grad 2 eine signifikante Drucksenkung im paarweisen Vergleich. Zum dritten Kontrollzeitpunkt war dieser Unterschied nicht mehr nachzuweisen.

3.2.3.4.4 Pigmentierungsgrad

Tabelle 34 zeigt die Schätzungen des Mittelwerts des Augeninnendrucks in den Gruppen nach Pigmentierungsgrad. Zum ersten Kontrollzeitpunkt zeigte sich im paarweisen Vergleich der Gruppenmittelwerte nur für Augen mit Grad 1 und 2 eine signifikante Drucksenkung. Auffällig ist, dass es bei Augen mit Pigmentierungsgrad 4 sowohl

1-3 Monate als auch 6-12 Monate nach SLT zu einer Drucksteigerung kam (siehe Tabelle 35 beziehungsweise Tabelle 37). Die Aussagekraft dieses Zusammenhangs wird durch die kleine Fallzahl der Gruppe (n=5) abgeschwächt.

1-3 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Pigmentierung	Mittelwert	Std.- Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
					IOD prä	Grad 1
Grad 2	16,083	0,325	112,011	15,438		16,728
Grad 3	15,641	0,399	112,006	14,850		16,432
Grad 4	16,043	0,807	112,002	14,443		17,642
IOD – 1-3 M. post	Grad 1	14,100	0,824	112,000	12,467	15,734
	Grad 2	13,579	0,578	112,003	12,434	14,723
	Grad 3	14,620	0,745	112,003	13,143	16,097
	Grad 4	17,042	1,516	111,999	14,038	20,045

Tabelle 34: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Pigmentierungsgrades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

1-3 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Pigmentierung	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I- J)	Std.- Fehler	Sig.
Grad 1	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-1,993	0,935	0,035
Grad 2	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-2,504	0,658	<0,001
Grad 3	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	-1,021	0,839	0,226
Grad 4	IOD – 1-3 M. post	IOD prä	0,999	1,704	0,559

Tabelle 35: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Pigmentierungsgrad (1-4) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Zum dritten Kontrollzeitpunkt wurde nur für Augen mit Pigmentierungsgrad 2 eine signifikante Drucksenkung nachgewiesen (siehe Tabelle 36, beziehungsweise Tabelle 37).

6-12 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Pigmentierung	Mittelwert	Std.- Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Grad 1	16,114	0,460	112,285	15,203	17,025
	Grad 2	16,102	0,329	112,439	15,450	16,754
	Grad 3	15,657	0,402	112,239	14,860	16,453
	Grad 4	16,055	0,809	112,022	14,453	17,657
IOD - 6-12 M. post	Grad 1	14,705	0,856	101,417	13,006	16,404
	Grad 2	13,960	0,567	101,227	12,836	15,085
	Grad 3	14,486	0,755	101,353	12,989	15,984
	Grad 4	16,794	1,774	101,753	13,276	20,312

Tabelle 36: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Pigmentierungsgrades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

6-12 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Pigmentierung	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.- Fehler	Sig.
Grad 1	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,410	0,923	0,130
Grad 2	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-2,142	0,621	0,001
Grad 3	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,171	0,810	0,152
Grad 4	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	0,739	1,867	0,693

Tabelle 37: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Pigmentierungsgrad (1-4) mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Abbildung 32 zeigt den Verlauf des IODs in den Gruppen des Pigmentierungsgrades zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt.

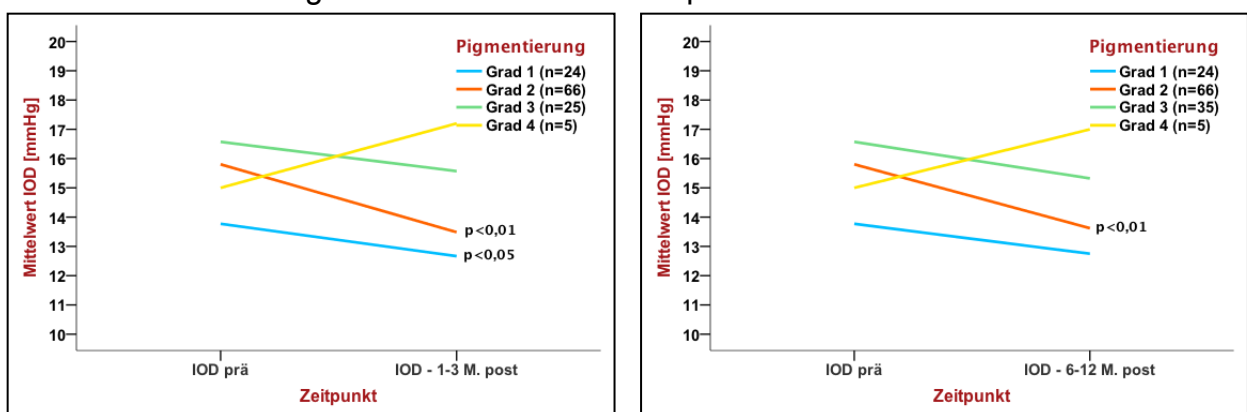


Abbildung 32: Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Pigmentierungsgrades. Zum ersten Kontrollzeitpunkt wurde für Augen mit Pigmentierungsgrad 1 und 2 eine signifikante Drucksenkung nachgewiesen, zum dritten Kontrollzeitpunkt nur noch für Augen mit Pigmentierungsgrad 2. Augen mit Pigmentierungsgrad 4 zeigten zu beiden Kontrollzeitpunkten eine Erhöhung des IODs. Zu beachten ist dabei die geringe Fallzahl der Gruppe (n=5).

3.2.3.4.5 Medikamentöse Vorbehandlung

Die Bedeutung der medikamentösen Vorbehandlung wurde im Test auf feste Effekte als nicht signifikant beurteilt. In der Berechnung der geschätzten Randmittel mit paarweisem Vergleich zeigten sich allerdings für die Medikamentengruppen zu beiden Kontrollzeitpunkten Unterschiede in der Differenz der Mittelwerte des IODs. Nur die Gruppen „Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen“ und „Andere Augentropfen+Prostaglandinanaloga“ zeigten eine signifikante Drucksenkung. Zum ersten Kontrollzeitpunkt betrug die Differenz der Mittelwerte in der Gruppe „Keine Augentropfen“ nur -0,25 mmHg, in der Gruppe „Nur Prostaglandinanaloga“ stieg der Mittelwert des IODs zum ersten Kontrollzeitpunkt um 0,22 mmHg an (siehe Tabelle 38 beziehungsweise 39).

Bezüglich der Anzahl der applizierten Wirkstoffe vor der SLT wurde im Test auf feste Effekte und in der Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten ein Einfluss auf die Drucksenkung ausgeschlossen.

1-3 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Medikamentengruppen	Mittelwert	Std-Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Keine Augentropfen	15,579	0,705	112,020	14,181	16,976
	Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen	16,323	0,402	112,001	15,527	17,120
	Andere Augentropfen+Prostaglandinanaloga	16,134	0,421	112,014	15,299	16,969
	Nur Prostaglandinanaloga	15,823	0,560	112,010	14,713	16,934
IOD - 1-3 M. post	Keine Augentropfen	15,331	1,059	112,008	13,232	17,430
	Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen	14,132	0,760	111,999	12,627	15,637
	Andere Augentropfen+Prostaglandinanaloga	13,839	0,712	112,004	12,429	15,250
	Nur Prostaglandinanaloga	16,038	0,993	112,002	14,070	18,007

Tabelle 38: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

1-3 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Medikamentengruppen	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.- Fehler	Sig.
Keine Augentropfen	IOD - 1-3 M. post	IOD prä	-0,248	1,264	0,845
Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen	IOD - 1-3 M. post	IOD prä	-2,191	0,853	0,011
Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga	IOD - 1-3 M. post	IOD prä	-2,295	0,821	0,006
Nur Prostaglandinanaloga	IOD - 1-3 M. post	IOD prä	0,215	1,132	0,850

Tabelle 39: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Medikamentengruppen mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Zum Zeitpunkt 6-12 Monate nach SLT zeigten sich die Zusammenhänge für die Gruppen „keine Augentropfen“ und „nur Prostaglandinanaloga“ ähnlich wie im Modell zum ersten Kontrollzeitpunkt. In der Gruppe „Keine Augentropfen“ zeigte sich eine etwas stärkere Drucksenkung (-0,56 mmHg versus -0,25 mmHg) während in der Gruppe „Nur Prostaglandinanaloga“ der Mittelwert zum dritten Kontrollzeitpunkt weiter anstieg (+0,49 mmHg versus +0,22 mmHg). Nur für die Gruppen „Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen“ und „Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga“ zeigte sich eine signifikante Drucksenkung (siehe Tabelle 40 beziehungsweise 41).

6-12 M. nach SLT: Schätzungen						
Zeitpunkt	Medikamentengruppen	Mittelwert	Std.- Fehler	Freiheits- grade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
IOD prä	Keine Augentropfen	15,653	.710	112,821	14,247	17,059
	Keine Prostaglandinanaloga nur andere Augentropfen	16,322	.402	111,983	15,526	17,119
	Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga	16,096	.417	112,539	15,271	16,922
	Nur Prostaglandinanaloga	15,857	.564	112,402	14,740	16,974
IOD - 6-12 M. post	Keine Augentropfen	15,089	1.105	101,642	12,897	17,281
	Keine Prostaglandinanaloga nur andere Augentropfen	14,641	.808	101,474	13,039	16,243
	Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga	13,873	.774	101,660	12,338	15,408
	Nur Prostaglandinanaloga	16,343	.987	101,244	14,385	18,301

Tabelle 40: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Schätzung der Mittelwerte der Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT. Basiert auf geschätzten Randmitteln

6-12 M. nach SLT: Paarweise Vergleiche					
Medikamentengruppen	(I) Zeitpunkt	(J) Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Sig.
Keine Augentropfen	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-0,564	1,255	0,654
Keine Prostaglandinanaloga nur andere Augentropfen	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-1,681	0,857	0,053
Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	-2,223	0,839	0,009
Nur Prostaglandinanaloga	IOD - 6-12 M. post	IOD prä	0,486	1,076	0,652

Tabelle 41: Abhängige Variable: IOD [mmHg]. Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Medikamentengruppen mit Überprüfung der statistischen Signifikanz. Basiert auf geschätzten Randmitteln.

Abbildung 33 zeigt den Verlauf des IODs in den Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung zum ersten beziehungsweise dritten Kontrollzeitpunkt.

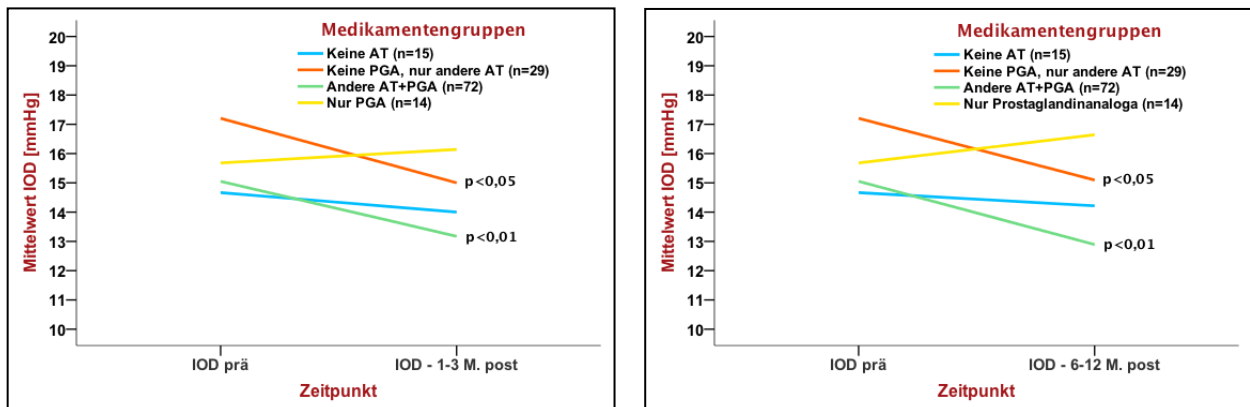


Abbildung 33: Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung der medikamentösen Vorbehandlung. (Keine AT) keine medikamentöse Vorbehandlung, (Keine PGA, nur andere AT) keine Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga, nur mit Nicht-PGA-AGDs, (Andere AT+PGA) Vorbehandlung mit einer Kombinationstherapie mit PGAs, (Nur PGA) Vorbehandlung mit PGA-Monotherapie. Zu beiden Zeitpunkten konnte nur für die Gruppen „Keine PGA, nur andere AT“ und „Andere AT+PGA“ eine signifikante Drucksenkung nachgewiesen werden.

Zum Ausschluss einer Beeinflussung des Ergebnisses durch unterschiedlich hohe Ausgangsdrücke wurde zusätzlich ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich nur zwischen den Gruppen „Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen“ und „Andere Augentropfen+Prostaglandinanaloga“ ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 42). Die deutlich schwächere Drucksenkung in den Gruppen „Keine AT“ und „Nur PGA“ kann also nicht durch einen niedrigeren Ausgangsdruck erklärt werden.

Kruskal-Wallis-Test									
	Medikamenten- gruppen	Keine AT		Keine PGA, nur andere AT		Andere AT+ PGA		Nur PGA	
		Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.
IOD prä [mmHg]	Keine AT			3,302	0,069	0,322	0,570	1,016	0,314
	Keine PGA, nur andere AT	3,302	0,069			5,337	0,021	1,262	0,261
	Andere AT+ PGA	0,322	0,570	5,337	0,021			0,474	0,491
	Nur PGA	1,016	0,314	1,262	0,261	0,474	0,491		

Tabelle 42: Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede des Ausgangsdrucks in den Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung. (Keine AT) Keine Augentropfen, (Keine PGA, nur andere AT) Keine Prostaglandinanaloga, nur andere Augentropfen, (Andere AT+PGA) Andere Augentropfen+ Prostaglandinanaloga, (Nur PGA) Nur Prostaglandinanaloga.

3.2.4 Analyse der Überlebenszeit in Subgruppen der medikamentösen Vorbehandlung

Wir führten erneut eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse durch (Erfolgskriterien siehe Seite 46), um zu überprüfen, ob sich für die Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung signifikante Unterschiede nachweisen lassen. Bei den Augen, die vor der SLT keine antiglaukomatöse Tropftherapie erhalten hatten, waren nach drei Monaten noch 33,3% erfolgreich. Nach 6 Monaten lag die Erfolgsrate bei 26,7%, nach einem Jahr nur noch bei 6,7%. Bei den Augen, die nur mit Nicht-PGA-Augentropfen behandelt worden waren lag die Erfolgsrate nach 3 Monaten am höchsten (62,5%, Standardfehler 0,089), nach 6 Monaten lag sie jedoch unter 50% (43,8%, Standardfehler 0,087). Bei den Augen, die mit einer Kombination aus PGAs und anderen Wirkstoffen vorbehandelt waren war die Erfolgsrate am zweithöchsten. Nach 3 Monaten lag sie bei 58% (Standardfehler 0,059), nach 6 Monaten lag sie knapp unter 50% (47,8%, Standardfehler 0,06) und nach 24 Monaten bei 44,5% (Standardfehler 0,06). Bei den Augen, die nur mit PGAs vorbehandelt waren (keine anderen Wirkstoffe) lag die Erfolgsrate nach 3 Monaten bei 28,6% (Standardfehler 0,121) und nach 6 Monaten bei 21,4% (Standardfehler 0,110). Tabelle 43 zeigt die Kennzahlen. Abbildung 34 bietet eine grafische Darstellung der Subgruppenanalyse.

Überlebenstabelle					
Medikamenten- gruppen	Kontrollzeit- punkt	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulati- ven Ereignisse	Anzahl der ver- bliebenen Fälle
		Schätzer	Std-Fehler		
Keine Augentropfen	1	0,333	0,122	10	5
	2	0,267	0,114	11	4
	3	0,067	0,064	14	1
	4	.	.	14	1
Keine PGA, nur andere Augen- tropfen	1	0,625	0,086	12	20
	2	0,438	0,088	18	14
	3	0,406	0,087	19	13
	4	0,339	0,095	20	12
Andere Augen- tropfen+ PGA	1	0,580	0,059	29	40
	2	0,478	0,060	36	33
	3	0,445	0,060	38	32
Nur PGA	1	0,286	0,121	10	4
	3	0,214	0,110	11	3

Tabelle 43: Überlebenstabelle der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse in den Subgruppen der medikamentösen Vorbehandlung.

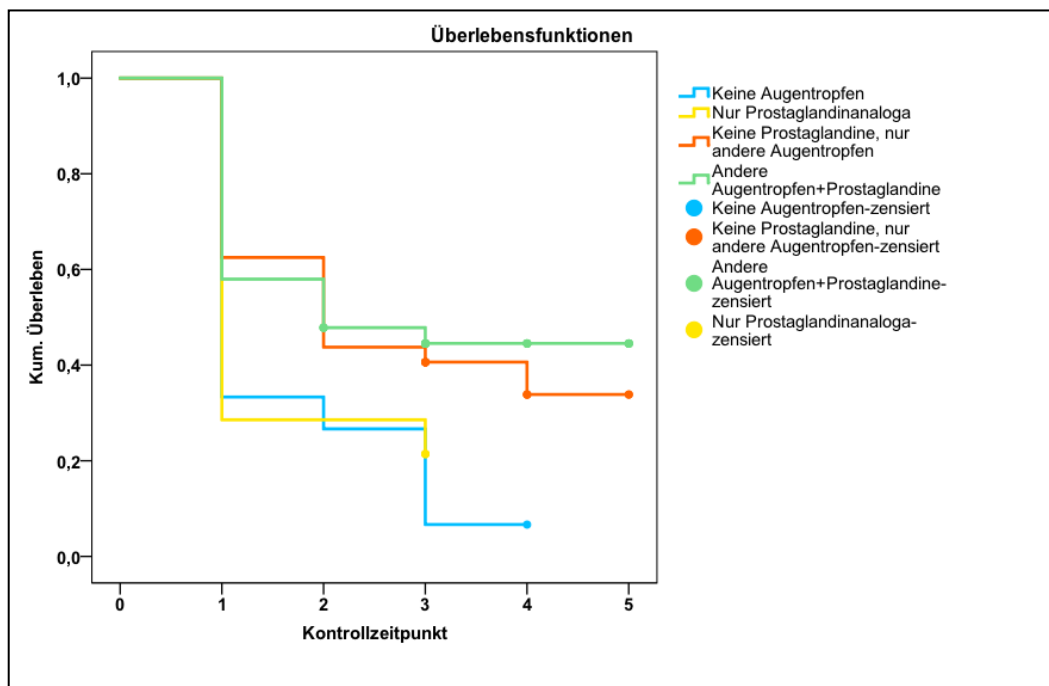


Abbildung 34: Überlebensfunktion: Darstellung der Überlebensraten der Subgruppen nach der medikamentösen Vorbehandlung. Kontrollzeitpunkt 1: 1-3 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 2: 3-6 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 3: 6-12 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 4: 24 Monate nach SLT, Kontrollzeitpunkt 5: 36 Monate nach SLT

Im LogRank-Test zeigte sich in den paarweisen Vergleichen ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der nicht-vorbehandelten Augen und der Augen, die nur mit nicht PGA-Wirkstoffen behandelt worden waren beziehungsweise und der Augen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt worden waren.

Für Augen, die mit einer PGA-Monotherapie vorbehandelt waren wurde der Unterschied in der Überlebenszeit zu den Augen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt worden waren als statistischer Trend bewertet ($p=0,077$). Tabelle 44 zeigt die Ergebnisse des LogRank-Tests.

LogRank-Test: Paarweise Vergleiche									
	Medikamenten- gruppen	Keine AT		Keine PGA, nur andere AT		Andere AT+ PGA		Nur PGA	
		Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	Keine Augentropfen			5,006	,025	7,254	,007	,499	,480
	Keine PGA, nur andere AT	5,006	,025			,220	,639	2,363	,124
	Andere AT+ PGA	7,254	,007	,220	,639			3,137	,077
	Nur PGA	,499	,480	2,363	,124	3,137	,077		

Tabelle 44: Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten im LogRank-Test. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen Augen, die nicht vorbehandelt waren und Augen, die mit Nicht-PGA-Augentropfen beziehungsweise Augen, die mit einer Kombination aus PGA und anderen Augentropfen vorbehandelt waren.

4 Diskussion

4.1 Wirkmechanismus der SLT

Der exakte Wirkmechanismus der Lasertrabekuloplastik ist noch nicht verstanden. Sowohl die ALT als auch die SLT wirken am trabekulären Maschenwerk, wobei letztere ihre Wirkung selektiv an den pigmentierten Zellen entfalten soll. Ein gemeinsamer zellulärer Wirkmechanismus der beiden Verfahren ist unwahrscheinlich, wenn man die Unterschiede der verwendeten Energielevel und der nachgewiesenen histologischen Effekte auf das Maschenwerk bedenkt³⁵.

In der Literatur findet man verschiedene Theorien zum Wirkmechanismus der Lasertrabekuloplastik^{46–49}. Alvarado et al. vermuten, dass Zytokine als Mediatoren, vor allem

IL-1 α , IL-1 β und TNF- α , die ausschlaggebenden Effektoren der SLT sind. Diese wirken als Wachstumsfaktoren auf die humanen trabekulären Maschenwerkszellen, die die gelaserten Areale im Verlauf wieder besiedeln, was den transendothelialen Fluss am Schlemmkanal beeinflussen könnte. Außerdem sind sie an der Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) beteiligt und beeinflussen so das Remodelling der Extrazellulärmatrix des Trabekelmaschenwerks, wodurch der Kammerwasserabfluss gesteigert wird. Das heißt, die SLT stimuliert wahrscheinlich das intrinsische System, das Trabekelmaschenwerk umzustrukturieren, ohne dabei mechanische oder thermische Schäden im gelaserten Gebiet auszulösen.⁵⁰

Goyal et al. stellten 2010 fest, dass es bei der SLT bei signifikanter IOD-Reduktion zu einer signifikanten Abflusssteigerung des Kammerwassers kam³⁰. Die Autoren schlossen, dass die beobachtete, starke Druckreduktion jedoch durch die Erleichterung des Abflusses über das trabekuläre Maschenwerk nicht ausreichend erklärt ist, da der gemessene Fluss in der Tonographie nicht dem Ausmaß der Drucksenkung entsprach. Ein Effekt der SLT auf andere Parameter, wie die Kammerwasserproduktion, den uveoskleralen Abfluss oder den episkleralen venösen Druck, konnte nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Ausmaß der Drucksenkung und Erfolgsrate der SLT

Die Selektive Lasertrabekuloplastik hat sich in vielen Studien als sicheres und effektives Verfahren gezeigt und spielt dadurch eine zunehmend große Rolle in der Glaukombehandlung^{26,51}. 1998 führten Latina et. al die erste klinische Studie zur Untersuchung der SLT durch³⁷. Sie verglichen 30 Augen ohne vorherige Laserbehandlung mit 23 Augen, die zuvor mit einer ALT behandelt worden waren. Alle Augen wurden mit einer 180°- SLT mit ca. 50 Laserherden behandelt. Bei beiden Gruppen zeigte sich nach 6 Monaten eine vergleichbare Drucksenkung (5,8 mmHg vs. 6,0 mmHg), die als statistisch signifikant bewertet wurde. Da die Autoren davor in einer *in-vitro*-Studie zeigen konnten, dass bei der SLT Koagulationsschäden ausbleiben³⁶, schlossen sie, dass eine Koagulation des trabekulären Maschenwerks für die drucksenkende Wirkung der SLT nicht ausschlaggebend ist³⁷.

Bei der Angabe der Wirksamkeit der SLT findet man in der Literatur eine deutliche Schwankungsbreite.

Kim et al. veröffentlichten 2000 eine Studie zur Evaluierung der Drucksenkung nach SLT⁵². Sie behandelten 16 Augen mit PCOWG mit einer 180° SLT. Sie berichteten von einer durchschnittlichen Drucksenkung von 3,81 mmHg (15%) nach 3 Monaten, 3,94 mmHg (16,1%) nach 6 Monaten und 4,93 mmHg (20,2%) nach 12 Monaten.

In einer retrospektiven Studie von Johnson et al. wurden 132 Augen von 95 Patienten untersucht, die zwischen 2001 und 2004 eine SLT erhalten hatten. Die durchschnittliche IOD Senkung lag nach 3 Monaten bei 12,4%.⁵³

McIlraith et al. konnten in einer klinisch-prospektiven Studie an Augen mit neu diagnostiziertem PCOWG oder OHT nach 12 Monaten eine durchschnittliche Drucksenkung von 31% verzeichnen.⁵⁴

Almeida et al. führten 2011 eine klinisch-prospektive Studie an Patienten mit unkontrolliertem IOD (für jeden Patienten nach Ausmaß des Glaukomschadens individuell definiert) unter der maximal tolerablen medikamentösen Therapie durch. 25 Augen wurden mit einer SLT behandelt. Nach 6 Monaten lag die durchschnittliche IOD-Reduktion bei 5,1 (\pm 2,5) mmHg beziehungsweise 26,6%.⁵⁵

In einer neueren Studie von Hirn et al. lag die mittlere IOD Reduktion bei 4,0 (\pm 4,23) mmHg beziehungsweise 18,11 (\pm 17,21) % nach 3 Monaten und 3,42 (\pm 5,41) mmHg beziehungsweise 14,07 (\pm 23,57) % nach 12 Monaten.²⁶

Lee et al. berichteten kürzlich in einer prospektiven Studie über eine Drucksenkung

von 3,9 mmHg (17,9%), ein Monat nach SLT ⁵⁶.

Im Vergleich mit den angesprochenen Studien war die Drucksenkung in der vorliegenden Untersuchung geringer. Nach 3 Monaten betrug die durchschnittliche IOD-Senkung 1,57 (\pm 3,96) mmHg beziehungsweise 8,14 (\pm 24,17) %, nach 12 Monaten 1,67 (\pm 3,91) mmHg beziehungsweise 8,99 (\pm 23,05) % und nach 36 Monaten nur noch 0,81 (\pm 4,12) mmHg beziehungsweise 3,86 (\pm 24,61) %.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass der Ausgangsdruck unserer Kohorte deutlich niedriger war (15,6 (\pm 3,56) mmHg) als bei den angesprochenen Studien (siehe Tabelle 45).

Der Augeninnendruck war in der vorliegenden Studie bis zur dritten Kontrollmessung (6-12 Monate nach SLT) signifikant gesenkt.

T. Gračner konnte in einer prospektiven Studie eine signifikante Drucksenkung über den gesamten Kontrollzeitraum von 6 Monaten nachweisen ⁵⁷.

Hirn et al. berichten ebenfalls über eine signifikante Drucksenkung bis zu einem Jahr nach SLT ²⁶.

In einer retrospektiven Studie berichteten Juzych et al. über eine deutlich stärkere Drucksenkung bezüglich des Langzeiterfolgs der SLT ⁵⁸. Der Ausgangsdruck der Kohorte lag bei 23,9 (\pm 2,6) mmHg. 36 Monate nach SLT beobachteten sie eine prozentuale Drucksenkung von 23,4 (\pm 13,2) %, 5 Jahre nach SLT betrug sie 27,1 (\pm 21,4) %. Dabei ist zu bedenken, dass eine Veränderung der medikamentösen Lokaltherapie nicht berücksichtigt wurde. Dies könnte das Ergebnis verfälschen. Ayala et al. errechneten in ihrer retrospektiven Studie, mit einem Kontrollzeitraum von 48 Monaten, eine durchschnittliche Zeit bis zum „Therapieversagen“ (definiert als eine Änderung der medikamentösen Therapie oder Durchführung einer weiteren antiglaukomatösen Intervention) von 18 Monaten ³¹.

Bezüglich der Erfolgsrate schwanken die Ergebnisse in der Literatur zwischen 50 und 84%, je nach Definition der Erfolgskriterien ⁵¹. McIlraith et al. berichteten 12 Monate nach SLT über eine Erfolgsrate von 84% bei dem Erfolgskriterium „ \geq 20% IOD-Reduktion“ beziehungsweise 55% beim Erfolgskriterium „ \geq 30% IOD-Reduktion“ ⁵⁴.

In der Studie von Almeida et al. lag die Erfolgsrate nach 6 Monaten bei 72% (Erfolgskriterien: IOD \leq 16mmHg und eine IOD-Reduktion von \geq 25%) ⁵⁵.

Bei Hirn et al. lag die Erfolgsrate dagegen nach einem Jahr nur bei 26% mit dem Erfolgskriterium IOD-Reduktion \geq 20% ²⁶.

Lee et al. berechneten die Erfolgsrate ein Monat nach SLT mit 47,1% (Erfolgskriteri-

um: $\geq 20\%$ IOD-Reduktion) ⁵⁶.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich zum einen durch die unterschiedlichen Erfolgskriterien und zum anderen durch die unterschiedlich hohen Ausgangsdrücke erklären.

In der vorliegenden Studie lag die Erfolgsrate nach 3 Monaten bei 53,1%, nach 12 Monaten bei 36,5% und nach zwei Jahren bei 34,6% (Erfolgskriterien: IOD-Reduktion $\geq 20\%$ oder Reduktion der AGDs unter gleichbleibendem IOD). Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve zeigt dementsprechend einen starken Abfall bis zum ersten Kontrollzeitpunkt (1-3 Monate nach SLT) und verläuft dann eher flach. Das lässt vermuten, dass das Ergebnis der SLT bereits in den ersten Wochen nach der Behandlung beurteilbar ist und, dass Augen, die zunächst mit einem erfolgreichen Druckabfall reagieren, diesen Druck auch über mehrere Monate halten können. Andere Studien bestätigen diese Vermutung.

Kim et al. fanden heraus, dass Augen mit einer frühen Druckreduktion nach SLT von ≥ 3 mmHg nach SLT diese über die Follow-up-Zeit von 12 Monaten beibehielten ⁵².

Johnson et al. zeigten, dass von 96 Augen, bei denen 2 Wochen nach SLT eine IOD-Reduktion von > 1 mmHg vorlag, bei 99,24% auch 4 Wochen beziehungsweise 3 Monate nach SLT eine Drucksenkung nachweisbar war ⁵³.

In der Studie von Almeida et al. zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der prozentualen IOD-Reduktion sieben Tage nach SLT und dem Ausmaß der Druckreduktion nach 6 Monaten ⁵⁵.

Tabelle 45 zeigt einen Überblick über die Studien, die sich mit dem Ausmaß der Drucksenkung nach SLT befassten.

Autoren	Jahr	Anzahl Augen (Anzahl Pat.)	Design	Gradzahl	IOD prä SLT (mmHg)	Follow-up	IOD-Senkung	Erfolgskriterium	Erfolgsrate
Latina et al. ³⁷	1998	53 (53)	pro	180°	24,6	6 M.	18,7%	≥ 3mmHg IOD-Reduktion	70%
Kim et al. ⁵²	2000	16 (13)	pro	180°	24,4	12 M.	4,93 mmHg 20,20%	≥ 3mmHg IOD-Reduktion	81%
Gračner ⁵⁷	2001	50 (k.A.)	pro	180°	22,5	6 M.	5,06 mmHg (22,5%)	≥ 3mmHg IOD-Reduktion	88%
Hodge et al. ³³	2005	72 (72)	pro	k.A.	23,8 (± 4,9)	12 M.	5,8 mmHg	≥20% IOD-Reduktion	60%
Damji et al. ³⁸	2006	89 (k.A.)	pro	180°	23,8 (± 4,9)	12 M.	5,86 mmHg	≥20% IOD-Reduktion	60%
Johnson et al. ⁵³	2006	132 (95)	retro	360°	20,9 (± 5)	3 M.	3,74 (± 4,5) mmHg 12,4%	>30% IOD-Reduktion	24%
Mc Ilraith et al. ⁵⁴	2006	74 (47)	pro	180°	26	12 M.	8,3 mmHg (31%)	≥20% IOD-Reduktion	83%
Gračner et al. ⁵⁹	2007	122 (71)	pro	k.A.	22,5 (± 2,8)	43 M.	5,4 (± 2,3) mmHg 23,9% (12 M.)	≥ 20% IOD-Reduktion (12 M.)	88%
Alvarado et al. ⁶⁰	2009	24 (24)	pro	360°	21,52 (± 3,4)	3 M.	6,6 (± 2,4) mmHg 29.93%	k.A.	-
Ayala et al. ³¹	2011	120 (120)	retro	90°	24,7 (± 4,6)	48 M.	k.A.	k.A.	-
Almeida et al. ⁵⁵	2011	25 (25)	pro	180°	k.A.	6 M.	5,1 (± 2,5) mmHg 26,6%	IOD ≤ 16mmHg und ≥20% IOD-Reduktion	72%
Bruen et al. ⁴⁶	2012	74 (74)	pro	360°	21,5 (± 5)	12 M.	4,67 (± 3,4) mmHg	k.A.	-
Hirn et al. ²⁶	2012	30 (30)	pro	360°	19,6	12 M.	3,42 mmHg 14,07%	≥20% IOD-Reduktion	26%
Lee et al. ⁵⁶	2014	51 (33)	pro	360°	17,7 (± 4,1)	1 M.	3,9 mmHg 17,9%	≥ 20% IOD-Reduktion	47.1%
Eigene Daten		130 (90)	retro	360°	15,6 (± 3,6)	36 M.	1,67 (± 3,9) mmHg 8,99% (12 M.)	≥ 20% IOD-Reduktion od. Reduktion der AGDs	36,5% (12 M.)

Tabelle 45: Übersicht über klinische Studien, die das Ausmaß der Augeninnendruckreduktion nach SLT untersuchten. (pro) prospektiv, (retro) retrospektiv. Angelehnt an einen Review von Pignatto et al.³⁴

4.3 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die IOD-Senkung

Die Analyse der Mehrebenenmodelle beinhaltet verschiedene statistische Tests und lässt dadurch mehrere Schlüsse zu. Zunächst wurde mit den Tests auf feste Effekte jeder feste Effekt der gesamten Modelldimension auf seine Bedeutung untersucht. Dabei zeigten drei Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Drucksenkung: das Niveau des Ausgangsdrucks, die Hornhautdicke und die applizierte Gesamtenergie.

In der Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten wurde deren Einfluss genauer untersucht und quantifiziert. Dabei zeigte sich wiederum für die Parameter „Hornhautdicke“ und „Gesamtenergie“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang: Augen mit geringerer Hornhautdicke und Augen, die mit höherer Gesamtenergie behandelt wurden, wiesen eine stärkere Drucksenkung auf.

Für die metrischen Kovariaten „Z.n. Lasertrabekuloplastik“, „Z.n. Cyclophotokoagulation“, „Z.n. Trabekulektomie“ und „Anzahl der Wirkstoffe“ konnte sowohl im Test auf feste Effekte als auch in der Schätzung fester Parameter kein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung des IODs festgestellt werden.

Abschließend wurde für die ordinal-skalierten Variablen eine Analyse der geschätzten Randmittel mit paarweisem Vergleich der Gruppenmittelwerte durchgeführt. Dabei zeigten sich für die Variablen „Niveau des Ausgangsdrucks“, „Pigmentierungsgrad“ und „Art der medikamentösen Vorbehandlung“ zu beiden analysierten Kontrollzeitpunkten (1-3 Monate und 6-12 Monate nach SLT) Unterschiede. Für die Variablen „Linsenstatus“ und „Shaffer-Grad“ zeigten sich nur bei Anwendung des Modells auf den ersten Kontrollzeitpunkt Unterschiede.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Variablen „Ausgangsdruckniveau“, „Hornhautdicke“ und „Gesamtenergie“ die Einflussreichsten darstellen. Sie zeigten sowohl bei den Tests auf feste Effekte als auch bei der Schätzung fester Parameter beziehungsweise im paarweisen Vergleich geschätzter Randmittel statistisch signifikante Unterschiede und werden daher in der Diskussion zuerst besprochen.

Die Parameter „Linsenstatus“, „Shaffer-Grad“, „Pigmentierungsgrad“ und „Art der medikamentösen Vorbehandlung“ zeigten nur im paarweisen Vergleich einen Unterschied. Ihr Einfluss auf das Ergebnis der SLT ist daher insgesamt als schwächer einzustufen.

4.3.1 Einfluss des Ausgangsdrucks

Auffällig ist, dass der Ausgangsdruck in der vorliegenden Studie deutlich niedriger war (15,6 (\pm 3,56) mmHg) als bei anderen Untersuchungen (zwischen 17,7 und 26 mmHg; siehe Tabelle 45).

Einige Studien weisen darauf hin, dass der Ausgangsdruck einen Einfluss auf das Ergebnis der SLT hat. Johnson et al. führten in ihrer Studie eine Subgruppenanalyse durch, bei der gezeigt wurde, dass Augen mit einem Ausgangsdruck von < 21 mmHg zwei Wochen nach der SLT eine durchschnittliche Drucksenkung von 4,8% aufwiesen, während Augen mit einem Ausgangsdruck ≥ 21 mmHg eine durchschnittliche Druckreduktion von 20,4% erreichten⁵³.

Mao et al. führten retrospektiv eine Regressionsanalyse an 268 Augen durch⁶¹. Sie fanden dabei einen Zusammenhang zwischen dem Ausgangsdruck und der Erfolgsrate (IOD-Reduktion $\geq 20\%$): Augen, die 6 Monate nach SLT eine erfolgreiche Drucksenkung aufwiesen, zeigten einen signifikant höheren Ausgangsdruck.

Hirn et al. überprüften die Bedeutung des Ausgangsdrucks auf das Ausmaß der absoluten beziehungsweise relativen Drucksenkung zu einem späteren Zeitpunkt²⁶. Ein Jahr nach SLT zeigte sich eine signifikante Korrelation. Die Autoren erklären sich diesen Zusammenhang so, dass bei der SLT der Abfluss über das Trabekelmaschenwerk und die episkleralen Venen verbessert und gegen den episkleralen Venendruck filtriert wird. Ein höherer Ausgangsdruck resultiert in einem größeren Druckgradienten und damit in einer verbesserten Drucksenkung, wenn durch die SLT der trabekuläre Abfluss verbessert wird.

Auch Hodge et al. analysierten den Effekt des Ausgangsdrucks auf das Ergebnis der SLT nach einem Jahr³³. Endpunkt der randomisierten, prospektiven Studie war die Erfolgsrate ($\geq 20\%$ IOD-Reduktion). In der Gruppe der erfolgreich behandelten Augen zeigte sich, dass Augen mit einem höheren Ausgangsdruck eine signifikant stärkere Drucksenkung aufwiesen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das Ausgangsdruck-Niveau ein ausschlaggebender Prädiktor für das Ausmaß der Drucksenkung durch die SLT ist. Ein hoher Ausgangsdruck beeinflusst das Ergebnis der SLT mindestens bis zu einem Jahr nach der Behandlung positiv. Dieser Zusammenhang könnte ausschlaggebend dafür sein, dass die absolute und relative Drucksenkung bei der vorliegenden Studie geringer war als bei anderen.

4.3.2 Einfluss der applizierten Energiemenge bei SLT

Nagar et al. führten 2005 eine randomisierte, prospektive Studie durch, um das Ergebnis der SLT anhand der gelaserten Fläche zu unterscheiden⁶². Sie behandelten 167 Augen mit PCOWG oder OHT randomisiert mit Latanoprost oder einer 90°, 180°- oder 360°-SLT. Als Erfolgskriterien definierten sie eine Drucksenkung von $\geq 20\%$ oder $\geq 30\%$ ohne zusätzliche Glaukommedikation. Die SLT wurde mit einer Initialenergie von 0,8 mJ begonnen und jeweils um 0,1 mJ gesteigert, bis kleine Bläschen aufstiegen. Bei den Augen, die mit einer 90°-SLT behandelt wurden, wurden 25-30 überlappende Laserherde zwischen 12 und 3 Uhr gesetzt. Bei 180°-Behandlungen wurden 48-53 Spots in der inferioren Hemisphäre gesetzt. Bei 360°-Prozeduren wurden zwischen 93 und 102 Herde gesetzt. Augen, die mit einer 360°-SLT behandelt wurden, zeigten 6 Monate nach SLT einen signifikant niedrigeren IOD als Augen mit 90°- oder 180°-SLT. Bezüglich der Erfolgsraten zeigte die 360°-SLT ebenfalls die besten Ergebnisse innerhalb der Laser-Gruppe. Der Einfluss der Gesamtenergie wurde allerdings nicht untersucht. Es ist also nicht ersichtlich, ob der Effekt durch die größere Gesamtenergie der 360°-SLT oder die größere Anzahl der Laserspots, beziehungsweise die größere gelaserte Fläche entsteht.

Ayala et al. veröffentlichten 2011 eine retrospektive Studie an 120 Augen mit Offenwinkelglaukom unter unzureichender lokal-antiglaukomatöser Therapie, die eine 90°-SLT erhalten hatten³¹. Es wurden zwischen 25 und 30 Spots appliziert, die Energie pro Spot lag zwischen 0,6 und 1,0 mJ (durchschnittlich 0,88 mJ). Als primärer Endpunkt wurde ein Versagen der SLT im Verlauf festgelegt (definiert als eine Änderung der medikamentösen Therapie oder Durchführung einer weiteren interventionellen Behandlung). In der Regressionsanalyse wurde eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Laserenergie pro Spot und der Zeit bis zum Versagen der SLT gezeigt. Mit steigender Energie erhöhte sich die Überlebenszeit. Die Autoren führten in ihrer Diskussion an, dass die nachgewiesene Korrelation eventuell nicht auf die 180°- oder 360°-SLT übertragbar sei. Es ist zu beachten, dass auch hier nicht die Gesamtenergie sondern die Energie pro Laserherd untersucht wurde.

Unsere Ergebnisse lassen sich bezüglich der Fragestellung und der Laserdaten am ehesten mit einer neueren Studie von Habib et al. vergleichen, die speziell die Bedeutung der Laserenergie für die Wirksamkeit der SLT untersuchten⁶³. Sie analysierten retrospektiv 104 Augen von 75 Patienten, die eine 360°-SLT erhalten hatten. Die

mittlere Gesamtenergie betrug 93,73 (\pm 21,83) mJ. Durchschnittlich wurden 102 (\pm 15,2) Spots gesetzt, mit einer mittleren Energie pro Spot von 0,88 (\pm 0,14) mJ. In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich zu allen Kontrollzeitpunkten (bis zu 36 Monate nach SLT) eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtenergie und dem Ausmaß der absoluten Drucksenkung. Zusätzlich definierten sie drei Energiegruppen: niedrige SLT-Energie ($<$ 85 mJ), mittlere SLT-Energie (85-105 mJ) und hohe SLT-Energie ($>$ 105 mJ). Diese Gruppen verglichen sie in einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mittels LogRank-Tests. Als Erfolg definierten sie eine Drucksenkung von \geq 20%. Die Gruppen „mittlere SLT-Energie“ und „hohe SLT-Energie“ zeigten dabei signifikant bessere Erfolgsraten als die Gruppe „niedrige SLT-Energie“. Die Autoren betonten in der Diskussion, dass bei Durchführung einer SLT seit ihrer Zulassung bei der Wahl des Energielevels immer die Minimierung des histologischen Schadens als Hauptziel angesehen wurde, und weniger ihre Effizienz. Es sei generell anerkannt, die Energie pro Spot so anzupassen, dass sogenannte „Champagnerbläschen“ auf der Oberfläche des Trabekelmaschenwerks nur kurz und höchstens zu 50% auftreten.

In der vorliegenden Studie wurden alle Augen mit einer 360°-SLT behandelt. Durchschnittlich wurden 92,59 (\pm 11,78) Spots gesetzt. Die mittlere Gesamtenergie lag bei 116,34 (\pm 42,96) mJ. Wir untersuchten den Einfluss der applizierten Gesamtenergie auf das Ausmaß der Drucksenkung. Im Test auf feste Effekte wurde dies als statistisch signifikant beurteilt. Augen, die mit einer höheren Gesamtenergiemenge gelasert wurden, zeigten im Verlauf einen niedrigeren Augeninnendruck. Wir schließen daraus, dass der entscheidende Parameter die applizierte Gesamtenergie bei SLT ist, nicht die Energie pro Spot an sich. Diese Annahme ist plausibel, da der Effekt der SLT möglicherweise an eine inflammatorische Antwort gekoppelt ist. Es ist davon auszugehen, dass durch eine größere Energiemenge eine stärkere Reaktion der TM-Zellen ausgelöst werden kann, mit gesteigerter Freisetzung von Zytokinen, was zu der stärkeren IOD-Senkung führen könnte.

4.3.3 Einfluss der Hornhaut-Dicke

Kooner et al. berichteten 2005 über ihre Ergebnisse einer Untersuchung an 81 Augen, die sie anhand ihrer zentralen Hornhautdicke (*central corneal thickness*, CCT) in drei Gruppen einteilten ($<$ 500 μ m, 500-571 μ m, $>$ 571 μ m). Im t-Test zeigte sich zwi-

schen den Gruppen $< 500 \mu\text{m}$ und $> 571 \mu\text{m}$ ein signifikanter Unterschied in der IOD-Reduktion. Zwischen den anderen Gruppen war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant („Central Corneal Thickness and Selective Laser Trabeculoplasty Outcomes“, ARVO Meeting Abstract).

Shazly et al. publizierten 2012 eine Studie zum Einfluss der Hornhautdicke auf das Ergebnis der SLT ⁶⁴. Sie führten eine retrospektive Studie an 80 Augen von 47 Patienten durch. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 30 Monate. Sie definierten zwei Gruppen anhand der CCT: Augen mit einer CCT $< 555 \mu\text{m}$ und Augen mit einer CCT $\geq 555 \mu\text{m}$. Die mittlere CCT betrug innerhalb der Kohorte $564,3 (\pm 37,1) \mu\text{m}$ ($541,3 (\pm 35,6) \mu\text{m}$ in der vorliegenden Studie). Mittels t-Test wurde gezeigt, dass Augen mit einer CCT $< 555 \mu\text{m}$ zu allen Kontrollzeitpunkten eine signifikant stärkere Drucksenkung aufwiesen.

Anders als bei den beiden beschriebenen Studien erfolgte in der vorliegenden Untersuchung keine Gruppeneinteilung anhand der CCT. Durch Betrachtung der Hornhautdicke als metrische Kovariate konnte ein möglicher Informationsverlust durch Gruppenbildung vermieden werden. Zudem konnte der Einfluss durch Schätzung des Steigungsparameters quantifiziert werden. Es zeigte sich, dass die Hornhautdicke einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Augeninnendrucksenkung hat: Augen mit geringerer Hornhautdicke zeigten eine stärkere Drucksenkung. Dieser Zusammenhang erscheint besonders unter dem Aspekt, dass eine geringe CCT als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung eines PCOWGs gilt interessant ⁶⁵. Zudem zeigen Glaukompatienten mit geringerer Hornhautdicke häufiger fortgeschrittene Glaukomschäden des Nervus opticus, mehr Gesichtsfeldausfälle und benutzen mehr AGDs ⁶⁶.

Neuere Erkenntnisse bezüglich biomechanischer Veränderungen der Kornea bei PCOWG haben gezeigt, dass Faktoren wie eine verminderte korneale Hysterese eigenständige Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms darstellen ⁶⁷. Eventuell beeinflussen die Dicke und die biomechanische Eigenschaften der Kornea den Kammerwassersabfluss im Kammerwinkel, an dessen Begrenzung die Hornhaut beteiligt ist. Diese Veränderungen könnten die Wirkung der SLT beeinflussen. Die genauen Mechanismen müssen noch erforscht werden.

Für das klinische Vorgehen schließen wir aus unserem Ergebnis, dass die Risikogruppe „Augen mit dünner CCT“ besonders gut für eine SLT geeignet ist.

4.3.4 Einfluss des Linsenstatus

Die Clear-Cornea Phakoemulsifikation bewirkt sowohl in gesunden, als auch in glaukomatösen Augen eine signifikante Drucksenkung^{26,68}. Der exakte Mechanismus ist noch nicht verstanden, wobei man in der Literatur viele Hypothesen dazu findet. Durch inflammatorische Prozesse am Ziliarkörper könnte es zu einer verminderten Kammerwassersekretion kommen, oder durch eine gesteigerte endogene Prostaglandin-Sekretion und Produktion von IL-1 zu einem verstärkten Kammerwasserabfluss. Eine andere Theorie gründet in besseren anatomischen Abflussverhältnissen des Kammerwassers nach Linsenaustausch.^{42,68} Geht man davon aus, dass es bei der Kataraktextraktion zu einer inflammatorischen Reaktion mit Zytokin-Freisetzung kommt, wäre ein Einfluss der Pseudophakie, beziehungsweise der Phakoemulsifikation, auf das Ergebnis Lasertrabekuloplastik vorstellbar, da diese auch als ausschlaggebende Effektoren für die Wirkung der SLT verstanden werden^{26,42}.

Hirn et al. untersuchten den Einfluss des Linsenstatus auf das Outcome der SLT²⁶. Sie teilten die Kohorte in phake und pseudophake Augen ein. Es wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich der Drucksenkung zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Ein Jahr nach SLT lag die absolute Drucksenkung in der Gruppe der phaken Augen bei 4,55 (\pm 4,45) mmHg, wohingegen der mittlere IOD in der Gruppe der pseudophaken Patienten zu diesem Zeitpunkt um 2,75 (\pm 6,75) mmHg höher war als der Ausgangsdruck. In der Regressionsanalyse zeigte sich dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Allerdings untersuchten die Autoren nicht, ob sich die beiden Gruppen bezüglich ihres Ausgangsdrucks signifikant unterschieden, was den Einfluss des Linsenstatus auf die Drucksenkung verfälschen könnte.

Die meisten Studien liefern bezüglich der Bedeutung des Linsenstatus weniger deutliche Ergebnisse.

Werner et al. konnten 24 Monate nach SLT keinen Unterschied zwischen phaken und pseudophaken Augen, sowohl bezüglich des Ausmaßes der absoluten Drucksenkung als auch bezüglich der Erfolgsrate und der mittleren Anzahl an AGDs, feststellen⁶⁹.

Mahdavian et al. kamen in einer retrospektiven Studie beim Vergleich von phaken und pseudophaken Augen 12 Monate nach SLT zu demselben Ergebnis. Zusätzlich verglichen sie die Gruppen mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse. Es zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied („Efficacy of Laser Trabeculoplasty in

Phakic and Pseudo-phakic Patients with Primary Open-Angle Glaucoma.“ ARVO Meeting Abstract).

Shazly et al. untersuchten die Bedeutung des Linsenstatus relativ früh im Verlauf⁴². Im t-Test zeigte sich dabei 2 Wochen nach SLT ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (phak und pseudophak). Phake Augen zeigten eine signifikant größere prozentuale IOD-Reduktion. Dieser Zusammenhang konnte zu späteren Zeitpunkten, ab 3 bis 30 Monate nach SLT, nicht mehr nachgewiesen werden. Die Autoren schlossen daraus, dass der Effekt der SLT in pseudophaken Augen verspätet eintritt, der Langzeiterfolg aber unabhängig vom Linsenstatus ist.

In der vorliegenden Studie wurden die Augen bezüglich ihres Linsenstatus ebenfalls in phake und pseudophake Augen aufgeteilt. Dabei zeigte sich insgesamt kein starker Einfluss auf das Ausmaß der Drucksenkung. Lediglich zum ersten Kontrollzeitpunkt zeigte sich im paarweisen Vergleich, dass nur phake Augen eine signifikante Drucksenkung aufwiesen. 6-12 Monate nach SLT war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Dieses Ergebnis bestärkt die Theorie von Shazly et al., dass eine Pseudophakie den Effekt der SLT verzögert, ohne das Langzeitergebnis zu beeinflussen.

Shazly et al. konnten nur 2 Wochen nach SLT einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Als ersten Kontrollzeitpunkt definierten wir in der vorliegenden Studie den Zeitraum 1 bis 3 Monate nach SLT, was demnach schon zu spät wäre um den kurzzeitigen Unterschied in den Gruppen des Linsenstatus nachweisen zu können. Geht man davon aus, dass sich dieser Zusammenhang nur sehr früh im Verlauf zeigt, könnte das erklären, wieso in der vorliegenden Studie die Variable „Linsenstatus“ im Test auf feste Effekte auch zum ersten Kontrollzeitpunkt als nicht signifikant beurteilt wurde. Für das klinische Vorgehen lässt sich ableiten, dass sich bei pseudophaken Augen der Erfolg der SLT gegebenenfalls erst später einstellt.

4.3.5 Einfluss des Shaffer-Grades

Es ist davon auszugehen, dass die Laser-Herde der SLT bei weit geöffnetem Kammerwinkel präziser appliziert werden können, da ein besserer Einblick gegeben ist. Unter diesem Aspekt erscheint ein Einfluss des Shaffer-Grades, als Maß für die Kammerwinkelweite, auf das Ergebnis der SLT möglich.

Ayala al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie an PCOWG-Augen diesen Einfluss³¹. Der Beobachtungszeitraum betrug 48 Monate. Es zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,95$) zwischen dem Shaffer-Grad und der Zeit bis zum „Therapieversagen“ nach SLT. Der Mittelwert des Shaffer-Grades dieser Kohorte war dabei mit dem der Augen der vorliegenden Studie gut vergleichbar (3,8 versus 3,6).

Der Einfluss des Shaffer-Grades wird in der vorliegenden Studie insgesamt als wenig relevant beurteilt. Lediglich im paarweisen Vergleich geschätzter Randmittel zeigte sich zum ersten Kontrollzeitpunkt, dass nur Augen mit Shaffer-Grad 2 eine statistisch signifikante Drucksenkung aufweisen. Dabei wird die Bedeutung dieses Zusammenhangs durch die kleine Gruppengröße ($n=7$) zusätzlich limitiert. Wir schließen daher, dass der Shaffer-Grad höchstens kurzzeitig das Ausmaß der Drucksenkung beeinflusst, für das langfristige Ergebnis der SLT spielt er keine Rolle.

4.3.6 Einfluss der Kammerwinkelpigmentierung

Hodge et al. überprüften im Rahmen einer randomisierten, klinischen Studie den Einfluss der Kammerwinkelpigmentierung (Grad 1-4) auf die Erfolgsrate der SLT³³. Dazu beurteilten sie die Augen nach einem Jahr anhand der Drucksenkung als „erfolgreich“ (IOD-Senkung $\geq 20\%$) oder als „nicht-erfolgreich“. Bezüglich des Pigmentierungsgrads zeigte sich dabei kein signifikanter Zusammenhang.

In der Studie von Ayala et al. wurden drei Pigmentierungsgrade definiert³¹. In der Regressionsanalyse fanden sie keinen statistisch signifikanten Einfluss des Pigmentierungsgrades auf die Zeit bis zum Therapieversagen.

Eine prospektive Studie von Gračner et al. an 122 SLT-behandelten PCOWG-Augen zeigte ein anderes Ergebnis⁵⁹. Sie teilten die Augen je nach Pigmentierung des TMs in 5 Grade ein: 0: keine Pigmentierung, bis 4: dichtes, homogenes Pigment. Die mittlere Pigmentierung in der Kohorte lag bei 2,1 ($\pm 1,0$). Es zeigte sich eine statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen der Erfolgsrate der SLT und dem Grad der Trabekelmaschenwerkpigmentierung.

Harasymowycz et al. berichten in einer Fallserie von vier Augen mit stark pigmentiertem Trabekelmaschenwerk (Pigmentierungsgrad 3-4), bei denen es nach Durchführung einer SLT zu einem eindeutigen und anhaltendem Druckanstieg kam⁷⁰. Drei der vier Augen benötigten im Verlauf aufgrund des unkontrollierbaren Augeninnen-

drucks eine Trabekulektomie. Dabei war bei allen vier Augen eine Schädigung des trabekulären Maschenwerks vorbeschrieben. Die Autoren können sich ihre Beobachtung nicht erklären. Sie schließen einen Einfluss durch Vernarbungen der Kammerwinkel der untersuchten Augen nicht aus.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Pigmentierung insgesamt als gering bewertet. Wir teilten die Augen anhand ihres Pigmentierungsgrads nach dem Vorbild von Spaeth et al. in vier Gruppen ein ⁴⁴. Es zeigten sich nur in den paarweisen Vergleichen Unterschiede. Bei Augen mit Pigmentierungsgrad 4 war nach der SLT ein Augeninnendruckanstieg zu beobachten. Allerdings war die Fallzahl in dieser Gruppe sehr klein (n=5), was eine Erklärung dafür wäre, dass der Pigmentierungsgrad im Test auf feste Effekte insgesamt als nicht signifikant bewertet wurde (p=0,076). Von diesen fünf Augen war ein Auge mit einer Zyklophotokoagulation und ein Auge mit einer Trabekulektomie vorbehandelt. Die restlichen drei Augen waren nicht interventionell vorbehandelt. Daher gehen wir davon aus, dass der Grund für das Versagen der SLT bei diesen Augen tatsächlich in der starken Pigmentierung liegt, und andere mögliche Ursachen wie Schäden des Kammerwinkels bei den Augen unwahrscheinlich sind. Es wäre möglich, dass es bei einer Behandlung von stark pigmentierten Augen zu einer überschießenden Freisetzung von Zytokinen kommt, da grundsätzlich bei ausgeprägter Pigmentierung eine stärkere Reaktion der TM-Zellen auf die SLT zu erwarten ist.

Es wird vermutet, dass bei der SLT Zytokine wie IL-1 α , IL-1 β und TNF- α freigesetzt werden ⁵⁰. In einer aktuellen Studie zeigten Taurone et al., dass unter anderem genau diese Zytokine beim PCOWG verstärkt vorhanden sind ⁷¹. Es wurden Proben des trabekulären Maschenwerks untersucht, sieben von Patienten mit PCOWG und drei Kontrollproben. Die Analyse erfolgte mittels Immunhistochemie mit Antikörpern gegen unterschiedliche Zytokine. Bei den PCOWG-Proben konnten die Zytokine IL-6, IL-1 β und TNF- α verstärkt nachgewiesen werden.

Eine überschießende Reaktion stark pigmentierter Augen auf die SLT könnte also durch die verstärkte Zytokin-Ausschüttung zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks führen.

4.3.7 Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung

Bereits bei den ersten klinischen Untersuchungen zur Selektiven Lasertrabekuloplastik fiel auf, dass die Behandlung bei einigen Patienten nur zu einer auffallend gerin-

gen Drucksenkung führte^{60,72}. Nachdem die meisten Probanden vor der Laserbehandlung mit verschiedensten topischen Medikamenten behandelt worden waren, stellte sich früh die Frage, ob für das vergleichsweise schlechte Ergebnis mancher Patienten ähnliche Wirkmechanismen der medikamentösen Vorbehandlung und der Lasertherapie ursächlich sein könnten. Von den häufig eingesetzten Glaukom-Medikamenten schienen vor allem die Prostaglandinanaloga (PGA) eine Rolle bei dieser Fragestellung zu spielen, nachdem beide Therapieprinzipien ausschließlich auf den Kammerwasserabfluss wirken, was den gemeinsamen Endpunkt eines ähnlichen Wirkmechanismus darstellen könnte. Die Konkretisierung dieses Modells ist bis heute Gegenstand der Forschung.⁷² Klinische Studien liefern uneinheitliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses einer Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga auf das Ergebnis der SLT.

4.3.7.1 Zusammenhang zwischen den Wirkmechanismen von PGAs und SLT

Alvarado et al. versuchten erstmals 2009 einen gemeinsamen Wirkmechanismus der SLT und der Prostaglandinanaloga nachzuweisen⁶⁰. Sie führten einen *in-vitro*-Versuch durch, bei dem Zellkulturen aus Schlemmkanal-Endothelzellen mit PGAs oder einer SLT behandelt wurden. Die SLT-Kulturen wurden entweder direkt mit einem Frequenz-gedoppelten q-switched nd:YAG Laser behandelt oder mit einer Kultur gelaserter Zellen beimpft. Die PGA-Kulturen wurden mit Latanoprost, Brimonoprost oder Travoprost behandelt. Für beide Gruppen wurden mittels Mikroskopie und Immunfluoreszenz zurückgezogenen Filopodien, aufgelösten Interzellularverbindungen und erweiterten Interzellularspalten nachgewiesen. Nach spezieller Aufarbeitung der Kulturen in eine einzelne Zellschicht wurde die Durchlässigkeit der Zellbarrieren mit sensitiven Durchflussmessgeräten überprüft, wobei sich wiederum sowohl für die SLT-Zellen als auch die PGA-Zellen eine erhöhte Durchlässigkeit nachweisen ließ.

Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse der SLT- und PGA-Gruppe schlossen die Autoren, dass sowohl ein Wirkmechanismus der PGAs auf das Trabekuläre Maschenwerk nachgewiesen wurde, als auch ein ähnlicher Effekt von PGAs und SLT auf Zellebene gezeigt wurde. Schlemmkanal-Zellkulturen, die mit Brimonidin, Timolol oder Brinzolamid behandelt wurden, zeigten keine Veränderungen der Zellarchitektur.

Die Durchlässigkeit des Schlemmkanals nach Behandlung mit einer SLT beziehungsweise mit PGAs wurde in einer weiteren Studie von Alvarado et al. quantifiziert

⁷². Es wurden nach der vorbeschriebenen Methodik ⁶⁰ wiederum kultivierte Schlemmkanal-Zellen entweder direkt mit einer SLT oder indirekt mit gelaserten trabekuläre Maschenwerkzellen oder Schlemmkanal-Zellen beziehungsweise mit PGAs oder Nicht-PGAs (Brimonidin, Timolol und Dorzolamid) behandelt. Bezüglich der Lasertherapie zeigte sich, dass die Kulturen, die mit gelaserten trabekulären Maschenwerkzellen behandelt wurden, im Vergleich zu den direkt gelaserten Kulturen und den Kulturen, die mit gelaserten Schlemmkanal-Zellen behandelt worden waren, die größte Durchlässigkeitssteigerung aufwiesen (von 1,42 $\mu\text{L}/\text{Minute}/\text{mmHg}/\text{cm}^2$ auf 5,54 $\mu\text{L}/\text{Minute}/\text{mmHg}/\text{cm}^2$). Bei der Behandlung mit Latanoprost wurde die Durchlässigkeit um das vierfache beziehungsweise bei Travoprost um das 16-fache gesteigert. Im Gegensatz dazu ließ sich bei der Anwendung von Nicht-Prostaglandinen keine erhöhte Durchlässigkeit durch die Schlemmkanal-Zellen beobachten.

Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese von Alvarado et al. aus dem Jahr 2009 weiter, dass die drucksenkende Wirkung, sowohl der Prostaglandine, als auch der SLT, zumindest teilweise auf einem gemeinsamen Mechanismus hinsichtlich der Beeinflussung der Barriereigenschaften der Schlemmkanal-Zellen beruht.

4.3.7.2 Einfluss einer PGA-Vorbehandlung auf das Ausmaß der IOD-Reduktion

Der Zusammenhang zwischen einer PGA-Therapie und dem Ergebnis der SLT war seitdem Gegenstand einiger klinischer Studien, wobei die Ergebnisse uneinheitlich ausfielen.

In einer retrospektiven Untersuchung an 30 Augen fanden Latina et al. heraus, dass in der Patientengruppe, die mit einer PGA-Monotherapie vorbehandelt war, mehr Therapieversager (Erfolgskriterium IOD-Reduktion $> 3 \text{ mmHg}$) auftraten als in der Kontrollgruppe, die mit anderen topischen Antiglaukomatosa (Beta-Blocker oder Carbo-anhydrasehemmer) behandelt worden war ⁷³. Beim Vergleich der absoluten Drucksenkung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (PGA-Gruppe: IOD-Reduktion von 22,27 ($\pm 3,13$) mmHg auf 18,15 ($\pm 3,38$) mmHg, Kontrollgruppe: IOD-Reduktion von 22,27 ($\pm 3,10$) mmHg auf 17,21 ($\pm 2,80$) mmHg).

Kara et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse davon, dass Augen, die vor der SLT mit einer PGA-Monotherapie behandelt worden waren, im Vergleich zu Augen, die mit einer fixen Kombination aus Timolol und Dorzolamid therapiert worden waren, zu den Kontrollzeitpunkten 6 und 12 Monate nach SLT, eine signifikant geringere Drucksenkung aufwiesen ⁷⁴.

Auch Bruen et al. berichteten über eine signifikant geringere Drucksenkung bei Augen, die mit PGAs vorbehandelt waren, im Vergleich zu PGA-naiven Augen ⁴⁶. Allerdings schlüsselten die Autoren die Wirkstoffgruppen nach Mono- oder Kombinationstherapien nicht genauer auf.

Song et al. beobachteten eine erhöhte SLT-Versagensrate bei Augen, die mit PGAs vorbehandelt waren, im Vergleich zu der Kontrollgruppe ⁷⁵. Als Therapieversagen definierten sie dabei eine Druckreduktion von < 3 mmHg oder $< 20\%$ des Ausgangsdrucks. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nur als statistischer Trend. Die Autoren grenzten dabei nicht ein, ob die Augen der PGA-Gruppe mit einer Mono- oder Kombinationstherapie behandelt worden waren.

Auch Hirn et al. fanden in ihrer prospektiven Studie von 2012 nur einen statistischen Trend bezüglich der Beeinflussung des SLT-Ergebnisses durch die topische Vorbehandlung: Augen, die mit PGAs behandelt worden waren, zeigten eine geringere absolute Drucksenkung als Augen, die nicht mit PGAs vorbehandelt waren ($2,48 (\pm 5,22)$ mmHg versus $7,40 (\pm 4,72)$ mmHg; $p=0,066$) ²⁶. Die Autoren führten keine Subgruppenanalyse mit genauerer Aufschlüsselung der Gruppe der PGA-vorbehandelten Augen durch.

Im Gegensatz dazu berichteten Scherer et al. 2007 über eine verstärkte Drucksenkung nach SLT bei Augen, die mit Prostaglandinanaloga behandelt worden waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe ⁷⁶. Sie führten eine retrospektive Studie an 113 Augen durch, von denen 78 Augen mit PGAs (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen AGDs) und 35 Augen nur mit Nicht-PGA-AGDs (Betablocker, Alphaagonisten oder Carboanhydraseinhibitoren) vorbehandelt waren. Bezüglich des Ausgangsdrucks und der applizierten Laserenergie unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Sie analysierten den IOD eine Stunde, einen Tag und maximal einen Monat nach SLT. Dabei zeigte sich, dass einen Monat nach SLT die PGA-Gruppe eine signifikant größere absolute als auch relative Drucksenkung aufwies.

Zwei andere Studien beschäftigten sich dagegen mit dem Einfluss einzelner Wirkstoffe. Martow et al. versuchten mittels einer retrospektive Analyse eine Vorhersageregel für die Erfolgsrate der SLT zu erstellen ⁷⁷. Im Chi²-Test stellten sie dabei fest, dass einzelne Wirkstoffe keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate (Erfolgskriterium $\geq 20\%$ IOD-Reduktion) sechs Monate nach SLT aufwiesen. Auch in der Regressionsanalyse war dieser Einfluss nicht signifikant.

Woo et al. definierten 4 Gruppen, je nach Anzahl der AGDs, mit denen die Augen vor der SLT behandelt wurden (0-3 Wirkstoffe) und schlüsselten diese Gruppen weiter nach den Wirkstoffen auf ⁷⁸. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Druckreduktion nachgewiesen werden. Allerdings wurden die Wirkstoffe dabei in den Gruppen einzeln untersucht, ohne auf Kombinationstherapien der Augen einzugehen.

Eine retrospektive Studie von Singh et al. lässt sich bezüglich des Subgruppensignals am ehesten mit der Vorliegenden vergleichen ⁷⁹. Es wurden fünf Gruppen definiert: Augen ohne topische antiglaukomatöse Therapie (n=34), Augen mit Nicht-PGA-Monotherapie (n=8), Augen mit Nicht-PGA-Kombinationstherapie (n=7), Augen mit PGA-Monotherapie (n=45) und Augen mit Kombinationstherapie mit PGAs (n=29). Dabei zeigte sich in einer einseitigen Varianzanalyse zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Drucksenkung nach sechs Monaten. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist dadurch limitiert, dass die Anzahl der Augen in den Gruppen stark variierte und die Gruppengrößen, durch die Aufteilung der Augen in fünf Gruppen, insgesamt relativ klein waren.

Die Inhomogenität der Ergebnisse der Studien kann dadurch erklärt werden, dass die Untergruppen meist unterschiedlich definiert wurden und auch der Endpunkt der Studien stark variierte. Tabelle 46 bietet einen Überblick über die hier angesprochene Literatur.

Ein Vergleich mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie gestaltet sich daher schwierig. Soweit wir wissen, liegt derzeit keine andere Untersuchung vor, die die Wirkstoffgruppen exakt nach unseren Definitionskriterien verglichen hat. Wir teilten die Augen der Kohorte in vier Gruppen auf, je nachdem ob eine Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga vorlag: Augen, die keine Vorbehandlung erhalten hatten (n=15), Augen, die mit einer PGA-Monotherapie behandelt worden waren (n=14), Augen, die mit einer Kombination aus PGAs und anderen Wirkstoffklassen behandelt worden waren (n=72) und Augen, die nur mit Nicht-PGAs (n=29) vorbehandelt waren.

In unserer Analyse wurde gezeigt, dass Augen, die mit einer Kombinationstherapie aus PGA- und Nicht-PGA-Augentropfen und Augen, die nur mit Nicht-PGA-Augentropfen behandelt worden waren, die deutlichste Drucksenkung aufwiesen. Eine Vorbehandlung mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie scheint die Wirkung der SLT abzuschwächen. Dabei wurde die Bedeutung der medikamentösen Vorbehandlung in der allgemeinen Modellanalyse (Tests auf feste Effekte) als nicht

signifikant beurteilt wurde. Dies könnte durch die ungleichen Gruppengrößen erklärt werden. Eine Verzerrung dieses Zusammenhangs durch unterschiedliche Ausgangsdrücke in den Untergruppen wurde mittels multiplen Kruskal-Wallis Test ausgeschlossen.

In der Gruppe der Augen mit Prostaglandin-Kombinationstherapie-Vorbehandlung waren die häufigsten Kombination „Beta-Blocker+Carboanhydrasehemmer+PGA“ (n=29; 22,3%) beziehungsweise „Betablocker+PGA“ (n=13; 10,0%). Eventuell bestehen bisher noch unbekannte Mechanismen, wie Carboanhydrasehemmer (CAH) oder Beta-Blocker (BB) die Wirkungsabschwächung der SLT durch PGAs ausgleichen können. Eine Interaktion der Wirkstoffe, und dadurch Veränderung ihrer Wirkung, bei Kombination von Latanoprost und Betablockern wurde bereits 2009 in einer Studie von Sugiyama et al. nachgewiesen ⁸⁰. In einer klinischen Studie an 15 Augen mit Normaldruckglaukom konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus Latanoprost und Carteolol eine signifikante Steigerung des okulären Blutflusses bewirkte, während dies für eine Monotherapie nicht signifikant nachweisbar war. Die Autoren vermuten direkt vasodilatative Effekte hinter dem Effekt.

Auch eine neuere klinische Studie unterstützt unsere Hypothese. Lee et al. veröffentlichten 2014 eine prospektive Studie an 51 PCOWG-Augen von 33 Patienten, die eine 360°-SLT erhielten ⁵⁶. Zielvariable war die Erfolgsrate mit dem definierten Erfolgskriterium IOD-Reduktion $\geq 20\%$ einen Monat nach SLT. Die Autoren beschrieben eine signifikant bessere Erfolgsrate für Augen, die vor der SLT eine Kombinationstherapie mit allen vier antiglaukomatösen Wirkstoffen erhalten hatten und für Augen, die mit Carboanhydrasehemmer vorbehandelt waren. Leider beschreiben sie nicht weiter, ob sich die CAH-Gruppe vor allem aus Mono- oder Kombinationstherapien (und aus welchen Kombinationen) zusammensetzte. Da die mittlere Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe in der Kohorte bei 2,4 ($\pm 1,2$) Wirkstoffen pro Auge lag, scheint es wahrscheinlich, dass die CAH-vorbehandelten Augen diese in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhalten hatten.

In dem Ergebnis von Lee et al., dass die Augen, die mit 4 Wirkstoffen vorbehandelt waren, eine bessere Erfolgsrate aufwiesen, sehen wir unsere Theorie bestätigt, dass eine Kombinationstherapie mit Prostaglandinanaloga die Wirkung der SLT verstärken kann.

Diese Hypothese muss im Rahmen einer prospektiven Studie verifiziert werden. Es muss untersucht werden, ob Betablocker oder Carboanhydrasehemmer die aus-

schlaggebenden Kombinationswirkstoffe sind, mit denen die Wirkungsabschwächung der SLT durch PGAs aufgehoben werden kann.

Autor	Jahr	Augen (Anzahl)	Patienten (Anzahl insg.)	Design	Ergebnis	p
Latina et al ⁷³	2004	15 in PGA-Gruppe, 15 in CAH/BB-Gruppe	30	pro	PGA-Monotherapie: mehr Non-Responder	<0,01
Kara et al ⁷⁴	2011	20 in PGA-Guppe, 28 in BB-CAH-Gruppe	35	retro	PGA-Monotherapie: geringere IOD-Senkung 6 und 12 Monate nach SLT	<0,05
Song et al ⁷⁵	2005	70 Augen in PGA-Gruppe, 24 Augen PGA-naiv	94	retro	PGA-Vorbehandlung: höhere Versagensrate (k.A. bzgl. Mono- oder Kombinationstherapie)	Stat. Trend
Bruen et al ⁴⁶	2012	26 Augen PGA-positiv, 9 Augen PGA-naiv	35	pro	PGA-Vorbehandlung: schlechtere Drucksenkung	p<0,05
Hirn et al ²⁶	2012	24 Augen in PGA-Gruppe, 6 Augen PGA-naiv	30	pro	PGA-Vorbehandlung: geringere IOD-Senkung (k.A. bzgl. Mono- oder Kombinationstherapie)	Stat. Trend
Scherer et al ⁷⁶	2007	78 Augen in PGA-Gruppe, 35 Augen PGA-naiv	k.A.	retro	PGA-Vorbehandlung: höhere IOD-Senkung (k.A. bzgl. Mono- oder Kombinationstherapie)	<0,05
Martow et al ⁷⁷	2011	120 (k.A. zu genauen Gruppengrößen)	120	retro	einzelne Wirkstoffgruppen: kein Einfluss auf Erfolgsrate	-
Woo et al ⁷⁸	2014	206 (Gruppeneinteilung anhand der Anzahl der AGD)	206	retro	einzelne Wirkstoffgruppen: kein Einfluss auf Überlebenszeit	-
Singh et al ⁷⁹	2009	74 Augen in PGA-Gruppe, 49 Augen PGA-naiv	123	retro	einzelne Wirkstoffgruppen: kein Einfluss auf IOD-Senkung	-
Lee et al ⁵⁶	2014	120 (k.A. zu genauen Gruppengrößen)	33	pro	bessere Erfolgsrate bei Vorbehandlung mit 4 Wirkstoffen und bei Vorbehandlung mit CAH (k.A. bzgl. Mono- oder Kombinationstherapie)	= 0,05 beziehungsweise <0,05

Tabelle 46: Überblick über die klinischen Studien, die den Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung mit PGAs auf das Ergebnis der SLT untersuchten.

4.3.7.3 Überblick über die Wirkmechanismen von Carboanhydrasehemmern, Beta-Blockern und Prostaglandinanaloga am Auge

Es wäre möglich, dass Betablocker oder Carboanhydrasehemmer die negative Wirkung einer PGA-Monotherapie auf das Ergebnis der SLT ausgleichen können. In diesem Kapitel sollen die Wirkmechanismen dieser drei Wirkstoffe im Auge kurz erklärt werden.

4.3.7.3.1 Lokale Carboanhydrasehemmer

1955 wurde Acetazolamid als systemischer CAH für die Glaukomtherapie zugelassen²². Aufgrund der häufigen und teilweise lebensbedrohlichen unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. Hypokaliämie) bestand große Nachfrage nach einer topische Anwendungsform der CAH. Nach mehr als 40 Jahren intensiver Medikamentenforschung standen zwei Wirkstoffe für die topische Glaukomtherapie zur Verfügung: Dorzolamid (1995 zugelassen) und Brinzolamid (1999 zugelassen)⁸¹.

Das Enzym Carboanhydrase (CA) katalysiert eine reversible Hydratation von Kohlenstoffdioxid: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$.

Dabei ist die Produktion von HCO_3^- im Ziliarkörperepithel ausschlaggebend für die Kammerwasser-Produktion⁸¹. Im Menschen konnte man bisher 13 Carboanhydrase-Isoformen feststellen, von denen man im Ziliarkörper die Isoformen CA-1, -2 und -3 nachweisen konnte. CA-2 spielt dabei für die für die Kammerwassersekretion vermutlich die größte Rolle⁸¹.

Dorzolamid und Brinzolamid inhibieren sehr spezifisch und reversibel die CA-2 im Epithel des Ziliarkörpers. Dadurch wird weniger Bikarbonat gebildet, der osmotische Gradient wird reduziert und weniger Wasser folgt in die Hinterkammer und der IOD sinkt (siehe Abbildung 35)⁸².

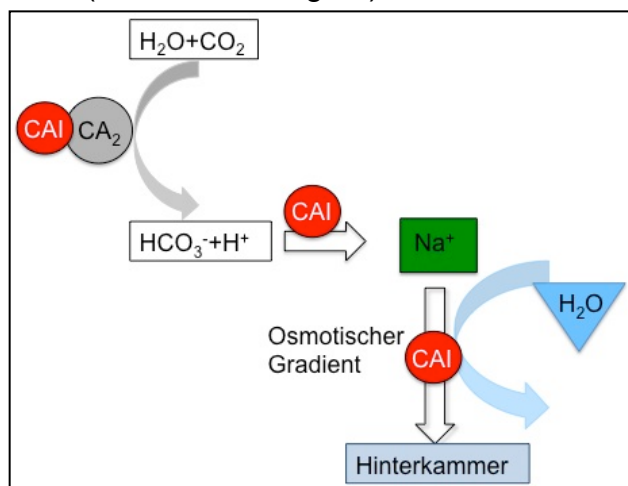


Abbildung 35: Wirkmechanismus der Carboanhydraseinhibitoren (CAI). (CA) Carboanhydrase.

Für die Carboanhydrasehemmer wurde zusätzlich eine Steigerung des okulären Blutflusses nachgewiesen⁵. Dies ist ein Hinweis dafür, dass CAH auch noch an weiteren okulären Angriffspunkten wirken können.

4.3.7.3.2 Beta-Blocker

Das sympathische Nervensystem ist durch die Interaktion von α - und β -adrenergen Rezeptoren an der aktiven Sekretion des Kammerwassers beteiligt^{5,83}. Bei Bindung von Katecholaminen an β -Rezeptoren kommt es zu einer Aktivierung des Adenylylcyclasesystems mit Umwandlung von ATP zu cAMP als *second messenger*. Es kommt zur Aktivierung der Proteinkinase A, die die Aktivität von Ionen transportern im Ziliarkörperepithel, wie die Na⁺-K⁺-ATPase im NPE, steigert. Sowohl im PE als auch im NPE des Ziliarkörpers wurden β -adrenerge Rezeptoren nachgewiesen.⁸⁴

Betablocker werden seit 1978 zur Glaukombehandlung eingesetzt⁸⁵. Durch kompetitive Blockade der β -Rezeptoren im Ziliarkörperepithel verhindern sie den kammerwasserproduktions-steigernden Effekt des Noradrenalin- β -Rezeptorkomplexes und senken so den Augeninnendruck über eine Reduktion der Kammerwasserproduktion^{5,22}.

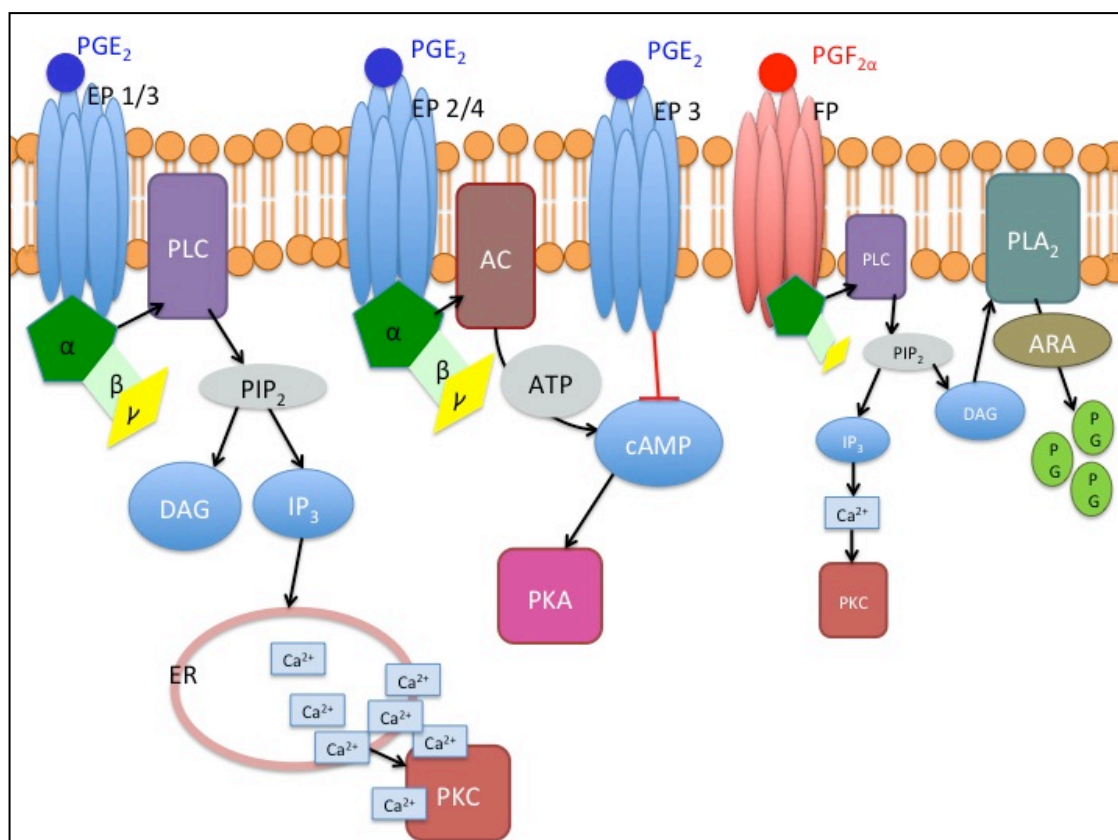
4.3.7.3.3 Prostaglandinanaloga

Prostaglandine sind biologisch aktive Arachnidon-Säure-Metabolite, die ihre Wirkung über membrangebundene Oberflächenrezeptoren, die an G-Proteine und *second-messenger*-Systeme gekoppelt sind, vermitteln⁸⁶. Prostaglandinrezeptoren konnten insgesamt im Kornea-Epithel, im trabekulären Maschenwerk, im Musculus ciliaris und in der Sklera dargestellt werden^{87,88}. Am Auge senkt eine lokale Behandlung mit Prostaglandinanaloga den Augeninnendruck sowohl in glaukomatösen als auch in gesunden Augen⁸⁹.

Unter natürlichen Prostaglandinen versteht man die Prostaglandine (PG) F_{2 α} , E₂, D₂, und I₂,⁹⁰ von denen im Auge vor allem PG E₂ und PG F_{2 α} präsent sind⁸⁶. PG E₂ wirkt intraokular über vier G-Protein EP-Rezeptor-Subtypen⁸⁶, welche den Phosphoinositid-Stoffwechsel stimulieren und somit das freie intrazelluläre Calcium erhöhen (über EP1, EP3), die Adenylylcyclase aktivieren und das intracelluläre cAMP erhöhen (über EP2, EP4), oder aber auch die Adenylylcyclase inhibieren (über EP3)^{87,91} (siehe Abbildung 36). In einer Studie am Mausmodell wurde gezeigt, dass EP3 für den drucksenkenden Effekt bei der Behandlung mit Latanoprost, Travoprost und Bimatoprost essentiell ist⁹².

PGF_{2α} wirkt am membrangebundenen FP-Rezeptor. Ähnlich wie bei der Bindung von PGE₂ an EP1 kommt es hierbei letztendlich zu einer Calciumerhöhung. Zusätzlich induziert PGF_{2α} selbst die Bildung von endogenen Prostaglandinen mittels Stimulierung der Phospholipase A₂ und Freisetzung von Arachnidonsäure in der Iris und im Musculus ciliaris (siehe Abbildung 36)^{87,93}.

Durch die finale Aktivierung der Proteinkinasen A beziehungsweise C kommt es zur Phosphorylierung von Enzymen, die weitere Stoffwechselprozesse katalysieren oder als Genregulatorproteine wirken können. Es wird eine Induktion der Expression von Genen, die für Matrixmetalloproteinasen (MMPs) kodieren, vermutet^{3,94}. MMPs bewirken ein Remodelling der Extrazellulärmatrix von Ziliarkörper und Sklera, mit Weitung der interzellulären Zwischenräume, wodurch es zu einer Verstärkung des uveoskleralen Abflusses kommt^{87,94–98}. Eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wurde jedoch bereits nach wenigen Stunden beobachtet, was den Verdacht nahelegt, dass auch noch andere Mechanismen eine Rolle spielen⁸⁹. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Steigerung des trabekulären Abflusses durch die Applikation von PGAs^{60,89,99}. Alle vorgeschlagenen Wirkmechanismen resultieren letzt-



endlich in einer Permeabilitätssteigerung der Abflusswege, die den Kammerwasserabfluss beeinflussen^{87,100}.

Abbildung 36: Wirkmechanismen der Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$. Bindet PGE_2 an EP1 oder EP3 dissoziiert die α -Untereinheit von der β - und γ -Untereinheit des G-Proteins und die Phospholipase C (PLC) wird aktiviert. Das wiederum aktiviert Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2), wodurch es in die sekundären Botenstoffe Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG) gespalten wird. IP_3 führt zu einer Freisetzung von Calcium (Ca^{2+}) aus intrazellulären Speichern wie dem Endoplasmatischen Retikulum (ER), wodurch die Proteinkinase C (PKC) aktiviert wird. Bindet PGE_2 an EP2 oder EP4, so aktiviert die α -Untereinheit des G-Proteins die Adenylylcyclase, die dann aus Adenosintriphosphat (ATP) zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) abspaltet. Dieses aktiviert die Proteinkinase A (PKA). Eine Bindung von PGE_2 an EP3 kann neben der Aktivierung der PKC (s.o.) auch zu einer Inhibierung von cAMP führen, was ebenfalls in einem Calciumeinstrom resultiert. Eine Bindung von $PGF_{2\alpha}$ an den FP-Rezeptor führt wie die über den Phosphoinositid-Stoffwechsel zu einer Aktivierung der PKC. Daneben aktiviert DAG die Phospholipase A_2 (PLA_2), die aus Arachnidonsäure (ARA) weitere Prostaglandine (PG) abspaltet.

Beim Vergleich der Wirkmechanismen dieser drei Antiglaukomatosa fällt auf, dass sowohl Betablocker als auch Prostaglandinanaloga über *second-messenger*-Systeme wirken. Betablocker führen zu einer erniedrigten Aktivität der Proteinkinase A, Prostaglandinanaloga über den EP3-Rezeptor sowohl zu einer Erhöhung der Proteinkinase C als auch zu einer Erniedrigung der Proteinkinase A. Wenn man davon ausgeht, dass eine Vorbehandlung mit einer PGA-Monotherapie das Ergebnis der SLT abschwächt, wäre es denkbar, dass Betablocker in der Kombination mit PGAs diesen negativen Effekt auf molekularbiologischer Ebene ausgleichen können. Über welchen Wirkmechanismus Carboanhydrasehemmer zu einem ähnlichen Effekt führen könnten, ist noch unklar.

4.3.8 Die SLT als First-Line-Therapie

Mehrere Studien überprüften grundsätzlich die Effektivität und Sicherheit der SLT als Primärtherapie und lieferten meist positive Ergebnisse ¹⁰¹.

Eine neuere Studie mit prospektivem Design von Katz et al. beschäftigte sich ausschließlich mit dieser Fragestellung ¹⁰². 127 Therapie-naive Augen wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine SLT, die andere eine medikamentöse Lokalthherapie mit PGAs. 100 Augen von 54 Patienten (52 Augen in der SLT-Gruppe, 48 Augen in der PGA-Gruppe) konnten über den gesamten Kontrollzeitraum (9-12 Monat nach SLT) beobachtet werden. Zum letzten Kontrollzeitpunkt zeigten beide Gruppen eine ähnliche Drucksenkung (6,3 mmHg in der SLT-Gruppe vs. 7,0 mmHg in der PGA-Gruppe).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer älteren Studie von Melamed et al., die 2003 auch über eine signifikante Drucksenkung durch SLT bei Therapie-naiven Augen berichteten ¹⁰³.

Woo et al. führten in ihrer retrospektiven Studie von 2014 eine Überlebenszeitanalyse in Subgruppen nach der medikamentösen Vorbehandlung durch (Erfolgskriterium: IOD-Reduktion $\geq 20\%$)⁷⁸. Allerdings definierten sie die Gruppen nur nach Anzahl der AGDs (0-3), nicht nach Wirkstoffklassen beziehungsweise -kombinationen. Sie konnten keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit LogRank-Test, dass die Erfolgsrate der nicht-vorbehandelten Augen im Vergleich zu der Erfolgsrate der Augen, die mit Nicht-PGAs und Augen, die mit einer Kombinationstherapie aus PGAs und Nicht-PGAs vorbehandelt waren, signifikant schlechter war. Daraus schließen wir, dass die SLT als First-Line-Therapie keinen Vorteil bietet. Dieses Ergebnis wird durch die ungleiche Gruppengröße (siehe Seite 40) limitiert.

In Zusammenschau mit der Literatur lässt sich sagen, dass die SLT als First-Line Therapie grundsätzlich möglich ist und bei Patienten, bei denen eine Tropftherapie schwierig erscheint, durchaus indiziert sein kann. Allerdings bietet sie in der vorliegenden Studie keinen Vorteil gegenüber vortherapierten Augen, hinsichtlich der Drucksenkung oder der Erfolgsrate.

4.3.9 Veränderung der Anzahl der Antiglaukomatosa nach SLT

In der Studie von Hirn et al. lag die mittlere Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe pro Auge bei 2,40 ($\pm 1,13$) vor der SLT und bei 2,23 ($\pm 1,21$) ein Jahr nach der SLT²⁶. Mittels zweiseitigem t-Test wurde gezeigt, dass der Unterschied in der Anzahl der AGDs nicht signifikant war.

Lee et al. berichteten vor Kurzem über eine signifikante Reduktion der antiglaukomatösen Therapie bei Augen mit Normaldruckglaukom unter signifikanter Druckreduktion bis zu 12 Monate nach SLT (1,5 ($\pm 0,8$) Wirkstoffe vor der SLT vs. 1,1 ($\pm 0,9$) Wirkstoffe 12 Monate nach SLT)¹⁰⁴.

Die Augen der vorliegenden Studie wurden vor der SLT durchschnittlich mit 2,09 ($\pm 1,14$) Wirkstoffen behandelt. Die Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe pro Auge war über den gesamten Beobachtungszeitraum relativ konstant (Median zu allen Kontrollzeitpunkten 2,0). Dabei wurde die post-interventionelle Weiterbetreuung der Patienten vorrangig durch die niedergelassenen Augenärzte durchgeführt. Es lag nicht in unserem Ermessen, diese zu einer Reduktion der antiglaukomatösen Thera-

pie anzuleiten, auch wenn die individuellen Druckwerte der Patienten dies vielleicht zugelassen hätten.

Dabei muss die Entscheidung, die Anzahl der AGDs nach SLT zu reduzieren, für jeden Patienten individuell getroffen werden. Man muss die Progressionsrate des Glaukoms abschätzen und regelmäßig evaluieren, ob der Zieldruck unter Reduktion der AGDs weiter gehalten werden kann. Die mögliche Verbesserung der Patienten-Compliance durch Reduktion der Anzahl der Augentropfen steht in Konkurrenz mit einer Glaukom-Progression bei Überschreiten des Zieldrucks.

4.3.10 Bedeutung vorangegangener SLTs für das Ausmaß der Drucksenkung

Hong et al. untersuchten 44 PCOWG-Augen von 35 Patienten, die eine 360°-SLT nach zunächst erfolgreicher Primär-SLT erhalten hatten¹⁰⁵. Es wurde gezeigt, dass das Ausmaß der Drucksenkung der ersten und zweiten SLT zum Kontrollzeitpunkt 5 bis 8 Monate nach SLT vergleichbar war ($p=0,6$).

Ayala fanden in ihrer retrospektiven Analyse keinen signifikanten Einfluss der Anzahl der Vor-SLTs auf die Zeit bis zum Therapieversagen³¹.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ebenfalls die Anzahl der erfolgten SLT-Vorbehandlungen und konnten dabei keinen Einfluss auf das Ausmaß der Drucksenkung nachweisen. Wir schließen daraus, dass eine Re-SLT das Ausmaß der Drucksenkung nicht verschlechtert und eine Wiederholung der Behandlung bei Nachlassen ihrer Wirkung möglich ist.

4.3.11 SLT versus medikamentöse Glaukomtherapie

Die SLT ist eine sichere und effektive Therapieoption für Glaukompatienten. Bei der Wahl der optimalen Therapie sollten einige Aspekte in Betracht gezogen werden.

Bei der medikamentösen Lokalthherapie sollte nicht nur die Drucksenkungspotenz sondern auch mögliche Nebenwirkungen, der Wirkmechanismus der Substanz, die Patientenzufriedenheit und Compliance und vor allem auch potentielle zusätzliche Vorteile, wie die Steigerung des okulären Blutflusses oder neuroprotektive Effekte eines Medikaments, einen Einfluss auf die Entscheidung haben. Obwohl die aktuellen Therapieoptionen alle an der Reduktion des Augeninnendrucks ansetzen, stellt das Hauptziel der Glaukomtherapie den Schutz der retinalen Ganglienzellen dar.

Eine glaukomatöse Apoptose der neuronalen Zellen tritt auf, wenn Faktoren, die die Neurodegeneration fördern (mechanische Traumata, vaskuläre und metabolische Insuffizienz, genetische Prädisposition) gegenüber neuroprotektiven Faktoren (Neurotrophine, intrinsische Faktoren) überwiegen. Für einige der zugelassenen, druck-senkenden Wirkstoffe konnten zusätzlich protektive Effekte gezeigt werden. So wurde für den β 1-selektiven Betablocker Betaxolol und die Carboanhydrasehemmer eine Steigerung des okulären Blutflusses nachgewiesen⁵. Brimonidin könnte zusätzlich zu seiner potenten Drucksenkung neuroprotektiv wirken¹⁰⁶.

Der Vorteil dieser Medikamente, zusätzliche protektive Effekte zu zeigen, steht im Gegensatz zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Lokalthherapie. Dazu zählen neben systemischen Nebenwirkungen vor allem lokal allergische oder toxische Reaktionen auf den Wirkstoff oder die Begleitstoffe. Diese entzündlichen Reaktionen führen zu einer Destruktion von Epithelzellen mit Entstehung eines okulären Reizzustandes. Auch das trockene Auge stellt eine wesentliche Komplikation dar. Diese Nebenwirkung führt neben einer möglichen Sehverschlechterung zu okulärem Dyskomfort und damit unter Umständen zu einer Verschlechterung der Compliance. Risikofaktoren für das Auftreten von trockenen Augen unter antiglaukomatöser Therapie sind eine bereits vorbestehende Sicca-Symptomatik, die Zahl der applizierten antiglaukomatösen Augentropfen, der Gebrauch von konservierungsmittelenthaltenen Augentropfen und eine fehlende Tränenersatztherapie. Bei den Konservierungsmitteln spielt vor allem Benzalkoniumchlorid (BAC) eine Rolle. Es zerstört die Meibom-Drüsen, die Epithelzellen und die Becherzellen und verursacht eine neurotrophe Keratopathie durch Schädigung der kornealen Nerven. Außerdem desintegriert es die Lipidschicht des Tränenfilms.¹⁰⁷

Sowohl die SLT als auch Latanoprost ist in der Lage, Fluktuationen des Augeninnendrucks zu reduzieren¹⁰⁸. Dieses Potential trägt entscheidend zur Verhinderung einer Glaukomprogression bei, da gezeigt wurde, dass Druckschwankungen unter antiglaukomatöser Therapie mehr zur Gesichtsfelddefektprogression beitragen als der mittlere IOD^{10,109}.

Die SLT stellt eine Alternative zur medikamentösen Therapie dar oder bietet die Möglichkeit, die Anzahl der Augentropfen und damit der unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren. Ein weiterer Vorteil der SLT ist, dass der Therapieerfolg von der Compliance des Patienten unabhängig ist. Zwei Studien aus den USA betonen die Häufigkeit von Incompliance bei Glaukompatienten. Schwartz et al. zeigten in

ihrer Studie, dass nur 50% der Patienten ihre antiglaukomatöse Tropftherapie beständig durchführten ¹¹⁰. Friedmann et al. berichteten davon, dass nur 10% der Glaukompatienten ihre Augentropfen kontinuierlich über 12 Monate benutzten ¹¹¹. Dazu kommt, dass viele Patienten, die ihre AGDs tatsächlich tropfen, Schwierigkeiten bei der Applikation haben. In einem Videoexperiment beobachteten Hennessy et al. Glaukompatienten bei dem Tropfvorgang und stellten fest, dass ca. ein Drittel der Patienten nicht in der Lage waren, den Tropfen korrekt zu applizieren ¹¹².

4.4 Entscheidungshilfen zum therapeutischen Procedere

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, unter Berücksichtigung vorausgegangener Studien, lassen sich folgende Entscheidungshilfen für das praktische Vorgehen ableiten. Dabei gilt zu beachten, dass die Therapie des Glaukoms letztendlich immer individuell zu planen ist.

Wenn bei einem Patienten die Option einer SLT abgewogen wird, sollten folgende Faktoren evaluiert werden und in die Therapieentscheidung mit einfließen.

Der Ausgangsdruck ist ein guter Prädiktor für das Ausmaß der Drucksenkung durch die SLT. Höhere Ausgangsdrücke führen zu einer stärkeren Drucksenkung. Ebenso scheint eine geringere Hornhautdicke das Ergebnis der SLT positiv zu beeinflussen. Bei stark pigmentiertem Kammerwinkel ist die Indikation für eine SLT vorsichtig zu stellen. Eine Vorbehandlung mit Nicht-PGA-AGDs und Kombinationen aus PGA- und Nicht-PGA-AGDs kann das Ergebnis der SLT positiv beeinflussen. Eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga dagegen scheint die Wirksamkeit der SLT abzuschwächen.

Die Wahl der Gesamtenergiemenge ist vor dem Eingriff zu überlegen. Ist eine deutliche Drucksenkung erwünscht, sollte eventuell mehr Energie eingesetzt werden, um einen größtmöglichen Effekt zu erzielen.

Der Effekt der SLT kann bereits nach einem Monat evaluiert werden. Bei pseudophaken Augen ist die Drucksenkung verspätet zu erwarten. Ist spätestens drei Monate nach SLT keine Drucksenkung eingetreten, kann davon ausgegangen werden, dass die SLT nicht erfolgreich war. Um einer weiteren Progredienz des Glaukoms entgegenzuwirken, sollte das therapeutische Vorgehen rasch geändert werden. Führte die SLT bei einer vorangegangenen Behandlung zu einer suffizienten

Drucksenkung, ist bei Abnahme der Wirkung eine Wiederholung möglich, da eine Vorbehandlung mit der Selektiven Lasertrabekuloplastik das Ergebnis nicht verschlechtert.

4.5 Kritische Betrachtung der durchgeführten Studie

4.5.1 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist durch das retrospektive Studiendesign in ihrer Aussagekraft limitiert. Dadurch waren unter anderem die Gruppengrößen mancher Variablen ungleich verteilt (zum Beispiel Pigmentierungsgrad, Shaffer-Grad, medikamentöse Vorbehandlung). Da bei einem Großteil der Patienten die post-interventionelle Nachbetreuung bei ihrem ambulanten Augenarzt erfolgt war, war es nötig, von diesen Augeninnendruckwerte zu den Kontrollzeitpunkten mit der entsprechenden antiglaukomatösen Therapie zu erfragen. Eventuelle Mess- oder Dokumentationsungenauigkeiten dieser Daten sind nicht auszuschließen. Zudem lag es daher nicht in unserer Hand, die Patienten selbst nachzubetreuen und so den Zieldruck beziehungsweise die Glaukomprogression zu re-evaluieren.

Unter anderem durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume, lag ein unbalanciertes Datendesign vor, das eine aufwendige statistische Analyse erforderlich machte.

4.5.2 Vorteile der Studie

Ein Vorteil des Studiendesigns liegt darin, dass die Durchführung der Behandlung und des Therapieverlaufs dem Praxisalltag entsprechen. So wird der Bias durch „sterile Studienbedingungen“ vermieden. Dieser Kritikpunkt wurde kürzlich bezüglich der großen Glaukomstudien geäußert.¹⁰

Vergleicht man die vorliegende Studie mit anderen SLT-Untersuchungen, fällt auf, dass die Kohorte mit der Anzahl der untersuchten Augen (n=130) relativ groß war.

Eine völlig neue Erkenntnis lieferte die Einteilung der Augen nach ihrer medikamentösen Vorbehandlung in die von uns definierten Gruppen, je nachdem, ob die Augen mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren oder nicht. Wir stellten eine neue Hypothese auf, die besagt, dass der negative Effekt einer Vorbehandlung mit einer

PGA-Monotherapie auf das Ausmaß der IOD-Reduktion durch eine Kombination mit Beta-Blockern oder Carboanhydrasehemmern ausgeglichen werden kann. Augen, die mit einer Kombination aus PGA- und Nicht-PGA-AGDs behandelt worden waren erreichten eine vergleichbare Drucksenkung mit Augen, die nur mit Nicht-PGAs vorbehandelt waren.

5 Zusammenfassung

Der Begriff Glaukom beschreibt eine Gruppe chronisch-progredienter Erkrankungen, die durch eine Schädigung der retinalen Ganglienzellen, im Sinne einer Neuropathie, charakterisiert sind. Als wichtigster Risikofaktor gilt ein individuell zu hoher Augeninnendruck (intraokularer Druck, IOD). Die Höhe des IODs wird durch die Kammerwasserproduktion im Ziliarkörper des Auges und den Abflusswiderstand im trabekulären Maschenwerk des Kammerwinkels geregelt.

In Europa ist die häufigste Form des Glaukoms das primär chronische Offenwinkelglaukom, bei dem durch Sklerosierung oder Verschlammung des Trabekelmaschenwerks das Kammerwasser, trotz anatomisch weitem Kammerwinkel, nicht abfließen kann.

Aktuell liegt der einzige evidente Therapieansatz beim Offenwinkelglaukom in der Senkung des IODs. Dies kann durch eine medikamentöse Lokalthherapie durch Augentropfen oder durch interventionelle Verfahren erreicht werden. Die seit 2001 zugelassene Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) gilt als komplikationsarme Therapieoption.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität der SLT zu überprüfen und prognostisch relevante Faktoren auf den Therapieerfolg zu identifizieren, um daraus konkrete Entscheidungshilfen für das praktische Vorgehen abzuleiten.

Es wurde eine retrospektive Studie an 130 Augen durchgeführt, die zwischen Januar 2010 und Februar 2013 eine 360°-SLT erhalten hatten. Der Augeninnendruck wurde vor der SLT und zu definierten Kontrollzeitpunkten (bis zu 36 Monate nach SLT) erhoben.

Es zeigte sich, dass der IOD bis zu 12 Monate nach SLT signifikant gesenkt war. In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier lag die Erfolgsrate nach 6 Monaten bei 42,3% und nach 12 Monaten bei 36,5%.

Es wurde gezeigt, dass die Parameter „Ausgangsdruk“, „Hornhautdicke“ und „applizierte Gesamtenergie“ einen eindeutigen Einfluss auf die Drucksenkung nach SLT haben. Je höher der Ausgangsdruk, je dünner die Hornhaut und je höher die Gesamtenergie desto stärker ist die Drucksenkung nach SLT. Die Parameter „Linsenstatus“, „Shaffer-Grad“, „Pigmentierungsgrad“ und „Art der medikamentösen Vorbehandlung“ zeigten insgesamt einen schwächeren Einfluss auf das Ergebnis der SLT.

Zum ersten Kontrollzeitpunkt zeigten nur phake Augen eine signifikante Drucksenkung, 6-12 Monate nach SLT war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Es ist wahrscheinlich, dass der Effekt der SLT bei pseudophaken Augen verzögert auftritt, das Langzeitergebnis durch den Linsenstatus aber nicht beeinflusst wird.

Bezüglich des Shaffer-Grads zeigte sich zum ersten Kontrollzeitpunkt, dass nur Augen mit Shaffer-Grad 2 eine signifikante Drucksenkung aufwiesen. Die Bedeutung dieses Zusammenhangs wird durch die kleine Gruppengröße ($n=7$) limitiert. Es ist davon auszugehen, dass der Shaffer-Grad zumindest auf das Langzeitergebnis der SLT keinen Einfluss hat.

Bei der Untersuchung des Einflusses des Pigmentierungsgrads zeigten Augen mit milder bis mäßiger Pigmentierung die deutlichste Drucksenkung. Augen mit Pigmentierungsgrad 4 zeigten einen Anstieg des IODs, wobei wiederum die kleine Gruppengröße ($n=5$) die Aussagekraft mindert.

Bei der Analyse der medikamentösen Vorbehandlung als Einflussfaktor auf das Ausmaß der Druckreduktion zeigte sich im paarweisen Vergleich, dass Augen, die mit Nicht-PGA-AGDs und Augen, die mit einer Kombination aus PGA- und Nicht-PGA-AGDs behandelt worden waren, die stärkste Drucksenkung aufwiesen. Eine Vorbehandlung mit einer PGA-Monotherapie verschlechterte das Ergebnis der SLT.

In der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse mit Vergleich der Subgruppen nach der medikamentösen Vorbehandlung zeigte sich, dass eine First-Line-Therapie mit der SLT keinen Vorteil gegenüber medikamentös-vorbehandelten Augen bot.

Für das praktische Vorgehen lassen sich daher folgende Entscheidungshilfen ableiten: Der Ausgangsdruck ist ein guter Prädiktor für das Ausmaß der Drucksenkung durch die SLT. Höhere Ausgangsdrücke führen zu einer stärkeren Drucksenkung. Auch eine geringe Hornhautdicke kann das Ergebnis der SLT positiv beeinflussen. Eine Vorbehandlung mit Nicht-PGA-AGDs oder einer Kombination aus PGA- und Nicht-PGA-AGDs führt zu einer stärkeren Drucksenkung, während eine PGA-Monotherapie-Vorbehandlung die Wirkung der SLT abzuschwächen scheint. Bei der Wahl der Gesamtenergiemenge ist vor Durchführung der SLT zu überlegen, wie stark die post-interventionelle Drucksenkung ausfallen soll. Ist eine deutliche Reduktion des IODs erwünscht, sollte eventuell mehr Energie eingesetzt werden, um den Effekt zu maximieren. Der Effekt der SLT kann bereits nach einem Monat evaluiert werden. Bei Abnahme der Drucksenkung nach zunächst suffizientem Ergebnis, ist

eine Wiederholung möglich, da eine Vorbehandlung mit der Selektiven Lasertrabekuloplastik das Ergebnis nicht verschlechtert.

6 Literaturverzeichnis

1. Grehn, F. *Augenheilkunde*. (Springer Berlin Heidelberg, 2012).
doi:10.1007/978-3-642-11333-8
2. Lüllmann-Rauch, R. *Histologie Taschenbuch*. (2006).
3. Evgenia, R. & Siebert, S. Prostaglandinanaloga zur Glaukomtherapie. *Fortbildungstelegramm Pharm.* (2013).
4. Wax, M. B. & Tezel, G. Neurobiology of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Mol. Neurobiol.* **26**, 45–55 (2002).
5. Noecker, R. J. The management of glaucoma and intraocular hypertension: current approaches and recent advances. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2**, 193–206 (2006).
6. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge*. (2012).
7. Dietlein, T. S., Hermann, M. M. & Jordan, J. F. Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Dtsch. Arztebl. Int.* **106**, 597–605; quiz 606 (2009).
8. European Glaucoma Society. *Terminologie und Handlungsrichtlinien für Glaukome*. (2008).
9. Sachsenweger, M. *Duale Reihe Augenheilkunde*. (Thieme Verlag (Stuttgart), 2002).
10. Jünemann, A. G. M., Huchzermeyer, C. & Rejdak, R. Medikamentöse Glaukomtherapie Welche Lehren können wir aus den großen klinischen Studien ziehen? *Ophthalmologe* **110**, 1134–1148 (2013).
11. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. (PubliComm, 2014).
12. Kampik, A. & Grehn, F. *Augenärztliche Diagnostik*. (Georg Thieme Verlag, 2003).
13. Kohlhaas, M. *et al.* Effect of Central Corneal Thickness, Corneal Curvature, and Axial Length on Applanation Tonometry. *Arch. Ophthalmol.* **124**, 3–8 (2006).
14. Augustin, A. J. *Augenheilkunde*. (2007).
15. Nemesure, B., Honkanen, R., Hennis, A., Wu, S. Y. & Leske, M. C. Incident Open-angle Glaucoma and Intraocular Pressure. *Ophthalmology* **114**, 1810–1815 (2007).

16. Krieglstein, G. K. *et al.* *Glaukom 2006- Eine Konsensus- Konferenz.* (2007).
17. Shetgar, A. C. & Mulimani, M. B. The Central Corneal Thickness in Normal Tension Glaucoma , Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *J. Clin. Diagnostic Res.* **7**, 1063–1067 (2013).
18. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of Glaucomatous Progression Between Untreated Patients With Normal-Tension Glaucoma and Patients With Therapeutically Reduced Intraocular Pressures. *Am. J. Ophthalmol.* **9394**, 487–497 (1998).
19. Kass, M. A. *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch. Ophthalmol.* **120**, (2002).
20. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L. & Hussein, M. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression- Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch. Ophthalmol.* **4**, 137–139 (2002).
21. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The Relationship Between Control of Intraocular Pressure and Visual Field Deterioration. *Am. J. Ophthalmol.* **130**, 429–440 (2000).
22. Thieme, H., Renieri, G. & Schuart, C. Allgemeine Substanzklassen und Pharmakologie bei Glaukom. *Ophthalmologe* **110**, 1149–1154 (2013).
23. Van der Valk, R. *et al.* Intraocular Pressure – Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Ophthalmology* **112**, 1177–1185 (2005).
24. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma.* (2003).
25. Robin, A. L. & Covert, D. Does Adjunctive Glaucoma Therapy Affect Adherence to the Initial Primary Therapy? *Ophthalmology* **112**, 863–868 (2005).
26. Hirn, C., Zweifel, S. A., Töteberg-Harms, M. & Funk, J. Wirksamkeit der selektiven Lasertrabekuloplastik bei Patienten mit unzureichender Augendrucksenkung unter maximaler Therapie. *Ophthalmologe* **109**, 683–690 (2012).
27. Worthen, D. M. & Wickham, M. G. Argon laser trabeculotomy. *Trans. - Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* **78**, OP371–P375 (1979).
28. Wise, J. B. & Witter, S. L. Argon Laser Therapy for Open-Angle Glaucoma. A Pilot Study. *Arch. Ophthalmol.* **97**, 319–322 (1979).

29. Yablonski, M. E., Cook, D. J. & Gray, J. A fluorophotometric study of the effect of argon laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics. *Am. J. Ophthalmol.* **99**, 579–582 (1985).
30. Goyal, S. *et al.* Effect of primary selective laser trabeculoplasty on tonographic outflow facility: a randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **94**, 1443–1447 (2010).
31. Ayala, M. & Chen, E. Predictive factors of success in selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment. *Clin. Ophthalmol.* **5**, 573–576 (2011).
32. Shingleton, B. J. *et al.* Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty. A 10-year follow-up study. *Ophthalmology* **100**, 1324–1329 (1993).
33. Hodge, W. G. *et al.* Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **89**, 1157–1160 (2005).
34. Pignatto, S., Veritti, D., Gabai, A. & Lanzetta, P. *Glaucoma- Current Clinical and Research Aspects. Sel. Laser Trabeculoplasty* (2011).
35. Kramer, T. R. & Noecker, R. J. Comparison of the Morphologic Changes after Selective Laser Trabeculoplasty and Argon Laser Trabeculoplasty in Human Eye Bank Eyes. *Ophthalmology* **108**, 773–779 (2001).
36. Latina, M. A. & Park, C. Selective Targeting of Trabecular Meshwork Cells: In Vitro Studies of Pulsed and CW Laser Interactions. *Exp. Eye Res.* (1995).
37. Latina, M. A., Sibayan, S. A., Shin, D. H., Noecker, R. J. & Marcellino, G. Q-switched 532-nm Nd:YAG Laser Trabeculoplasty (Selective Laser Trabeculoplasty). A Multicenter, Pilot, Clinical Study. *Ophthalmology* **105**, 2082–2090 (1998).
38. Damji, K. F. *et al.* Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **90**, 1490–1494 (2006).
39. Martinez-de-la-Casa, J. M. *et al.* Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye* **18**, 498–502 (2004).
40. Latina, M. A. & de Leon, J. M. S. Selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmol. Clin. North Am.* **18**, 409–419, vi (2005).

41. Mahdaviani, S., Kitnarong, N., Kropf, J. K. & Netland, P. A. Efficacy of laser trabeculoplasty in phakic and pseudophakic patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* **5**, 394–398 (2006).
42. Shazly, T. A., Latina, M. A., Dagianis, J. J. & Chitturi, S. Effect of prior cataract surgery on the long-term outcome of selective laser trabeculoplasty. *Clin. Ophthalmol.* **5**, 377–380 (2011).
43. Savage, J. A. Gonioscopy in the Management of Glaucoma. *Focal Points- Clin. Modul. Ophthalmol.* (2006).
44. Spaeth, G. L., Aruajo, S. & Azuara, A. Comparison of the configuration of the human anterior chamber angle, as determined by the Spaeth Gonioscopic Grading System and ultrasound biomicroscopy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **93**, 337–351 (1995).
45. Bortz, J., Lienert, G. A. & Boehnke, K. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.* (2008). doi:10.1063/1.358214
46. Bruen, R., Lesk, M. R. & Harasymowycz, P. Baseline Factors Predictive of SLT Response: A Prospective Study. *J. Ophthalmol.* **2012**, (2012).
47. Bylsma, S. S., Samples, J. R., Acott, T. S. & Van Buskirk, E. M. Trabecular Cell Division After Argon Laser Trabeculoplasty. *Arch. Ophthalmol.* (1988).
48. Cellini, M., Leonetti, P., Strobbe, E. & Campos, E. C. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors after selective laser trabeculoplasty in pseudoexfoliative secondary glaucoma. *BMC Ophthalmol.* **8**, (2008).
49. Kagan, D. B., Gorfinkel, N. S. & Hutnik, C. M. Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **42**, 675–681 (2013).
50. Alvarado, J. A. *et al.* 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**, 1500–5 (2005).
51. Barkana, Y. & Belkin, M. Selective Laser Trabeculoplasty. *Surv. Ophthalmol.* **52**, 634–654 (2007).
52. Kim, Y. J. & Moon, C. S. One-year follow-up of laser trabeculoplasty using Q-switched frequency-doubled Nd:YAG laser of 523 nm wavelength. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* (2000).

53. Johnson, P. B., Katz, L. J. & Rhee, D. J. Selective laser trabeculoplasty: predictive value of early intraocular pressure measurements for success at 3 months. *Br. J. Ophthalmol.* **90**, 741–743 (2006).
54. McIlraith, I., Strasfeld, M., Colev, G. & Hutnik, C. M. L. Selective Laser Trabeculoplasty as Initial and Adjunctive Treatment for Open-Angle Glaucoma. *J. Glaucoma* **15**, 124–130 (2006).
55. Almeida, E. D. J., Pinto, L. M., Fernandes, R. A. B. & Prata, T. S. Pattern of intraocular pressure reduction following laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma patients: comparison between selective and nonselective treatment. *Clin. Ophthalmol.* **5**, 933–936 (2011).
56. Lee, J. W. Y. *et al.* Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for primary open angle glaucoma in Chinese. *Clin. Ophthalmol.* **23**, 1787–1791 (2014).
57. Gračner, T. Intraocular Pressure Response to Selective Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmologica* **215**, 267–270 (2001).
58. Juzych, M. S. *et al.* Comparison of Long-term Outcomes of Selective Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* **111**, 1853–1859 (2004).
59. Gračner, T., Naji, M., Hudovernik, M., Gračner, B. & Pahor, D. Die Vorhersagefaktoren einer erfolgreichen selektiven Lasertrabekuloplastik bei Offenwinkelglaukom. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* **224**, 922–926 (2007).
60. Alvarado, J. A., Iguchi, R., Juster, R., Chen, J. A. & Shifera, A. S. 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 (2009).
61. Mao AJ, Pan XJ, McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, H. 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* (2008). doi:10.1097/IJG.0b013e31815f52cb.
62. Nagar, M., Ogunyomade, A., O'Brart, D. P. S., Howes, F. & 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).

63. Habib, L. *et al.* Selective laser trabeculoplasty: Does energy dosage predict response? *Oman J. Ophthalmol.* **6**, 92–95 (2013).
64. Shazly, T. a., Latina, M. a., Dagianis, J. J. & Chitturi, S. Effect of Central Corneal Thickness on the Long-Term Outcome of Selective Laser Trabeculoplasty as Primary Treatment for Ocular Hypertension and Primary Open-Angle Glaucoma. *Cornea* **31**, 883–886 (2012).
65. Brandt, J. D. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk- a guide for the perplexed. *Can. J. Ophthalmol.* **42**, 562–566 (2007).
66. Higginbotham, E. J. *et al.* The Advanced Glaucoma Intervention Study(AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. *Ophthalmology* **105**, 1137–1145 (1998).
67. Deol, M., Taylor, D. A. & Radcliffe, N. M. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **26**, 96–102 (2015).
68. Mathalone, N. *et al.* Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *J. Cataract Refract. Surg.* **31**, 479–483 (2005).
69. Werner, M., Smith, F. M. & Doyle, W. J. Selective laser trabeculoplasty in phakic and pseudophakic eyes. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* **38**, 182–8 (2007).
70. Harasymowycz, P. J. *et al.* Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) Complicated by Intraocular Pressure Elevation in Eyes With Heavily Pigmented Trabecular Meshworks. *Am. J. Ophthalmol.* **139**, 1110–1113 (2005).
71. Taurone, S. *et al.* Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol. Med. Rep.* **11**, 1384–1390 (2015).
72. Alvarado, J. A., Iguchi, R., Martinez, J., Trivedi, S. & Shifera, A. S. Similar Effects of Selective Laser Trabeculoplasty and Prostaglandin Analogs on the Permeability of Cultured Schlemm Canal Cells. *Am. J. Ophthalmol.* **150**, 254–264 (2010).
73. Latina, M. A. & De Leon, J. M. S. The Effect of Topical Glaucoma Medication on the Efficacy of SLT. *Glaucoma Today* 31–33 (2004).
74. Kara, N. *et al.* Comparison of Selective Laser Trabeculoplasty Success in Patients Treated with Either Prostaglandin or Timolol/Dorzolamide Fixed Combination. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **27**, 15–18 (2011).

75. Song, J. *et al.* High Failure Rate Associated With 180° Selective Laser Trabeculoplasty. *J. Glaucoma* **14**, 400–408 (2005).
76. Scherer, W. J. Effect of Topical Prostaglandin Analog Use on Outcome Following Selective Laser Trabeculoplasty. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **23**, 503–512 (2007).
77. Martow, E., Hutnik, C. M. L. & Mao, A. SLT and Adjunctive Medical Therapy. A Prediction Rule Analysis. *J. Glaucoma* **20**, 266–270 (2011).
78. Woo, D. M., Healey, P. R., Graham, S. L. & Goldberg, I. Intraocular pressure-lowering medications and long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty. *Clin. Exp. Ophthalmol.* (2014). doi:10.1111/ceo.12452
79. Singh, D. *et al.* Topical prostaglandin analogues do not affect selective laser trabeculoplasty outcomes. *Eye* **23**, 2194–2199 (2009).
80. Sugiyama, T., Kojima, S., Ishida, O. & Ikeda, T. Changes in optic nerve head blood flow induced by the combined therapy of latanoprost and beta blockers. *Acta Ophthalmol.* **87**, 797–800 (2009).
81. Journal, T. V. A review of the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma in dogs and cats. *Vet. J.* **203**, 271–284 (2015).
82. Supuran, C. T., Scozzafava, A. & Minicione, F. The Development of Topically Acting Carbonic Anhydrase Inhibitors as Antiglaucoma Agents. *Curr. Pharm. Des.* **14**, 649–654 (2008).
83. Grüb, M. & Mielke, J. Kammerwasserdynamik- Kammerwasserbildung und Kammerwasserabfluss. *Ophthalmologe* **101**, 357–365 (2004).
84. Hochgesand, D. H., Dunn, J. J. & Crook, R. B. Catecholaminergic Regulation of Na-K-Cl Cotransport in Pigmented Ciliary Epithelium: Differences Between PE and NPE. *Exp. Eye Res.* **72**, 1–12 (2001).
85. Annexion, M. Timolol: new antiglaucoma agent works by a different mechanism. *Med. News* **241**, 1087–1088 (1967).
86. Dams, I., Wasyluk, J., Prost, M. & Kutner, A. Therapeutic uses of prostaglandin F_{2α} analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **105**, 109–121 (2013).
87. Toris, C. B., Gabelt, B. T. & Kaufman, P. L. Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. *Surv. Ophthalmol.* **53**, (2008).

88. Schlötzer-Schrehardt, U., Zenkel, M. & Nüsing, R. M. Expression and Localization of FP and EP Prostanoid Receptor Subtypes in Human Ocular Tissues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **43**, 1475–1487 (2002).
89. Bahler, C. K., Howell, K. G., Hann, C. R., Fautsch, M. P. & Johnson, D. H. Prostaglandins Increase Trabecular Meshwork Outflow Facility in Cultured Human Anterior Segments. *Am. J. Ophthalmol.* **145**, 114–119 (2008).
90. Sharif, N. A., Kelly, C. R., Crider, J. Y., Williams, G. W. & Xu, S. X. Ocular Hypotensive FP Prostaglandin (PG) Analogs: PG Receptor Subtype Binding Affinities and Selectivities, and Agonist Potencies at FP and Other PG Receptors in Cultured Cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **19**, 501–515 (2003).
91. Negishi, M., Sugimoto, Y., Irie, A., Narumiya, S. & Ichikawa, A. Two isoforms of Prostaglandin E Receptor EP3 Subtype. *J. Biol. Chem.* **268**, 9517–9521 (1993).
92. Ota, T., Aihara, M., Saeki, T., Narumiya, S. & Araie, M. The Effects of Prostaglandin Analogues on Prostanoid EP1, EP2, and EP3 Receptor-Deficient Mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 3395–3399 (2006).
93. Yousufzai, S. Y. K., YE, Z. & Abdel-Latif, A. A. Prostaglandin F₂α and its Analogs Induce Release of Endogenous Prostaglandins in Iris and Ciliary Muscles Isolated from Cat and Other Mammalian Species. *Exp. Eye Res.* **63**, 305–310 (1996).
94. Gatton, D. D. *et al.* Increased Matrix Metalloproteinases 1, 2, and 3 in the Monkey Uveoscleral Outflow Pathway After Topical Prostaglandin F₂α–Isopropyl Ester Treatment. *Arch. Ophthalmol.* **119**, 1165–1170 (2001).
95. Nilsson, S. F. E. *et al.* The Prostanoid EP2 Receptor Agonist Butaprost Increases Uveoscleral Outflow in the Cynomolgus Monkey. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 4042–4049 (2006).
96. Zhao, X., Pearson, K. E., Stephan, D. A. & Russell, P. Effects of Prostaglandin Analogues on Human Ciliary Muscle and Trabecular Meshwork Cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2003). doi:10.1167/iovs.02-0920
97. Nilsson, S. F. E. The Uveoscleral Outflow Routes. *Eye* **11**, 149–154 (1997).
98. Oh, D.-J. *et al.* Effect of Latanoprost on the Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Human Trabecular Meshwork Cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 3887–3895 (2006).

99. Thieme, H. *et al.* Endothelin Antagonism: Effects of FP Receptor Agonists Prostaglandin F₂ α and Fluprostenol on Trabecular Meshwork Contractility. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 938–945 (2006).
100. Lim, S. K. *et al.* Mechanism of Action of Bimatoprost, Latanoprost, and Travoprost in Healthy Subjects: A Crossover Study. *Ophthalmology* **115**, 790–795 (2008).
101. Waisbourd, M. & Katz, L. J. Selective laser trabeculoplasty as a first-line therapy: a review. *Can. J. Ophthalmol.* **49**, 519–522 (2014).
102. Katz, L. J. *et al.* Selective Laser Trabeculoplasty Versus Medical Therapy as Initial Treatment of Glaucoma : A Prospective, Randomized Trial. **21**, 460–468 (2012).
103. Melamed, S., Simon, G. J. Ben & Levkovitch-Verbin, H. Selective Laser Trabeculoplasty as Primary Treatment for Open-angle Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **121**, 957–960 (2003).
104. Lee, J. W. Y., Chan, J. C. H. & Lai, J. S. M. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BioMed Cent. Ophthalmol.* **15**, (2015).
105. Hong, B. K. *et al.* Repeat Selective Laser Trabeculoplasty. *J. Glaucoma* **18**, 180–183 (2009).
106. Wheeler, L. A., Gil, D. W. & WoldeMussie, E. Role of Alpha-2 Adrenergic Receptors in Neuroprotection and Glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* **45**, 290–294 (2001).
107. Steven, P. & Cursiefen, C. Glaukom und trockenes Auge. Aktueller Stand und Zukunftsperspektiven. *Ophthalmologe* **110**, 1155–1159 (2013).
108. Nagar, M., Luhishi, E. & Shah, N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br. J. Ophthalmol.* **93**, 497–501 (2009).
109. Asrani, S. *et al.* Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma* **9**, 134–142 (2000).
110. Schwartz, G. F. & Quigley, H. A. Adherence and Persistence with Glaucoma Therapy. *Surv. Ophthalmol.* **53**, 57–68 (2008).
111. Friedman, D. S. *et al.* Using Pharmacy Claims Data to Study Adherence to Glaucoma Medications: Methodology and Findings of the Glaucoma

Adherence and Persistency Study (GAPS). *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 5052–5057 (2007).

112. Hennessy, A. L. *et al.* A Video Study of Drop Instillation in Both Glaucoma and Retina Patients with Visual Impairment. *Am. J. Ophthalmol.* **152**, 982–988 (2011).

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Horizontalschnitt durch den Bulbus.....	7
Abbildung 2 Schematische Darstellung der Kammerwasserproduktion.....	8
Abbildung 3 Kammerwinkel.....	9
Abbildung 4 Schematische Darstellung von Trabekelwerk und Schlemmkanal.....	9
Abbildung 5 Gonioskopie des Kammerwinkels.....	13
Abbildung 6 Wirkprinzipien der therapeutischen Augeninnendruckreduktion.....	16
Abbildung 7 Therapeutisches Vorgehen beim PCOWG.....	17
Abbildung 8 Schematischer Vergleich der Laserherde der SLT und der ALT.....	25
Abbildung 9 Gonioskopie.....	30
Abbildung 10 Darstellung des Untersuchungsplans.....	32
Abbildung 11 Schematische Darstellung des Mehrebenenmodells.....	34
Abbildung 12 Darstellung der Mediane der ophthalmologischen Basisparameter.....	38
Abbildung 13 Darstellung der Mediane des Augeninnendrucks vor der SLT.....	39
Abbildung 14 Darstellung der Häufigkeiten der Ausgangsdruck-Gruppen.....	39
Abbildung 15 Darstellung der Verteilung des Linsenstatus.....	40
Abbildung 16 Darstellung der Häufigkeiten d. gonioskopisch erhobenen Parameter. ..	41
Abbildung 17 Häufigkeitsverteilung der Hornhautdicke.....	41
Abbildung 18 Darstellung der Häufigkeiten der Gesamtzahl der Voroperationen.....	42
Abbildung 19 Anzahl der Voroperationen pro Auge.....	43
Abbildung 20 Verteilung der Häufigkeiten der antiglaukomatösen Wirkstoffanzahl pro Auge.....	43
Abbildung 21 Darstellung der Häufigkeiten und Häufigkeitstabelle verschiedener Wirkstoffklassen beziehungsweise ihrer Kombination vor der SLT.....	44
Abbildung 22 Darstellung der Häufigkeiten der Medikamentengruppen.....	45
Abbildung 23 Darstellung der Mediane der Anzahl der AGDs.....	46

Abbildung 24 Darstellung der Mediane der verwendeten Energie bei der SLT.....	46
Abbildung 25 Mediane und Streuungen des IODs vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten.....	51
Abbildung 26 Darstellung der Überlebensrate.....	52
Abbildung 27 Darstellung des Druckverlaufs der zwei Gruppen der Hornhautdicke nach Mediansplit	58
Abbildung 28 Darstellung des Druckverlaufs der zwei Gruppen der Gesamtenergie nach Mediansplit	58
Abbildung 29 Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Ausgangsdruckniveaus.	60
Abbildung 30 Verlauf des Augeninnendrucks in den Gruppen phak beziehungsweise pseudophak zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt.....	62
Abbildung 31 Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Shaffer-Grades.....	64
Abbildung 32 Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung des Pigmentierungsgrads.	66
Abbildung 33 Verlauf des Augeninnendrucks zum 1. beziehungsweise 3. Kontrollzeitpunkt unter Berücksichtigung der medikamentösen Vortherapie.	69
Abbildung 34 Überlebensfunktion: Darstellung der Überlebensraten der Subgruppen. nach medikamentöser Vorbehandlung.....	71
Abbildung 35 Darstellung des Wirkmechanismus der Carboanhydrasehemmer.....	88
Abbildung 36 Wirkmechanismen der Prostaglandine E ₂ und F _{2α}	96

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die pharmakologischen, lokalen Therapiemöglichkeiten des PCOWG.	20
Tabelle 2 Überblick über die gängigen, Bulbus-eröffnenden Verfahren der Glaukomtherapie.	21
Tabelle 3 Darstellung aller erhobenen Daten der Kohorte.	29
Tabelle 4 Einteilung der Kammerwinkelweite nach Shaffer.	31
Tabelle 5 Einteilung der Pigmentierungsgrade des trabekulären Maschenwerks.....	31
Tabelle 6 Häufigkeiten beziehungsweise Mittelwerte zur Beschreibung der Patienten.	37
Tabelle 7 Häufigkeiten beziehungsweise Mittelwerte zur Beschreibung ophthalmologischer Basisparameter.	38
Tabelle 8 Kennzahlen des IODs vor der SLT.	34
Tabelle 9 Durchschnittliche Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe pro Auge vor der SLT und zu den Kontrollzeitpunkten.	45
Tabelle 10 Kennzahlen des Augeninnendrucks der Kohorte vor der SLT und zu allen Kontrollzeitpunkten.	47
Tabelle 11 Mittlere absolute beziehungsweise relative Drucksenkung der Kohorte.	47
Tabelle 12 Darstellung der Modelldimension mit den eingeflossenen Parametern.....	48
Tabelle 13 Schätzung der Kovarianzparameter.	49
Tabelle 14 Kennzahlen der Schätzung des großen Mittelwerts.	49
Tabelle 15 Kennzahlen der Schätzungen des Mittelwerts des Augeninnendrucks zu allen Zeitpunkten.	50
Tabelle 16 Paarweiser Vergleich der Mittelwerte des Augeninnendrucks.....	50
Tabelle 17 Darstellung der Modelldimension mit Haupt- und Interaktionseffekten.	53
Tabelle 18 Tests auf feste Effekte der Haupt- und Interaktionseffekte (1-3 Monate nach SLT).....	55
Tabelle 19 Tests auf feste Effekte der Haupt- und Interaktionseffekte (6-12 Monate nach SLT).....	56
Tabelle 20 Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten (1-3 Monate nach SLT).....	57
Tabelle 21 Schätzung fester Parameter für metrische Kovariaten (6-12 Monate nach SLT).....	57

Tabelle 22 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen nach dem Niveau des Ausgangsdrucks zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT.	59
Tabelle 23 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Niveau des Ausgangsdrucks.	59
Tabelle 24 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen nach dem Niveau des Ausgangsdrucks zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT.	60
Tabelle 25 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Niveau des Ausgangsdrucks.	60
Tabelle 26 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Linsenstatus zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT.	61
Tabelle 27 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Untergruppen des Linsenstatus.	61
Tabelle 28 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Linsenstatus zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT.	61
Tabelle 29 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Untergruppen des Linsenstatus.	62
Tabelle 30 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Shaffer-Grades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT.	63
Tabelle 31 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Shaffer-Grad.	63
Tabelle 32 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Shaffer-Grades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT.	63
Tabelle 33 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Shaffer-Grad.	64
Tabelle 34 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Pigmentierungsgrades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT.	65
Tabelle 35 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Gruppen nach Pigmentierungsgrad.	65
Tabelle 36 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen des Pigmentierungsgrades zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT.	66
Tabelle 37 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Gruppen nach Pigmentierungsgrad.	66

Tabelle 38 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 1-3 Monate post SLT. .	67
Tabelle 39 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 1-3 Monate post SLT in den Medikamentengruppen	68
Tabelle 40 Schätzung der Mittelwerte der Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung zum Zeitpunkt prä SLT beziehungsweise 6-12 Monate post SLT.	68
Tabelle 41 Differenz der Mittelwerte des IODs zum Zeitpunkt prä SLT und 6-12 Monate post SLT in den Medikamentengruppen	69
Tabelle 42 Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede des Ausgangsdrucks in den Gruppen der medikamentösen Vorbehandlung.	70
Tabelle 43 Überlebensstabelle der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse in den Subgruppen der medikamentösen Vorbehandlung.	66
Tabelle 44 Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten der Subgruppen im LogRank-Test.....	.67
Tabelle 45 Übersicht über klinische Studien, die das Ausmaß der Augeninnendruckreduktion nach SLT untersuchten.	77
Tabelle 46 Überblick über die klinischen Studien, die den Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung mit PGAs auf das Ergebnis der SLT untersuchten.....	92

9 Anhang

Patienteninformation

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir führen derzeit eine Studie an den Glaukompatienten durch, die in der Ernst-von-Bergmann Klinik mit einer selektiven Lasertrabekuloplastik behandelt wurden und würden uns sehr freuen, wenn wir Sie mit einschließen dürfen!

Diese Patienteninformation soll Ihnen einen bestmöglichen Überblick über die geplante Studie geben und darf gerne von Ihnen behalten werden.

Hintergrund der Studie

Die selektive Lasertrabekuloplastik hat sich als sichere Alternative zur medikamentösen Therapie beim Glaukom entwickelt. Wir möchten nun die Wirksamkeit auch bei unseren Patienten/-innen überprüfen und mögliche Einflussfaktoren darauf untersuchen um unsere Behandlung weiter zu verbessern. Dies wird vielen Glaukompatienten und vielleicht auch Ihnen in Zukunft zugutekommen.

Ablauf der Studie

Wenn Sie uns die angefügte Einverständniserklärung unterschrieben zurückschicken werden wir aus Ihrer Akte bestimmte Daten (Alter, Geschlecht, Sehschärfe, antiglaukomatöse Tropftherapie, Augeninnendruck vor und nach dem Lasern, etc.) entnehmen. Die Daten werden pseudonymisiert indem wir Ihnen eine Nummer zuordnen und sind nur wenigen Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung im Rahmen dieser Studie zugänglich. Sollten die Ergebnisse in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden, so gelten zu jeder Zeit die Datenschutzbestimmungen, das heißt Ihre Identität wird in keinem Fall preisgegeben!

Ziel der Studie ist es, Ihren Augeninnendruck über einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zu analysieren.

Da wir viele unserer Patienten nach der Behandlung nur noch selten wiedersehen, ist es notwendig auf Augendruckwerte der niedergelassenen Augenärzte zurückzugreifen. Damit dieser über ihre Druckwerte Auskunft geben darf müssen Sie ihn vorab von seiner Schweigepflicht entbinden. Hierzu haben wir ein weiteres Formular für Sie vorbereitet.

Sobald wir alle nötigen Informationen haben werden die Daten ausgewertet und sowohl untereinander als auch mit Ergebnissen von anderen Studien verglichen.

Um an dieser Studie teilnehmen zu können müssen Sie nicht in die Klinik kommen!

Es sollen nur bereits vorhandene Daten analysiert werden und somit sind keine zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen notwendig!

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser retrospektiven Datenanalyse ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie auf die Teilnahme an der Studie verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre Einwilligung zu einem späteren Zeitraum widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit. Während der gesamten Studie wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt.

Um Ihre Daten untersuchen zu dürfen brauchen wir unbedingt Ihr Einverständnis. Bitte senden Sie die Einverständniserklärung und die Schweigepflichts-entbindung für Ihren niedergelassenen Augenarzt mit dem frankiertem Rückumschlag zurück.

Sollten Sie noch Fragen haben zögern Sie bitte nicht uns diese mitzuteilen!

Unter [REDACTED] oder per email unter [REDACTED] oder [REDACTED] sind wir jederzeit erreichbar.

Wir bedanken uns im Vorhinein für Ihre Mithilfe und wünschen Ihnen weiterhin alles Gute!

Priv.- Doz. Dr. med. Anja Liekfeld

Anna Sophie Mursch-Edlmayr

Dr. med. Silvia Zarmas-Röhl,

Ernst-von-Bergmann Klinikum
Potsdam
Chefärztin der Abteilung

Cand. med.
Charité Universitätsmedizin Berlin

Ernst-von-Bergmann Klinikum
Potsdam
Oberärztin

Leiterin der Studie

Doktorandin

Studienärztin

Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

- **Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch**
- **Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder noch Fragen offen sind**

Titel der Studie: Evaluierung von 3 Jahren selektiver Lasertrabekuloplastik im Ernst-von Bergmann-Klinikum: Untersuchung des Outcomes und möglicher Einflussfaktoren darauf

Ort der Studie: Ernst-von-Bergmann Klinikum gemeinnützige GmbH, Klinik für Augenheilkunde, Charlottenstraße 72, 14467 Potsdam

Prüfärzte: Priv.-Doz. Dr. med. Anja Liekfeld, Dr. med. Silvia Zarmas-Röhl

Doktorandin: Cand. Med. Anna Sophie Mursch-Edlmayr

<u>Patient:</u> Name, Vorname	
Geburtsdatum	
<u>Gesetzlicher Vertreter des Patienten:</u> (falls Patient selbst unmündig ist) Name, Vorname	
Evtl. Verwandtschaftsgrad des Vertreters	
<u>Zeuge:</u> (z.B. wenn Patient schreibunfähig ist) Name, Vorname	

- Ich wurde schriftlich über den Ablauf und die Ziele der Datenanalyse aufgeklärt.
- Ich habe die zur oben genannten Studie abgegebene schriftliche Patienteninformation gelesen und verstanden. Zusätzliche Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden.
- Ich bin damit einverstanden, dass von den Studienkoordinatoren Einsicht in meine Akte genommen wird und die Daten nach der Pseudonymisierung analysiert werden.
- Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute der Behörden und Ethikkommission zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine Originaldaten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jeder Zeit ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass deswegen Nachteile bei meiner weiteren medizinischen Betreuung entstehen.

Ort, Datum _____ Unterschrift des Patienten/ Vertreters

Entbindung der Schweigepflicht des niedergelassenen Augenarztes

Patient: Name, Vorname	
Geburtsdatum	

Ich bin damit einverstanden, dass **einmalig Informationen bezüglich meines Augendrucks** von meinem behandelnden Augenarzt an die Augenklinik des Ernst-von-Bergmann Klinikums zu Studienzwecken übermittelt werden.

Diese Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anna Sophie Mursch-Edlmayr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit der Selektiven Lasertrabekuloplastik und Analyse möglicher Einflussfaktoren darauf“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Privatdozentin Dr. Anja Liekfeld, für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung während der gesamten Entstehungsphase der Arbeit und letztendlich ihre Begutachtung. Ohne ihr Engagement wäre die rasche Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich besonders Frau Dr. Silvia Zarmas-Röhl für die unersetzliche Betreuung in verschiedensten Stadien der Arbeit und die stets konstruktiven Anregungen, die viel zum Gelingen beigetragen haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die immer für mich da sind.

Vielen Dank.