

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp, FEBO

**Retrospektive interventionelle Fallserie zur Behandlung des
Neovaskularisationsglaukoms an der Universitäts-Augenklinik**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Piotr Strzałkowski

aus Wrocław, Polen

Würzburg, Februar 2020

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp, FEBO

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Kirsten Rak

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13. November 2020

Der Promovend ist Arzt.

Meiner Familie gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	<i>5-Fluorouracil</i>
ACI	<i>Arteria carotis interna</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
CVOS	<i>Central Vein Occlusion Study</i>
EL	<i>Endolaserkoagulation</i>
FLA	<i>Fluoreszeinangiographie</i>
FZ	<i>Fingerzählen</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GMS	<i>Glaukom-Medikations-Score</i>
HBW	<i>Handbewegung</i>
HIF	<i>hypoxia inducible factor</i>
HRE	<i>hypoxia responsive element</i>
IOD	<i>Intraokularer Druck</i>
IOL	<i>Intraokularlinse</i>
logMAR	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
LS	<i>Lichtschein-Wahrnehmung</i>
MMC	<i>Mitomycin C</i>
mmHg	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NL	<i>nulla lux</i>
nm	<i>Nanometer</i>
NOAK	<i>neue orale Antikoagulantien</i>
NVA	<i>Neovaskularisation des Kammerwinkels</i>
NVG	<i>Neovaskularisationsglaukom</i>
NVI	<i>Neovaskularisation der Iris</i>
OIS	<i>okuläres Ischämiesyndrom</i>
PDR	<i>proliferative diabetische Retinopathie</i>
PIGF	<i>Placenta Growth Factor</i>

PVR.....	<i>Proliferative Vitreoretinopathie</i>
PRP.....	<i>Panretinale Photokoagulation</i>
SD.....	<i>Standardabweichung</i>
TAF.....	<i>Tumor-Angiogenesis Factor</i>
VAS.....	<i>Visuelle Analogskala</i>
VEGF.....	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VPF.....	<i>Vascular Permeability Factor</i>
ZAV.....	<i>Zentralarterienverschluss</i>
ZKK.....	<i>Zyklokryokoagulation</i>
ZPK.....	<i>Zyklophotokoagulation</i>
ZVV.....	<i>Zentralvenenverschluss</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	3
1.2	Ätiologie	3
1.2.1	Zentralvenenverschluss	5
1.2.2	Proliferative diabetische Retinopathie.....	6
1.2.3	Zentralarterienverschluss	8
1.2.4	Okuläres Ischämiesyndrom	9
1.3	Pathophysiologie	9
1.4	Klinisches Bild	11
1.5	Differentialdiagnosen.....	14
1.6	Operative Therapien.....	14
1.6.1	Behandlung der retinalen Ischämie	15
1.6.2	Kombinierte Therapien	17
1.6.3	Zyklodestruktive Operationen	18
1.6.4	Filtrierende Glaukom-Operationen.....	19
1.6.5	Glaukom-Drainage-Implantate.....	20
1.6.6	Anti-VEGF-Therapie	21
2	Aufgabenstellung und Zielsetzung	22
3	Patienten und Methoden	23
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	23
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3	Datenerhebung	25
3.4	Follow-up Visiten	26
3.5	Operationsverfahren.....	27

3.6	Erneute Behandlung.....	28
3.7	Sehschärfenprüfung.....	29
3.8	Glaukom-Medikations-Score (GMS).....	32
3.9	Bulbus-Hypotonie und Phthisis bulbi.....	33
3.10	Erfolg.....	33
3.11	Statistische Auswertung.....	33
3.12	Literaturverwaltung.....	34
3.13	Ethische und rechtliche Aspekte.....	34
3.14	Bildmaterial.....	35
4	Ergebnisse.....	36
4.1	Patientencharakteristik.....	36
4.1.1	Alter und Anzahl der Patienten.....	36
4.1.2	Geschlecht.....	36
4.1.3	Auge.....	37
4.1.4	Ätiologie.....	37
4.1.5	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	38
4.1.6	Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI).....	40
4.1.7	Antikoagulation.....	41
4.1.8	Panretinale Laserkoagulation.....	42
4.1.9	Vor-Operationen.....	42
4.2	IOD-Verlauf.....	44
4.3	Visus-Verlauf.....	45
4.4	Medikamente.....	46
4.5	Linsentyp.....	47
4.6	Schmerzen.....	48

4.7	Komplikationen.....	48
4.7.1	Fibrinreaktion	49
4.7.2	Hyphäma	51
4.7.3	Aderhautschwellung	52
4.7.4	Erosio corneae.....	52
4.7.5	Netzhautablösung.....	53
4.7.6	Endophthalmitis	53
4.7.7	Phthisis bulbi.....	53
4.8	Zusätzliche Operationen	55
4.9	Erfolg.....	57
4.10	Lost to follow-up	58
5	Diskussion	59
6	Zusammenfassung.....	67
7	Literaturverzeichnis	71
8	Danksagung.....	
9	Lebenslauf	

Abbildungsverzeichnis

Diagr. 1 - Prozentuale Geschlechterverteilung der Kohorte	36
Diagr. 2 - Seitenverteilung der operierten Augen.....	37
Diagr. 3 - Prozentuale Verteilung der Ätiologien	38
Diagr. 4 - Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	39
Diagr. 5 - Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren	39
Diagr. 6 - Prozentuale Verteilung des Körpergewichts und des BMI	40
Diagr. 7 - Prozentuale Verteilung der oralen Antikoagulantien	41
Diagr. 8 - Prozentuale Verteilung der Vor-Operationen	43
Diagr. 9 - Verlauf des Augeninnendrucks (Mittelwert und Standardabweichung)	44
Diagr. 10 - Verlauf der bestkorrigierten Sehleistung in logMAR (Mittelwert und Standardabweichung)	45
Diagr. 11 - Verlauf des Glaukom-Medikation-Scores (Mittelwert und Standardabweichung).....	46
Diagr. 12 - Prozentuale Verteilung des intraoperativ verwendeten Linsentyps	47
Diagr. 13 - Prozentuale Verteilung der Re-Operationen	56
Diagr. 14 - Kaplan-Meier-Kurve der Erfolgswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten.....	57
Abb. 1 - Präoperative Fluoreszeinangiographie eines Patienten mit ausgedehnter ischämischer diabetischer Retinopathie.....	7
Abb. 2 - Ausgeprägte Rubeosis iridis bei proliferativer diabetischer Retinopathie	11
Abb. 3 - Rubeosis iridis und Ektropium uveae bei proliferativer diabetischer Retinopathie.....	12
Abb. 4 - Hyphäma und Rubeosis iridis nach Zentralvenenverschluss.....	13
Abb. 5 - Erster postoperativer Tag mit Fibrin und Blut in der Vorderkammer	49
Abb. 6 – Reizfreier Befund nach 1 Monat	49
Abb. 7 - Fibrin in der Pupillarebene am ersten postoperativen Tag.....	50
Abb. 8 - Reizfreier Befund nach 1 Monat	50
Abb. 9 – Postoperatives Hyphäma.....	51
Abb. 10 - Kompletต์ resorbiertes Hyphäma nach 1 Monat.....	51
Abb. 11 - Postoperative Erosio corneae mit Fluoreszein angefärbt.....	52

Abb. 12 - Phthisis bulbi 12 Monate postoperativ	54
Abb. 13 - Phthisis bulbi 12 Monate postoperativ	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - Ätiologie des Neovaskularisationglaukoms nach Schlote / Sekundärglaukome [30]	4
Tab. 2 - Umrechnung des Visus in logMAR-Einheiten.....	30
Tab. 3 - Glaukom-Medikations-Score	32
Tab. 4 - Anzahl und prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen	48

1 Einleitung

Schätzungsweise 75.000 bis 113.000 Menschen sind in der Europäischen Union von einem Neovaskularisationsglaukom (NVG) betroffen [1]. Das NVG betrifft etwa 3,9 bis 9,2 % aller Fälle von Glaukom [2–4]. Eine Vielzahl von Augen- und Systemerkrankungen kann eine retinale Ischämie verursachen, die zu einer Neovaskularisation der Iris (NVI) und des Kammerwinkels (NVA) führt. Das NVG hat mit aktuell etablierten Therapiemethoden sowohl für den Augen- als auch für den allgemeinen Gesundheitszustand eine schlechte Prognose: Nach fünf Jahren liegt die Versagensrate von Glaukom-Drainage-Implantaten bezüglich der Kontrolle des Augeninnendrucks (IOD) bei nahezu 80 % [5] bzw. 65 % für Zyklphotokoagulation [6]. Bemerkenswerterweise reduzierte sich die erwartete Lebensspanne von Patienten mit NVG im Vergleich zu einer alterskorrelierten Normalpopulation um 52 %, was 6,53 Jahren entspricht. Bei Diabetikern mit NVG reduzierte sich die erwartete Lebensspanne mit 72 % (5,1 Jahre) noch deutlicher [7].

Neovaskularisation ist die Bildung abnormaler Blutgefäße an einer abnormalen Stelle. Beim NVG blockieren Gefäße und fibrovaskuläre Membranen den Ausfluss von Kammerwasser im Trabekelmaschenwerk in der vorderen Augenkammer. Die häufigste ursächliche Augenerkrankung für ein NVG ist eine Netzhautischämie, die durch einen retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV), eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR), einen Verschluss der retinalen Zentralarterie (ZAV) oder ein okuläres Ischämiesyndrom (OIS) verursacht werden kann [1]. Obstruktive Erkrankungen der Carotiden und Carotis-Cavernosus-Fisteln sind zusätzliche, extraokuläre vaskuläre Ursachen für eine retinale Ischämie [1]. Eine frühe Diagnose und Therapie sind unerlässlich, um eine aggressive Progression von NVG mit schwerem Sehverlust und Schmerzen zu verhindern.

In der Vergangenheit wurden in der klinischen Praxis verschiedene Therapiemaßnahmen meist nach nicht-standardisierten Eskalationsschemata nacheinander oder teilweise gleichzeitig durchgeführt. Hierzu zählen die Senkung des IOD (topische und systemische Glaukom-Medikamente, Glaukom-Drainage-Implantate, Zyklodestruktion) [6, 8–11], die entzündungshemmende Behandlung (topische oder intraokulare Steroide) sowie die Behandlung von Netzhautischämie (panretinale Photokoagulation (PRP) [12, 13] und VEGF-Hemmer (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) [14–16]) als adjuvante Therapie. Andere Studien weisen darauf hin, dass eine Vitrektomie mit PRP und Silikonöltamponade den IOD bei NVG senken kann [17, 18]. Obwohl NVG relativ rasch zu einer schmerzhaften Erblindung führen kann, sodass eine Enukleation des Augapfels um den Patienten von seinen Schmerzen zu befreien, nicht mehr vermieden werden kann [19], gibt es keinen allgemeinen Konsens über die bestmögliche Therapiestrategie zur Behandlung des NVG.

Wir untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen integrativen kombinierten chirurgischen Ansatzes zur Behandlung des dekompensierten NVG, bei dem eine Pars-plana-Vitrektomie, eine nahezu konfluente panretinale Photokoagulation, intravitreale Bevacizumab-Eingabe und transsklerale Zyklphotokoagulation in einer Operation kombiniert wurden. Phake Augen wurden gleichzeitig einer Kataraktoperation unterzogen.

Wir stellten die Hypothese auf, dass dieser Ansatz das Fortschreiten des NVG verhindern oder verlangsamen würde, wenn diese Behandlungsstrategie bei ersten Zeichen von Neovaskularisationen und Augeninnendruckdekompensation (> 21 mmHg) angewendet wird.

1.1 Definition

Das NVG ist eine gravierende Erkrankung des Auges und gehört zu der Gruppe der Sekundärglaukome, welche durch okuläre oder systemische Erkrankungen entstehen. Häufig durch eine Ischämie der Netzhaut verursacht kommt es zu einer Proliferation von fibrovaskulärem Gewebe im Kammerwinkel mit konsekutivem Anstieg des IOD aufgrund einer Blockade des Trabekelmaschenwerkes [20, 21].

1.2 Ätiologie

Bei der Genese des NVG kommen zahlreiche okuläre und systemische Erkrankungen infrage, jedoch ist die häufigste Ursache mit 97 % aller Fälle eine retinale Ischämie [22]. In seltenen Fällen führt eine chronische Uveitis zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke und konsekutiv zu einem erhöhten Proteingehalt des *Humor aquosus* (Kammerwasser). Eine Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen führt zudem zu einer Exazerbation der Inflammation und zur Entstehung von Neovaskularisationen im Kammerwinkel und dadurch zu einem Anstieg des IOD [23].

Melanome der Iris oder Choroidea, vasoproliferative Tumore, Retinoblastome und Metastasen stellen weitere seltene Ursachen des NVG da [24–29]. Bei Retinoblastomen ist der Nekrose-Anteil von der gesamten Tumormasse signifikant mit dem Risiko eines NVG verbunden. Je mehr Nekrose vorliegt, desto höher das Risiko ein NVG zu entwickeln [27].

Auch bei primären oder sekundären okulären Tumorerkrankungen kann beispielsweise eine exsudative *Ablatio retinae* oder eine retinale Gefäßokklusion

zu einer retinalen Ischämie führen, sodass letztlich auch hier die retinale Hypoxie ursächlich ist für das NVG [28].

Ätiologie des NVG

	Häufig	Gelegentlich	Selten
Ischämisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zentralvenenverschluss • Diabetische Retinopathie • Zentralarterienverschluss • Okuläre Ischämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborenen-Retinopathie • Persistierender hyperplastischer primärer Glaskörper • Sichelzellretinopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Carotis-Sinus cavernosus-Fistel
Neoplastisch	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoblastom • Aderhautmelanom • Metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom • Irmelanom 	
Inflammatorisch oder infektiös	<ul style="list-style-type: none"> • Sympathische Ophthalmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Heterochromie-Zyklitis • Fuchs • Endophthalmitis • Uveitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Morbus Behcet • Morbus Eales • Vogt-Koyanagi-Syndrom • Lupus erythematodes • Riesenzellerarteriitis • Syphilis • Morbus Takayasu
Iatrogen	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenretinopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lentektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • „String“-Syndrom
Idiopathisch oder genetisch		<ul style="list-style-type: none"> • Von-Hippel-Lindau-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Leber-Miliaraneurysmen • Morbus Coats • Juvenile Retinoschisis • Norrie-Krankheit • Strickler-Syndrom

Tab. 1 - Ätiologie des Neovaskularisationglaukoms nach Schlote / Sekundärglaukome [30]

Im Weiteren werden die häufigsten Ursachen des NVG vorgestellt.

1.2.1 Zentralvenenverschluss

Der Zentralvenenverschluss (ZVV) zählt zu den häufigsten retinalen Gefäßerkrankungen. Eine große, populationsbasierte Studie von Rogers et al. untersuchte die Prävalenz von retinalen venösen Gefäßverschlüssen bei über 68,000 Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika, Europa, Asien und Australien. Demnach beträgt die Prävalenz von Zentralvenenverschlüssen 0,8/1000 Einwohner. Somit gehen die Autoren von zirka 2,5 Millionen betroffenen Patienten aus [31]. Die 15-Jahres-Inzidenz für einen ZVV liegt bei zirka 0,5 % [32]. Die *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) hat maßgeblich zum Verständnis von Prävalenz, Inzidenz, Risikofaktoren, dem natürlichen Verlauf des ZVV, sowie dem Effekt der Therapie von retinalen venösen Gefäßverschlüssen beigetragen [33]. Der ZVV wird in die nicht-ischämische (60-70 % der Fälle) und die ischämische Form unterteilt. Die Fluoreszeinangiographie (FLA) spielt bei Diagnose, Einteilung und Prognose eine wesentliche Rolle. Beim nicht-ischämischen ZVV beträgt die avaskuläre retinale Fläche weniger als 10 und bei der ischämischen Form mehr als 10 Papillendurchmesser. Die Inzidenz eines NVG nach ischämischem ZVV beträgt 13-30 % [34, 35], wobei diese von der Schwere der Ischämie abhängt und bis auf 60 % ansteigen kann [36, 37].

In den meisten Fällen entwickelt sich das NVG 3 bis 4 Monaten nach ischämischem ZVV, weshalb manche Autoren vom „100-Tage-Glaukom“ sprechen [38, 39]. Bei der Festlegung der Kontrollintervalle muss beachtet werden, dass sich Neovaskularisationen bereits nach 2 Wochen, aber auch erst nach einigen Jahren manifestieren können. Etwa 80 % aller Gefäßneubildungen nach venösen retinalen Gefäßverschlüssen entwickeln sich jedoch in den ersten 6 Monaten nach dem Initialereignis des retinalen venösen Gefäßverschlusses [1]. Weiterhin bleibt zu beachten, dass eine Konversion von der nicht-ischämischen zur ischämischen Form möglich ist. Eine umfangreiche Studie mit 700 Augen mit retinalen Venenverschlüssen von Hayreh et al. zeigte eine Konversionsrate von 9,4 % und 12,6 % innerhalb von 6 beziehungsweise 18

Monaten nach Auftreten eines initial nicht-ischämischen retinalen venösen Gefäßverschlusses und ein signifikant höheres Risiko bei Patienten über 65 Jahre [40]. Die „Central Vein Occlusion Study Group“ berichtete über Konversionsraten von 34 % [38].

1.2.2 Proliferative diabetische Retinopathie

Eine Auswertung von zirka 65 Millionen Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2010 ermittelte eine alters- sowie geschlechtsstandardisierte Prävalenz für Diabetes mellitus Typ II von 9,9 % und 4,7 Millionen betroffenen Menschen. Dabei muss davon ausgegangen werden, dass etwa 5,8 Millionen Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland leben und dass die Häufigkeit tendenziell zunehmen wird [41].

Die diabetische Retinopathie ist trotz Verbesserung der allgemeinen Kontrolle der Zuckerkrankheit in den letzten Jahren weiterhin die Hauptursache für Erblindung im berufstätigen Alter in den Industrienationen. Von den etwa 1,1 Millionen sehbehinderten Menschen in Deutschland sind 20 % der Sehbehinderungen durch diabetische Retinopathie hervorgerufen. Nach 25 Jahren Erkrankungsdauer weisen über 90 % aller Diabetiker diabetische Veränderungen am Augenhintergrund auf [42]. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind schätzungsweise 10000 Erblindungen pro Jahr Folge von diabetischer Retinopathie [43].

Die Inzidenz von Irisneovaskularisationen in dieser Patientengruppe liegt zwischen 1-17 % [44] und diese kann bis auf 63 % ansteigen, je nach Schwere der diabetischen Retinopathie und Ausmaß der retinalen Ischämie [45].

Bei Diabetikern ist die proliferative diabetische Retinopathie für den größten Anteil der Erblindungen verantwortlich und schätzungsweise 5 % sind auf ein NVG zurückzuführen [1].

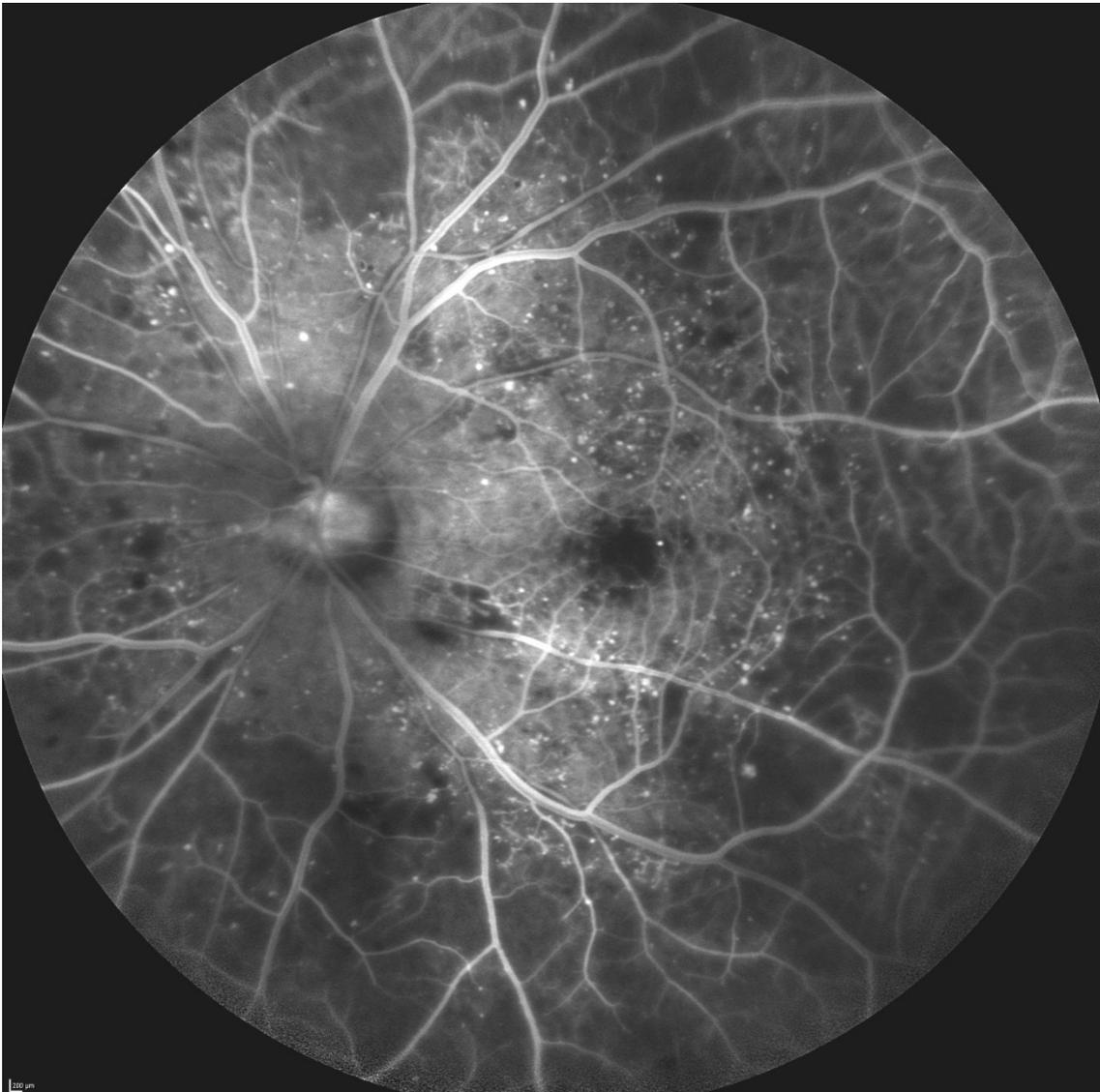


Abb. 1 - Präoperative Fluoreszeinangiographie eines Patienten mit ausgedehnter ischämischer diabetischer Retinopathie.

1.2.3 Zentralarterienverschluss

Der Verschluss der retinalen Zentralarterie steht üblicherweise im Zusammenhang mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen der Halsgefäße sowie Herzwand- und Herzklappenerkrankungen, die bei 90 % der Patienten mit kardiovaskulären Systemerkrankungen wie z.B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie assoziiert sind. Zu den seltenen systemischen Erkrankungen zählen Polyangiitis mit Granulomatose, Polyarteritis nodosa, Churge-Strauss-Syndrom, Morbus Behçet, Sarkoidose, Sichelzellanämie, aber auch Leukämie und non-Hodgkin-Lymphom [46].

Eine Studie von Arruga et al. untersuchte die klinischen Merkmale von Patienten mit retinalen arteriellen Gefäßverschlüssen und zeigte, dass 74 % der Emboli aus Cholesterin (Hollenhorst-Plaques) und 10,5 % aus kalzifiziertem Material bestanden. In 15,5 % der Fälle lag ein Thrombus vor [47]. Die häufigste Quelle retinaler Emboli sind mit 66 % Arteria carotis-Plaques und Herzerkrankungen.

Der embolische Zentralarterienverschluss (ZAV) betrifft häufiger Männer als Frauen und tritt meist im fortgeschrittenen Alter (>65-70 Jahre) auf. Die Inzidenz des ZAV liegt bei 0,85/100000 Einwohner und ist somit bezogen auf die Gesamtbevölkerung ein seltenes Erkrankungsbild [48].

Neovaskularisationen der Iris zählen nach ZAV zu den häufigsten Komplikationen. Zahlreiche Studien, die in den letzten 40 Jahren publiziert wurden, gehen von einer Häufigkeit von NVI nach ZAV zwischen 3-18,8 % aus. Sie entstehen nach ZAV zwar seltener als nach ZVV, aber früher (im Durchschnitt 4-5 Wochen nach ZAV) [48–51].

1.2.4 Okuläres Ischämiesyndrom

Das okuläre Ischämiesyndrom (OIS) ist Folge einer arteriellen Minderperfusion des Auges durch arteriosklerotische, entzündliche, thrombotische oder embolische Gefäßerkrankungen, die zu einer Stenose oder Okklusion der zuführenden Hirnarterien führen. Die häufigste Ursache ist eine *Arteria carotis interna* (ACI)-Stenose, die das Auge betrifft, weil von der A. carotis nach der Bifurkation die das Auge perfundierende *Arteria ophthalmica* abzweigt. Mit Carotis-Doppler-Ultrasonographie kann der Grad der ACI-Stenose bestimmt werden. Dabei spielt der Grad der Stenose eine wichtige Rolle. OIS tritt meist bei einer fortgeschrittenen Stenose von >80 % des Gefäßlumens auf. Eine Karotisobstruktion durch beispielsweise Tumore ist sehr selten [52].

Betroffen sind häufiger Männer als Frauen (m:w=2-7:1) im Alter zwischen 60-70 Jahren und das Risiko ist aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen ebenfalls bei Männern bis zu dreimal höher als bei Frauen [22, 52, 53].

1.3 Pathophysiologie

Bereits 1971 stellte Folkman fest, dass innerhalb von wenigen Tagen um einen Tumor neue Kapillaren entstehen. Der Tumor-Angiogenesis Factor (TAF) konnte isoliert und als eine der Ursachen für das Tumor-Wachstum identifiziert werden [54].

Dass weitere proangiogene Faktoren existieren, konnte 1989 gezeigt werden. Der Vascular Permeability Factor (VPF), welcher nach Gen-Sequenzierung eine identische molekulare Struktur zu dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) aufwies und später umbenannt wurde, führte zu einer Gefäßneubildung und Hyperpermeabilität [55, 56].

Im Jahr 1994 erschien eine Arbeit, in der bei Primaten mittels Laserkoagulation ein ZVV verursacht wurde und konsekutiv zu einer retinalen Ischämie und einer Rubeosis iridis führte. Aufgrund dieser Beobachtung gingen die Autoren von einem permeablen bzw. diffundierenden Molekül aus. Es konnte erstmals nicht nur gezeigt werden, dass VEGF ausgeschüttet wurde, sondern auch, dass das Ausmaß der Neovaskularisationen mit der VEGF-Konzentration proportional korrelierte. Außerdem kam es zu einer Hochregulierung der VEGF mRNA [57].

Eine retinale Hypoxie reguliert maßgeblich über den hypoxia inducible factor (HIF-1 α und HIF-2 α) die Expression von VEGF. Unter normalen Umständen ist der HIF inaktiv. Unter hypoxischen Verhältnissen hingegen werden Hydroxylasen inhibiert und HIF vor einer proteosomalen Degradation geschützt [58]. HIF bindet im Zellkern an das hypoxia responsive element (HRE) des VEGF-Gens. Folglich kommt es zu einer Hochregulierung dieses Gens [59]. VEGF dockt als nächstes am VEGF-Rezeptor 2 an, welcher unter anderem in der Zellwand von Endothelzellen vorkommt und über einen mehrstufigen Signalweg die Angiogenese induziert [60, 61].

Zu der Familie der VEGF-Moleküle zählen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F sowie Placenta Growth Factor (PlGF). Dabei spielt das VEGF-A mit seinen Isoformen (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) eine Hauptrolle bei der Vaskulogenese, Angiogenese, Gefäßpermeabilität und dem Zellüberleben. Unter Vaskulogenese versteht man die Entstehung von embryonalen Gefäßen aus Vorläuferzellen, während Angiogenese die Bildung von neuen Kapillaren aus bereits vorhandenen Gefäßen beschreibt [62]. Das Signalmolekül VEGF-A wird im Auge vom retinalen Pigmentepithelium, retinalen Ganglienzellen, Astrozyten, dem Endothelium, Photorezeptoren und Müller-Zellen produziert [61, 63, 64].

1.4 Klinisches Bild

Die Frühphase der Erkrankung ist durch eine pathologische Angiogenese im vorderen Augenabschnitt charakterisiert. Die Neovaskularisationen der Iris (Rubeosis iridis) beginnen vorwiegend am Pupillarsaum (Abb. 2, Abb. 3) und weisen im Unterschied zu regelrechten, radiär angeordneten Irisgefäßen des *Circulus arteriosus iridis minor et major* einen irregulären Verlauf auf.

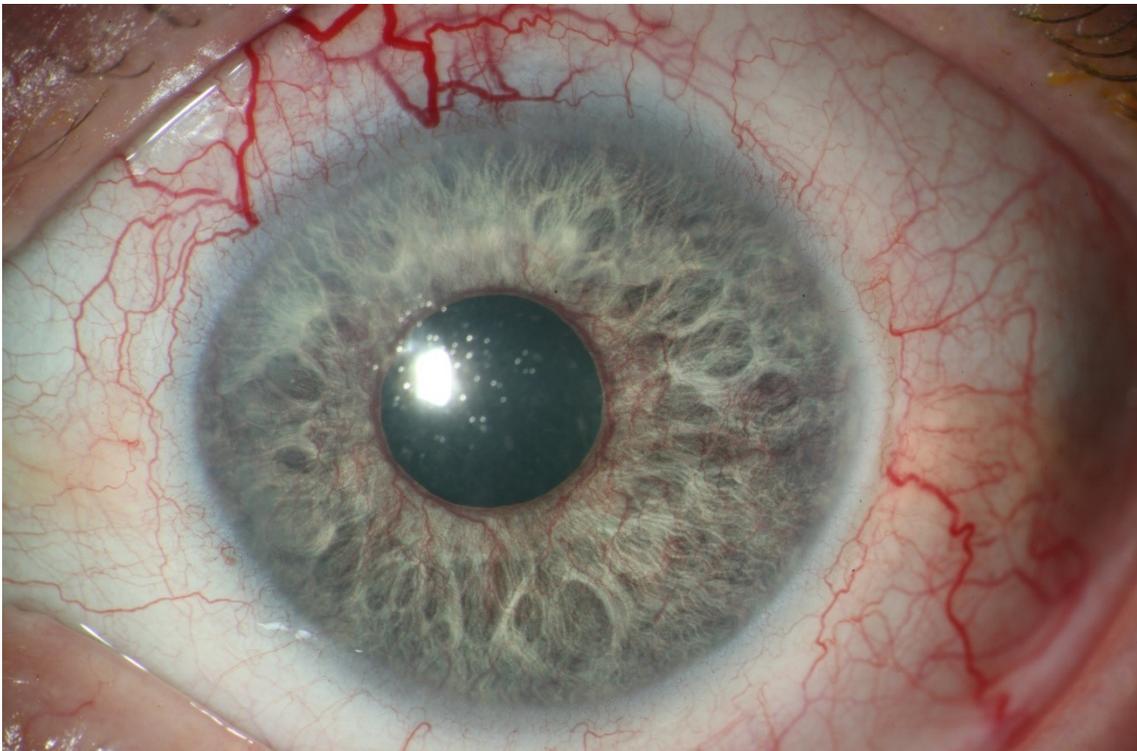


Abb. 2 - Ausgeprägte Rubeosis iridis bei proliferativer diabetischer Retinopathie

In selteneren Fällen entwickelt sich zunächst eine Kammerwinkel-Rubeosis [65]. Daher ist eine Gonioskopie des Kammerwinkels zum Ausschluss von Neovaskularisationen ein essenzieller Bestandteil der klinischen Untersuchung. Die betroffenen Augen sind in dieser Phase häufig asymptomatisch.

Bei Progression der Erkrankung entsteht eine fibrovaskuläre Membran im Kammerwinkel, welche kontraktile Eigenschaften aufweist. Die Folge sind periphere anteriore Synechien, also eine reißverschlussartige und irreversible iridokorneale Okklusion des Kammerwinkels mit konsekutiver Erhöhung des Abflusswiderstandes. Außerdem führt der radiäre Zug auf der Irisoberfläche in Richtung des Pupillarsaums zu einem nachaußenziehendem Irispigmentepithels auf die anteriore Irisoberfläche, klinisch als Ektropium uveae erkennbar [66].

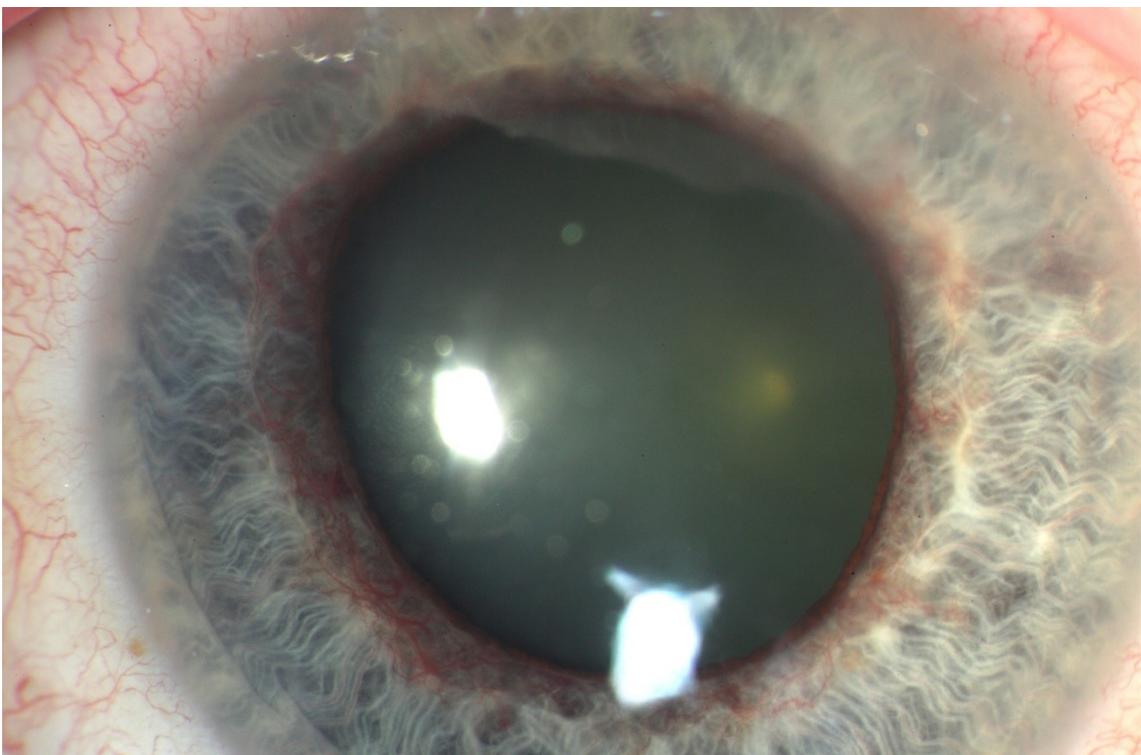


Abb. 3 - Rubeosis iridis und Ektropium uveae bei proliferativer diabetischer Retinopathie

Zu den typischen Symptomen im Spätstadium zählen:

- Erhöhter IOD (oft ≥ 60 mmHg)
- Reduzierte Sehschärfe
- Starke okuläre Schmerzen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Photophobie
- Konjunktivale Injektion
- Korneales Epithel- und Stromaödem
- Rubeosis iridis (Abb. 2, Abb. 3)
- Hyphäma und Ektropium uveae (Abb. 4)

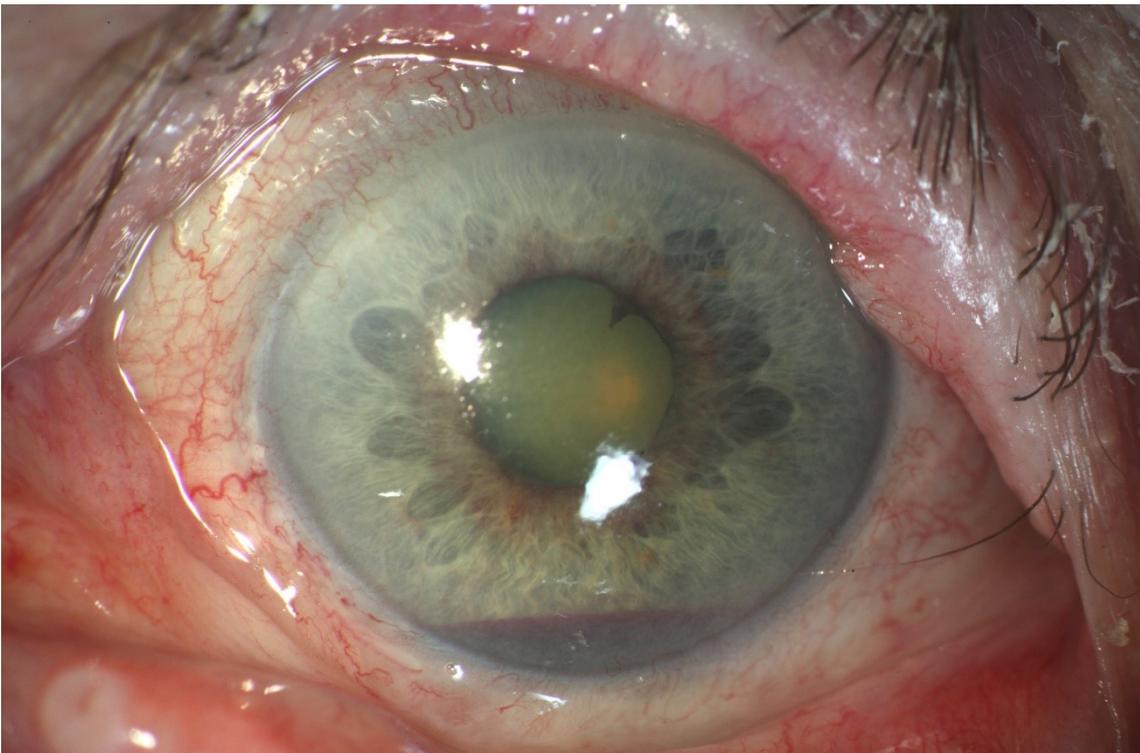


Abb. 4 - Hyphäma und Rubeosis iridis nach Zentralvenenverschluss

1.5 Differentialdiagnosen

Die Anamnese ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnosestellung. Patienten mit NVG haben oft kardiovaskuläre Systemerkrankungen. Eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen können durch atherosklerotische und inflammatorische Gefäßveränderungen zu ophthalmologischen Begleiterkrankungen wie z.B. retinalen Gefäßverschlüssen oder einer diabetischen Retinopathie führen [67, 68].

Die daraus resultierende retinale Ischämie mit Hypoxie und das Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren führt zum klassischen Bild des NVG. Ein typisches Merkmal ist der deutlich erhöhte IOD, welcher häufig mit Schmerzen einhergeht. Differentialdiagnostisch ist bei diesen Symptomen ein akutes Winkelblockglaukom in Erwägung zu ziehen. Aufgrund des rapiden Druckanstieges imponiert beim Winkelblockglaukom zusätzlich ein Hornhautödem, welches beim NVG selten zu finden ist. Die Gonioskopie gibt Aufschluss über die Vorderkammertiefe, die Kammerwinkelmorphologie und ermöglicht eine Differenzierung der beiden Entitäten. Beim akuten Winkelblock ist dieser verlegt und die Vorderkammer meist aufgehoben [20, 21].

1.6 Operative Therapien

Das NVG ist eine schwerwiegende Komplikation bei retinalem Gefäßverschluss, diabetischer Retinopathie, ischämischer Ophthalmopathie oder anderen selteneren Erkrankungen des Auges. Dieses Sekundärglaukom ist oft nur schwer zu behandeln. Zur Behandlung des NVG stehen zahlreiche Behandlungsmethoden zur Verfügung:

1. panretinale Laserkoagulation
2. Zyklphoto- oder Zyklokryokoagulation
3. Vitrektomie mit panretinaler Laserkoagulation
4. Eingabe von Anti-VEGF (z.B. Bevacizumab) intraokular
5. Filtrierende Glaukom-Operationen
6. Glaukom-Drainage-Implantate

Diese Therapieoptionen werden entweder einzeln oder in kombinierter Form ohne ein übergreifendes und systematisches Vorgehen im Sinne eines Eskalationsschemas verwendet. In der klinischen Praxis werden Patienten mit diesem Krankheitsbild aufgrund fehlender nationaler oder internationaler Leitlinien oft unter- bzw. nicht ausreichend versorgt oder spät behandelt, so dass es regelmäßig trotz mehrfachen Operationen am Auge zu einer schmerzhaften Erblindung des betroffenen Auges kommt.

1.6.1 Behandlung der retinalen Ischämie

Die mit Abstand häufigste Ursache für ein NVG ist die retinale Ischämie [1], welche konsekutiv in einem Ungleichgewicht zwischen anti- und proangiogenen Faktoren resultiert. Basierend auf diesem Wissen ist die panretinale Laserkoagulation ein zentraler Therapieansatz für das NVG [69].

Landers et al. haben 1982 eine Arbeit zum Thema panretinale Laserkoagulation und retinale Sauerstoffversorgung bei Rhesus-Affen publiziert. Durch die Zerstörung des retinalen Pigmentepithels und der Photorezeptoren wird der Sauerstoffbedarf in den äußeren Netzhautschichten gesenkt, was zu einem höheren Sauerstoffangebot in den inneren Netzhautschichten führt. Der präretinal gemessene Sauerstoff-Partialdruck war im Vergleich zur unbehandelten Netzhaut über photokoagulierten Arealen höher [69]. Auch in der Studie „Wie die Photokoagulation den vitrealen Sauerstoff-Partialdruck

beeinflusst“ von Alder et. al. konnte in Übereinstimmung mit Stefánsson/Landers et al. [69] und Diddie/Ernest et al. [70] erstmals mit intraretinalen Messungen gezeigt werden, dass der Sauerstoff-Partialdruck im behandelten Areal höher war [71]. Eine panretinale Laserkoagulation mit 1200-1500 Herden senkt den Gesamtverbrauch von Sauerstoff der äußeren Netzhautschichten um zirka 20 % [72].

In einer Studie von Stefánsson zum Thema Physiologie der Glaskörperchirurgie aus dem Jahr 2008 konnte unter anderem die zentrale Rolle von Sauerstoffmangel bei der Freisetzung von dem VEGF, welcher zur Entstehung von NVG führt, gezeigt werden. Der Glaskörper und das Iris-Linsen-Diaphragma bilden eine physiologische Diffusionsbarriere. Nach Vitrektomie und Lensektomie entstand durch Diffusion und Konvektion von Sauerstoff entsprechend dem Sauerstoffpartialdruckgradienten in Richtung des hinteren Augenabschnitts eine relative Hypoxie in der Vorderkammer. Proangiogene Faktoren und Zytokine konnten wiederum ungehindert in Richtung der Vorderkammer diffundieren, sodass häufiger Iris-Neovaskularisationen auftraten [73]. Stefánsson et al. publizierten 1981 eine experimentelle Studie an Katzen und Rhesus-Affen zur retinalen Sauerstoffversorgung nach panretinaler Laserkoagulation, Vitrektomie und Lensektomie. In dieser Arbeit wurde zum einen nachgewiesen, dass der Sauerstofftransport zwischen vorderem und hinterem Augenabschnitt sich verbesserte und zum anderen, dass der Sauerstoffverbrauch nach panretinaler Laserkoagulation in den äußeren retinalen Schichten sank und somit die Sauerstoffversorgung der inneren Schichten positiv beeinflusste [74]. In einer 2013 publizierten Studie von Simpson et al. wurde die Sauerstoffkonzentration im Glaskörperraum nach Pars-plana-Vitrektomie mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Die Autoren konnten ohne invasive Messtechnik zeigen, dass der Sauerstoff-Partialdruck im vitrektomierten Auge im Mittel fast dreimal höher war als im nicht-vitrektomierten Auge [75].

L.-H. Chuang et al. analysierten die best-korrigierte Sehschärfe und die Entstehung von NVG bei 83 Augen von 83 Patienten mit ZVV und Glaskörperblutung, die mit einer Vitrektomie und panretinaler Photokoagulation

versorgt wurden im Vergleich zu Augen, die keine Vitrektomie, sondern eine ambulante panretinale Laserkoagulation bekamen. Alle Patienten in der Vitrektomie-Gruppe wurden in allen 4 Quadranten panretinal gelasert, wohingegen die nicht-Vitrektomie-Gruppe aufgrund von reduziertem Einblick lediglich in 0,48 Quadranten behandelt werden konnten. Die Studienergebnisse zeigten, dass die Vitrektomie-Gruppe im Vergleich zu der nicht-Vitrektomie-Gruppe am Ende der Nachuntersuchung einen besseren best-korrigierten Visus hatte und seltener ein NVG (14,3 % versus 37 % ($p=0,025$)) entwickelte [12].

Die Arbeit von Kinoshita et al. befasst sich mit den postoperativen Ergebnissen nach Vitrektomie mit Pars-plana-Lensektomie, panretinaler Endolaserkoagulation und Silikonöltamponade bei NVG und kommt zu dem Schluss, dass die kombinierte Vorgehensweise zu einer Senkung des VEGF und der proinflammatorischen Zytokin-Konzentration in der Vorderkammer des Auges geführt haben könnte [76].

1.6.2 Kombinierte Therapien

Bartz-Schmidt et al. haben 32 Patienten mit unkontrolliertem NVG (mittlerer IOD 45,5 mmHg) mit einer kombinierten Technik aus Pars-plana-Vitrektomie, Endolaserkoagulation der Netzhaut und des Ziliarkörpers und Silikonöl-Endotamponade, behandelt. Dabei soll die Silikonöl-Endotamponade eine Barriere zwischen der Vorder- und Hinterkammer des Auges bilden und das Diffundieren von Wachstumsfaktoren wie etwa VEGF in Richtung der Iris verhindern und so zu einem Rückgang der Iris-Neovaskularisationen führen. Intraoperativ wurden panretinal mindestens 2000 Laserherde appliziert und 75 % des Ziliarkörpers mit einem Argon-Laser mit 514 nm Wellenlänge und 100 mW Leistung koaguliert. Nach einem Jahr lag der IOD bei 72 % der behandelten Patienten zwischen 8-21 mmHg. Eine postoperative Hypotonie kam nach 6 Monaten bei 15 % und nach 12 Monaten bei 12 % des Kollektivs vor und betraf

häufiger Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie im Vergleich zu Patienten mit ischämischem ZVV. Nach einem Jahr hatten 20 % der Patienten eine unzureichende Druckeinstellung mit Werten über 21 mmHg. Präoperativ lag die Anzahl der lokalen Antiglaukomatosa bei 1,7 und nach einem Jahr bei 1,8. Die Sehleistung war bei 56 % nach der antiproliferativen Therapie im Vergleich zu dem präoperativen Visus schlechter und 31 % der behandelten Augen waren nach einem Jahr blind [77].

In der altersgemachten Fall-Kontroll-Studie von Marra et al. wurde die operative Behandlung mit Vitrektomie, Endolaserkoagulation und Endozyklophotokoagulation (A) gegen die Standardversorgung (B) in Form von panretinaler Photokoagulation, intravitrealer Bevacizumab, Filtrationschirurgie, Vitrektomie oder Ahmed-Drainageimplantation bei NVG verglichen. 54 Augen von 53 Patienten mit Irisneovaskularisation und Sekundärglaukom in Folge von Netzhautischämie bei diabetischer Retinopathie oder ZVV wurden retrospektiv untersucht und in die Studie eingeschlossen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der mittlere IOD gemessen beim Follow-up nach einem Jahr in der Gruppe mit dem kombinierten Vorgehen signifikant stärker sank (von $40,7 \pm 12,4$ mmHg auf $12,3 \pm 4,8$ mmHg versus $34,7 \pm 12,4$ mmHg auf $23,2 \pm 12,3$ mmHg) [78].

1.6.3 Zyklodestruktive Operationen

Die transsklerale Zyklphotokoagulation (ZPK) mit Dioden-Laser führt zu einer Koagulation des an der Kammerwasserproduktion beteiligten Ziliarkörperepitheliums mit konsekutiver Senkung des IOD [79–81]. Die Koagulation des Gewebes entsteht durch die Absorption des Lasers (810 nm) durch das Melanin im Epithel des Ziliarkörpers [81].

Aufgrund des im Vergleich zu anderen Eingriffen nicht-invasiven Charakters und der einfachen Durchführbarkeit zählt die ZPK zu einer häufig verwendeten Therapie bei therapierefraktären Glaukomen [8, 80, 82, 83]. Eine

Zyklokryokoagulation (ZKK) wird aufgrund eines höheren Phthisis bulbi Risikos im Vergleich zu ZPK [84] von der Europäischen Glaukomgesellschaft nicht mehr empfohlen [85]. Außerdem erlaubt die Zyklphotokoagulation eine individuelle und genauere Dosierung der Effektstärke [86]. Die Erfolgswahrscheinlichkeit einer IOD-Senkung wies eine hohe Schwankung auf und betrug zwischen 54-74,2 % der behandelten Augen [8, 83, 87, 88]. Allerdings wurden in diesen Studien unterschiedliche Erfolgskriterien verwendet. Nach 1 Jahr, 3 Jahren und 6 Jahren sank die Erfolgsrate jedoch von 65 % auf 49,8 beziehungsweise 34,8 % [6].

1.6.4 Filtrierende Glaukom-Operationen

Die Trabekulektomie zählt seit den 1960er Jahren zu den wichtigsten augeninnendrucksenkenden Operationen bei Glaukom [89, 90], sodass diese Technik ebenfalls beim NVG angewendet wurde. Unterschiedliche Studien haben eine Versagensrate bis zu 80 % gezeigt [91, 92]. Die Verwendung von Mitomycin C (MMC) und 5-Fluorouracil (5-FU) führte zu einer höheren Erfolgsrate und lag bei intraoperativ verwendetem MMC bei 54 % nach 18 Monaten bzw. bei 5-FU bei 55 % nach 35 Monaten [91]. Das NVG stellt einen Hauptrisikofaktor für das Versagen nach Trabekulektomie dar [92, 93]. Dabei spielt die chronische Blut-Retina-Schranken Insuffizienz, beispielsweise bei einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie, bei der es zu einer Endothelschädigung und konsekutiver Freisetzung von Serum-Proteinen kommt, eine wichtige Rolle [94]. Eine retinale Ischämie führt ebenfalls zu einer Produktion von inflammatorischen Mediatoren [95], die zu einer Sickerkissenvernarbung und postoperativem Versagen der Trabekulektomie führen kann [94].

1.6.5 Glaukom-Drainage-Implantate

Aufgrund der vorher beschriebenen hohen Versagensraten von filtrierenden Glaukom-Operationen hat die Implantation von Glaukom-Drainage-Systemen im Laufe der Jahre zugenommen [10].

Mermoud et al. publizierten 1993 die Langzeitergebnisse nach Molteno-Drainage-Implantation an 60 Augen. Die Erfolgsrate nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren fiel stetig von 62,1 %, auf 52,9 %, 43,1 %, 30,8 % beziehungsweise auf 10,3 % ab. Zusätzlich wiesen 48 % der Augen einen Sehverlust bzw. 18 % eine Phthisis bulbi auf [96]. Weitere Studien zeigten, dass die Erfolgsrate im Verlauf deutlich abnahm, 22,2 - 32 % einen Sehverlust hatten und bis zu 12 % der Augen enukleiert wurden [97, 98].

Glaukom-Drainage-Implantat spezifische Komplikationen wie Phthisis bulbi, verkapselte Basisplatte, transkonjunktivale Schlauch- oder Basisplattenexposition und Hornhautdekompensation traten im Vergleich zu Ahmed-Drainageimplantaten häufiger in der Molteno-Gruppe auf [97].

In einer prospektiven interventionellen Studie von Liu et al. an 37 Augen mit NVG wurde der Erfolg nach Ahmed-Drainageimplantat gegen Ahmed-Drainageimplantat mit Ranibizumab-Vorbehandlung eine Woche präoperativ untersucht. Die mit Anti-VEGF vorbehandelte Gruppe hatte statistisch signifikant eine geringere Versagensrate (5,6 %) als die nicht vorbehandelte Gruppe (31,6 %). Dies zeigt, dass eine adjuvante Anti-VEGF-Therapie die Erfolgsrate erhöhen kann [99].

1.6.6 Anti-VEGF-Therapie

Seit der Einführung der Anti-VEGF-Therapie in der Augenheilkunde wird diese nicht nur bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration, sondern zunehmend auch bei Patienten mit NVG angewandt, da die retinale Hypoxie zu einer Freisetzung von VEGF führt.

Eine 2009 von Yazdani et al. publizierte randomisierte kontrollierte Studie zum Thema Bevacizumab-Therapie bei NVG untersuchte den Effekt der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie an 26 Augen. Es zeigte sich häufig eine temporär rückläufige Rubeosis iridis und eine Senkung des IOD bei geringem Nebenwirkungsprofil. Allerdings brauchten 23 Augen (88,4 %) weitere Laserbehandlungen oder operative Interventionen [14].

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommen Lüke et al. in einer prospektiven kontrollierten interventionellen Fallserie. Hier wurde an 10 Augen die Wirkung von Ranibizumab auf die Iris-Neovaskularisation untersucht und festgestellt, dass die Gefäßneubildungen sich temporär zurückbildeten und der IOD sank. Auch in dieser Studie waren bei allen NVG-Patienten weitere Interventionen mittels retinaler Laserkoagulation, zyklodestruktiven Eingriffen oder Vitrektomie notwendig [15].

Olmos et al. konnten in ihrer Studie mit 163 Augen zwar zeigen, dass die Therapie mit Bevacizumab einen adjuvanten Effekt hat, allerdings schlußfolgern die Autoren, dass die panretinale Laserkoagulation weiterhin die effektivste Behandlungsmethode bleibt, um den IOD langfristig zu senken [16].

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Das NVG ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches trotz Behandlung oftmals zur Erblindung und eventuell auch zum Verlust des Auges führt. Ein einheitliches Behandlungskonzept existiert bisher nicht.

Im Rahmen der retrospektiven Auswertung aller Patienten mit einem NVG, welche an der Universitäts-Augenklinik Würzburg seit 2014 standardisiert behandelt wurden, soll ein neues multimodales Therapiekonzept, das mehrere Therapiemodalitäten in einem chirurgischen Eingriff zusammenfasst, untersucht werden. Es handelt sich um mehrere Therapiemodalitäten, die jede für sich, sich als wirksam herausgestellt haben. Der chirurgische Eingriff setzt sich aus 23-G-Pars-plana-Vitrektomie, dichter panretinale Endolaserkoagulation bis zur Ora serrata, intravitrealer Bevacizumab-Eingabe und transskleraler Zyklphotokoagulation zusammen. In einer nicht-kontrollierten retrospektiven interventionellen Fallserie wird die Methode bezüglich Effektivität und Sicherheit analysiert.

Um die Frage der Effektivität und Sicherheit der kombinierten Therapie zu beantworten, wurden postoperativ der IOD-, Visus-, MediScore-Verlauf, die frühen und späten postoperativen Komplikationen, weitere Operationen, Erfolgsrate und Organerhalt ausgewertet.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven, longitudinalen interventionellen Fallserie wurden die klinischen Daten aller Patienten mit einem dekompensierten NVG, die seit Oktober 2014 an der Universitäts-Augenklinik Würzburg stationär behandelt wurden, ausgewertet. Der in dieser Dissertation dargestellte integrative chirurgische Ansatz zur Behandlung des NVG stellt die primäre Behandlungsstrategie an der Universitätsaugenklinik Würzburg dar. Alle Patienten wurden nach einem klinikerorientierten Schema standardisiert behandelt, nachkontrolliert und in einer anonymisierten Datenbank erfasst.

Die Fallzahlberechnung erfolgte mittels gepaartem t -Test. Die Effektstärke Cohen's $d=0,32$, das Alphaniveau $0,05$ und eine Power von $0,8$ ergibt eine Fallzahl von 79 Versuchspersonen, um ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem zweiseitigen gepaarten t -Test zu erhalten.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 83 Patienten zusammen. Das Gesamtkollektiv wurde seit Oktober 2014 nicht nur einheitlich mit 23-Gauge-ppV, Endolaser, intravitrealer Bevacizumab-Eingabe und Zyklphotokoagulation behandelt, sondern ebenfalls standardisiert nachbeobachtet (1. Tag, 7. Tag, 1. Monat, 3. Monat, 6. Monat und 12. Monat postoperativ).

Eine longitudinale interventionelle Fallserie ermöglicht die Analyse einer Behandlungsmethode im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit und eignet sich besonders als Studiendesign für seltene Erkrankungen, wie dem NVG. Dieses Studiendesign kommt ohne Kontrollgruppe aus. Die präoperativen Daten werden mit den postoperativen Zielgrößen, wie IOD-, Visus- und MediScore-Verlauf, verglichen [100].

Fallserien haben eine hohe Sensitivität beim Entdecken von medizinischen Neuerungen, wie beispielsweise neuen chirurgischen Behandlungsstrategien in einer bestimmten Kohorte und stellen somit laut Vandenbroucke et al. weiterhin einen Eckpfeiler des medizinischen Fortschritts dar. Allerdings können keine Aussagen zu Spontanverlauf, absolutem oder relativem Risiko (Risk Ratio) getroffen werden [101].

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten der Universitäts-Augenklinik Würzburg, die an unserer Klinik seit dem 01.10.2014 behandelt wurden.

Einschlusskriterien:

- Alter: 18 Jahre oder älter
- weiblich/männlich
- dekompensiertes NVG (IOD >21 mmHg)

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahren
- Glaucoma absolutum
- Blinde Augen (logMAR = 3,0)
- Andere Formen des Glaukoms
- Folgende Voroperationen am Auge:
 - filtrierende Glaukomoperation (Trabekulektomie, tiefe Sklerektomie)
 - Netzhautoperation (Cerclage, Plomben-Aufnäher)

3.3 Datenerhebung

Zunächst wurden im Klinikinformationssystem SAP® (Walldorf, Deutschland) alle Operationen seit dem 01.10.2014 gesichtet. Danach wurden die Krankenakten der stationär behandelten Patienten aus dem Archiv der Universitäts-Augenklinik Würzburg einzeln analysiert. Als Ausgangspunkt diente die Erstdiagnose NVG sowie die stationäre Aufnahme. Aus dem Prämedikationsbogen der Anästhesie wurden die kardiovaskulären Risiken entnommen.

Um eine einheitliche Datensammlung zu gewährleisten, wurde folgende klinische Parameter retrospektiv in einer NVG-Datenbank erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- systemische Antikoagulation
- Vor-Operationen
- Panretinale Laserkoagulation
- Auge (rechts/links)
- Linsenstatus prä- und postoperativ
- Maximaler präoperativer IOD
- Bestkorrigierter Visus prä- und postoperativ
- Medikamenten-Score prä- und postoperativ
- Datum der Operation
- Früh- und spätpostoperative Komplikationen
- Zusätzliche operative Eingriffe
- Schmerzen prä- und postoperativ (visuelle Analogskala)
- Enukleation

3.4 Follow-up Visiten

Die postoperativen Nachuntersuchungen erfolgten einheitlich in festgelegten Intervallen nach klinikinternem Standard für das NVG:

- D1: 1. postoperativer Tag
- D7: 3.-7. postoperativer Tag
- M1: 21.-40. postoperativer Tag
- M3: 70.-110 postoperativer Tag
- M6: 150.-210. Postoperativer Tag
- M12: 310.-400. Postoperativer Tag

Bei jeder Nachkontrolle wurden die bestkorrigierte Sehleistung, IOD, Medikamentenscore, Schmerzen, intraokularer Reiz, Komplikationen und weitere Operationen dokumentiert. Außerdem erfolgte eine Fotodokumentation des vorderen Augenabschnitts.

3.5 Operationsverfahren

Die operative Behandlung des NVG wird entweder in Retrobulbäranästhesie oder in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Nach der anästhesiologischen Einleitung erfolgt das Einsetzen der drei Trokare des 23-Gauge-Systems, temporal unten, temporal oben und nasal oben, jeweils in 3,5 mm Abstand vom Limbus. Als Nächstes erfolgt das Eingehen mit dem Cutter und eine ausgiebige vordere Vitrektomie. Danach Eingehen mit dem Endlicht und Cutter und Zurückschneiden des Glaskörpers bis in die Peripherie und Einsetzen der beiden Lichtleiter des TwinLight, bei etwa 11 Uhr und 1 Uhr, jeweils in 3,5 mm Abstand vom Limbus. Als nächstes erfolgt das Vervollständigen der Vitrektomie unter Eindellen zirkulär bis an die Ora. Dann Eingehen mit der gebogenen Lasersonde und Applikation von Laserherden panretinal verteilt auf alle vier Quadranten und Eingehen mit dem Cutter und Austausch von Wasser gegen Luft. Unter Eindellen wird nach peripheren Netzhautdefekten gesucht. Die Laserkoagulation wird unter Eindellen bis an die Ora vervollständigt. Entfernen der drei Trokare nach Eingabe von 0,1 ml Avastin-Lösung in den luftgefüllten Glaskörperraum. Im Falle von undichten Sklerostomien werden diese mit je einem Vicryl 8-0 EKN verschlossen. Dazu wird nasal oben die Bindehaut eröffnet und mit drei Vicryl 8-0 EKN verschlossen.

Die Applikation von 20 Herden Zyklphotokoagulation erfolgt limbusständig, verteilt auf alle vier Quadranten unter Aussparung von 3 und 9 Uhr mit 2 W Leistung und 2 Sekunden Expositionsdauer. Zum Schluss erfolgt die subkonjunktivale Applikation von Dexamethason. Am Ende der Operation erhalten die Patienten einen Dexagentamycin-Augensalben-Verband.

Phake Augen werden gleichzeitig einer Kataraktoperation unterzogen. Um einen Nachstar und posteriore Synechien zu vermeiden, wird nach vorderer und hinterer Kapsulorhexis meistens eine Bag-in-the-Lens-IOL (Typ 89F; Morcher, Stuttgart, Deutschland) [17, 18] implantiert.

3.6 Erneute Behandlung

Im Rahmen der Follow-up Visiten wurden alle Augen mit erhöhtem IOD (>21 mmHg) nach einem Eskalationsschema behandelt. Zu Beginn wurden die Glaukom-Medikamente auf das maximal verträgliche Maß erhöht, das bedeutet eine maximale lokale Augentropfentherapie und bei unzureichender IOD-Senkung systemisch drucksenkende Medikamente. Zu den Nebenwirkungen von systemisch angewendetem Acetazolamid (Diamox®, Glau-pax®) zählen Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Abdominalkrämpfe, Geschmacksstörungen, Gefühlsstörungen, Störungen im Wasser- und Elektrolyte-Haushalt, Pollakisurie und Herzrhythmusstörungen [102], sodass dieses Medikament bei Unverträglichkeit abgesetzt werden muss.

Wenn nach Maximierung der drucksenkenden Lokalthherapie der IOD weiterhin bei > 30 mmHg lag, wurde mit einer transskleralen Zyklphotokoagulation (810 nm Diodenlaser, 360° Behandlung unter Aussparung von 3 und 9 Uhr, 2 Watt, 2 Sekunden) mit 20 Effekten behandelt. Augen, die nach Zyklphotokoagulation keine signifikante IOD-Reduktion (< 30 mmHg) und mindestens eine Sehleistung aufwiesen, die das Sehen von größeren Objekten erlaubt und somit eine Orientierung im Raum ermöglicht, wurden einer Glaukom-Drainage-Implantation unterzogen. Diese Sehleistung wird in der Literatur als „ambulatory vision“ bezeichnet, kann allerdings je nach Autor unterschiedlich definiert sein [103, 104]. Wir definierten die Sehleistung „ambulatory vision“ als mindestens 1/50 Metervisus-Tafel beziehungsweise 1,7 logMAR [103].

Bei Augen mit erhöhtem IOD und dichter Glaskörperblutung wurde eine wiederholte Vitrektomie einschließlich panretinaler Photokoagulation, transskleraler Zyklphotokoagulation und intravitrealer Bevacizumab-Eingabe durchgeführt. Die panretinale Photokoagulation wurde komplettiert, wenn eine vollständige dichte panretinale Laserkoagulation bis zur Ora serrata im Rahmen der ersten Vitrektomie aufgrund ausgedehnter intraretinaler Blutungen nicht möglich war.

Weitere intravitreale Injektionen von VEGF-Inhibitoren wurden nur bei klinisch signifikanten nicht-ischämischen Makulaödem und einer best-korrigierten Sehschärfe $\geq 1,1$ logMAR angewendet.

3.7 Sehschärfeprüfung

Die Visuserhebung am betroffenen Auge erfolgte bei allen Patienten aus 5 Meter Abstand vor einer standardisierten Snellen-Tafel. Die Optotypen, in diesem Fall Zahlen, wurden von links nach rechts und reihenweise vorgelesen. Als Abbruchkriterium galt weniger als 2/3 oder 3/5 richtig gelesener Optotypen in einer Reihe. Eine Überprüfung der Sehschärfe mit Optotypen in 1 Meter Distanz wurde bei Patienten durchgeführt, die in 5 Metern keine Zahlen erkannten. War dies ebenfalls nicht möglich wurde zunächst das Fingerzählen, danach das Erkennen von Handbewegungen oder Lichtschein registriert. Blinde Augen wurden ausgeschlossen. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde der Visus in eine logarithmische Skala (logMAR) umgerechnet. Fingerzählen (FZ), Handbewegungen (HBW), Lichtschein-Wahrnehmung (LS) und keine Lichtschein-Wahrnehmung (NL) wurden in die logMAR-Einheiten 1.9, 2.3, 2.7 bzw. 3.0 umgerechnet [105–107] (Tab. 2).

Bestkorrigierter Visus	
Dezimal	LogMAR
Nulla lux (NL)	3,0
Lichtschein (LS)	2,7
Handbewegung (HBW)	2,3
Fingerzählen (FZ)	1,9
1/50 Metervisus	1,7
1/35 Metervisus	1,5
1/20 Metervisus	1,3
1/15 Metervisus	1,2
0,1	1,0
0,2	0,7
0,3	0,5
0,4	0,4
0,5	0,3
0,63	0,2
0,7	0,18
0,8	0,1
1,0	0

Tab. 2 - Umrechnung des Visus in logMAR-Einheiten

Die Auflösungssehschärfe wird in „Minimum Angle of Resolution“ = „MAR“ angegeben und ist als Kehrwert des Gesichtswinkels definiert. Dabei werden zwei Optotypen (Punkte oder Linien) getrennt wahrgenommen. Dieses Auflösungsvermögen entspricht somit der Landoltring Lückengröße einer Bogenminute. Danach wird der Logarithmus „logMAR“ verwendet [108, 109]:

- $MAR = 1/\text{Sehschärfe}$
folgt
- $\log MAR = \log(1/\text{Sehschärfe})$
oder
- $\log MAR = -\log(\text{Sehschärfe})$

3.8 Glaukom-Medikations-Score (GMS)

Bei Aufnahme des Patienten wurden die aktuellen lokalen und systemischen augeninnendrucksenkenden Medikamente dokumentiert. Diese wurden basierend auf den Medikamenten-Scores von Jacobi und Krieglstein et al. ausgewertet [110]. Je nach Wirkstärke der antiglaukomatösen Medikamentengruppe wurde ein Punktesystem in aufsteigender Reihenfolge erstellt. Bei kombinierter Verwendung unterschiedlicher Medikamente wurden die Punkte summiert.

Medikamentengruppe	Score
Timolol 0,5 % Brimonidin Dorzolamid Brinzolamid Clonidin	1
Pilocarpin 2-4 % Carbachol 0,75 - 3 % Latanoprost Travoprost Bimatoprost Dorzolamid + Timolol	2
Pilocarpin + Timolol Latanoprost + Timolol Travoprost + Timolol Acetazolamid < 750 mg/d	3
Acetazolamid 750-1500 mg/d	4

Tab. 3 - Glaukom-Medikations-Score

3.9 Bulbus-Hypotonie und Phthisis bulbi

Die Bulbus-Hypotonie wurde als $IOD \leq 5$ mmHg mit hypotoner Makulopathie, Aderhautfalten oder Optikusneuropathie definiert [111]. Phthisis bulbi [112] hingegen wurde als $IOD \leq 5$ mmHg bei einem geschrumpften Auge mit schlechterem Sehvermögen als Handbewegungen mit oder ohne Schmerzen definiert, das atrophe und desorganisierte intraokulare Strukturen aufwies.

3.10 Erfolg

Der Erfolg wurde als $IOD \leq 21$ mmHg oder IOD -Reduktion ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert, mit oder ohne Glaukom-Medikation und ohne Sehverlust definiert [113].

3.11 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Microsoft Excel® 2016 (Redmond, Washington, USA) und Statistica® 13.1 (Tulsa, Oklahoma, USA) für Windows.

Die deskriptive Statistik wurde mit absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung oder Median mit Bereich (Minimum, Maximum) beschrieben. Die Ergebnisse wurden mit Kreis- und Balkendiagrammen visualisiert.

Kategorische Variablen wurden als Häufigkeit von Beobachtungen angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Bereich (Minimum - Maximum) beschrieben. Der Friedman-Test

und der Wilcoxon-Signed-Rank-Test inklusive Bonferroni-Anpassung wurden verwendet, um die auf einer Ordnungsskala gemessenen Daten und kontinuierlichen Variablen mit nicht normaler Verteilung zu vergleichen.

Die Bewertung der Datennormalität wurde unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Der Welch-T-Test für ungleiche Varianzen wurde für den Gruppenvergleich des IOD zwischen Schmerz- und Schmerzlosigkeit verwendet. Für die Erfolgsanalyse wurden die Kaplan-Meier-Kurve und der Log-Rank-Test verwendet. P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant angesehen.

3.12 Literaturverwaltung

Für die vorliegende Arbeit wurde das Literaturverwaltungsprogramm Zotero (Corporation for Digital Scholarship, open-source-Software, Version 5.0.77) verwendet.

3.13 Ethische und rechtliche Aspekte

Die vorliegende Arbeit wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg geprüft (Zeichen: **9/17-sc** vom 03.02.2017) und eine Unbedenklichkeitsbescheinigung für die retrospektive Datenauswertung ausgestellt (Zeichen: **20180108 02** vom 30.01.2018), die Deklaration von Helsinki, die Good Clinical Practice (GCP) Richtlinien und geltende Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten.

3.14 Bildmaterial

Alle verwendeten Fotos wurden durch die klinikinterne Fotoabteilung erstellt und dürfen mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Würzburg in dieser Dissertation verwendet werden.

4 Ergebnisse

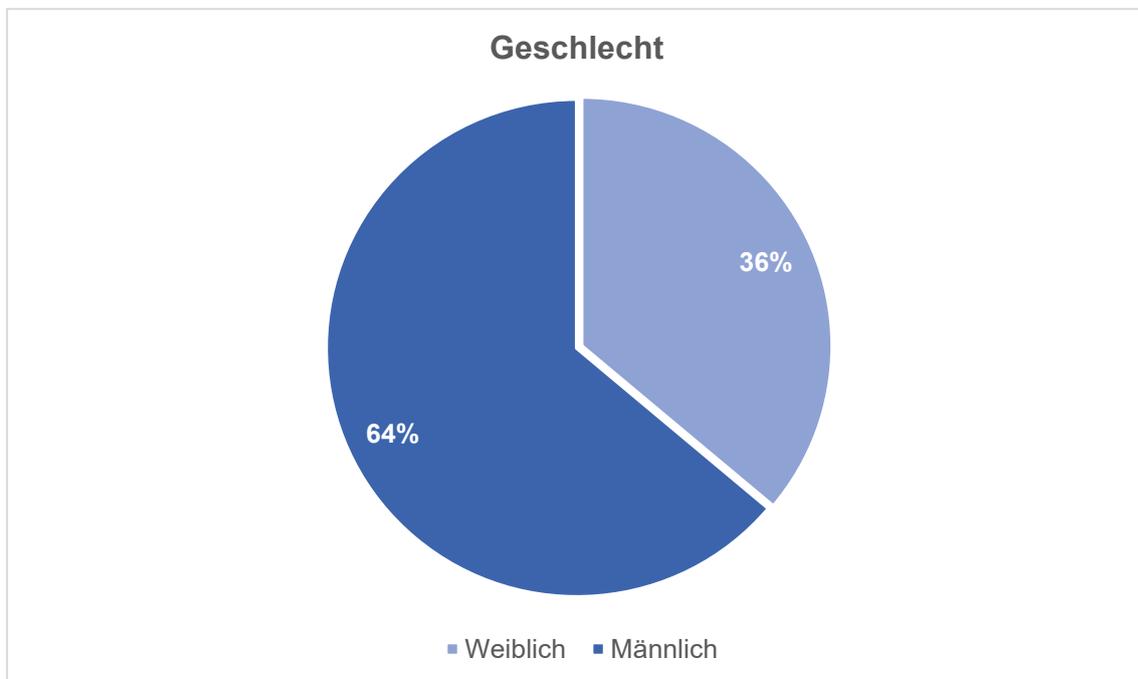
4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Alter und Anzahl der Patienten

Das Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation betrug im Median $78 \pm 11,6$ Jahre. Das Minimum lag bei 28 Jahren und das Maximum bei 95 Jahren.

4.1.2 Geschlecht

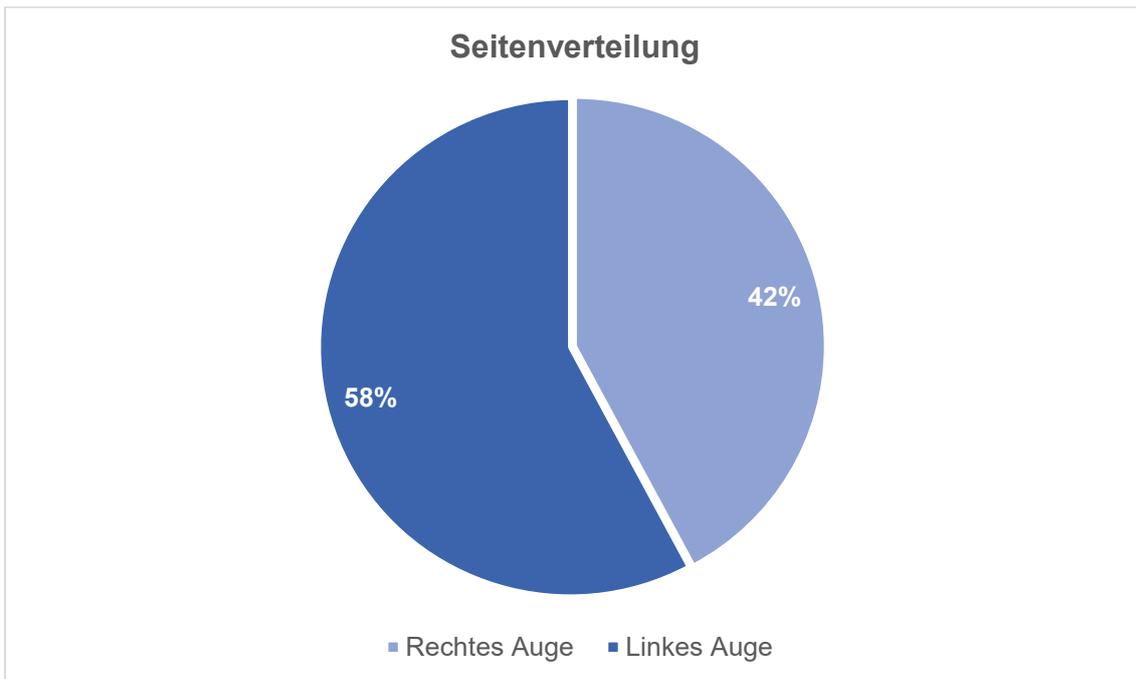
Männer (n=53) waren häufiger betroffen als Frauen (n=30). Das Verhältnis Männer zu Frauen lag in der vorliegenden Arbeit bei 1,8:1 (Diagr.1).



Diagr. 1 - Prozentuale Geschlechterverteilung der Kohorte

4.1.3 Auge

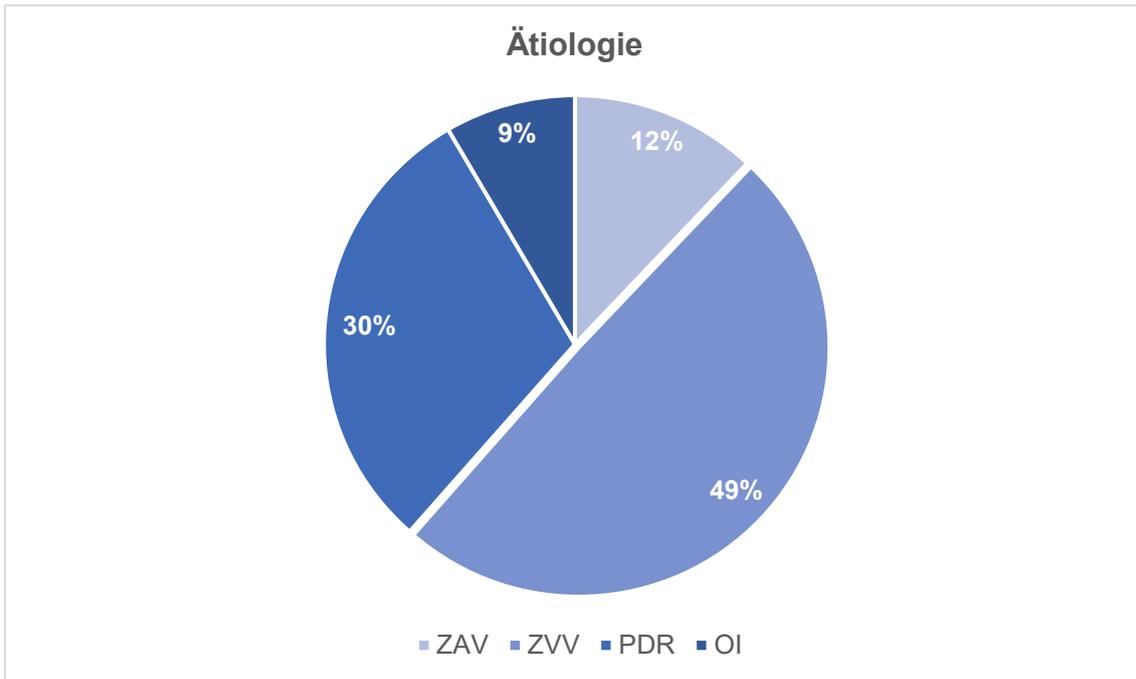
Die Seitenverteilung des behandelten Auges zeigt, dass das linke Auge (n=48) häufiger operiert wurde als das rechte Auge (n=35) (Diagr. 2).



Diagr. 2 - Seitenverteilung der operierten Augen

4.1.4 Ätiologie

Zu den häufigsten zugrundeliegenden Ätiologien zählten: ZVV (n=41), PDR (n=25), ZAV (n=10) und das OIS (n=7) (Diagr. 3).



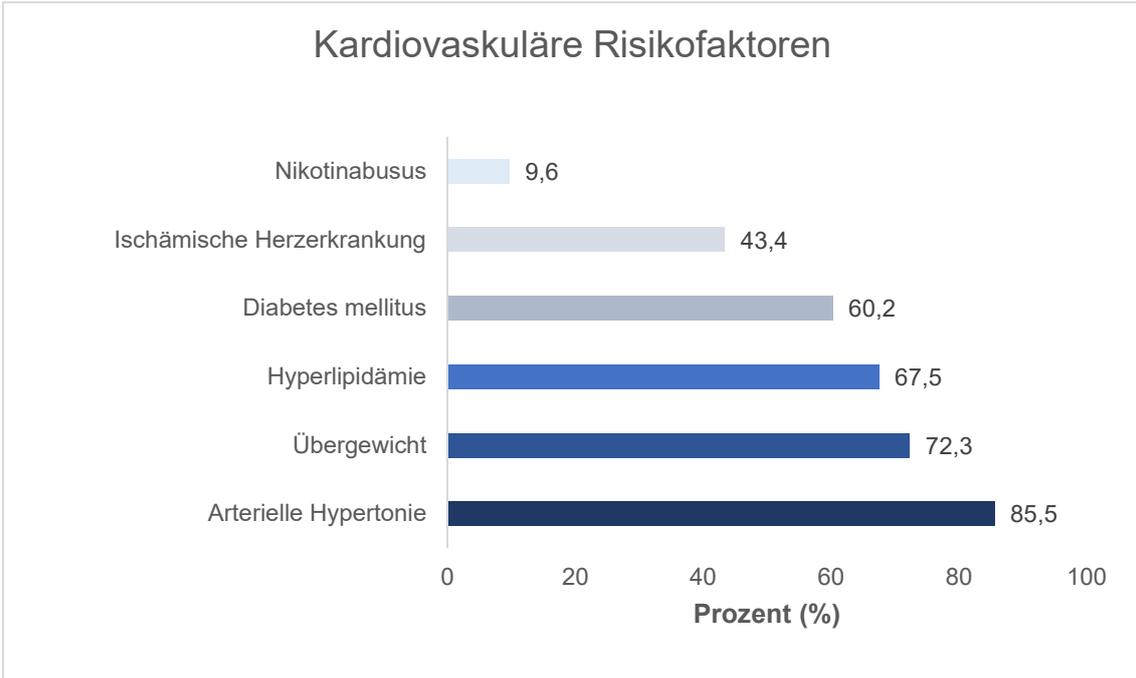
Diagr. 3 - Prozentuale Verteilung der Ätiologien

ZAV=Zentralarterienverschluss, ZVV=Zentralvenenverschluss, PDR=proliferative diabetische Retinopathie, OI=okuläres Ischämiesyndrom

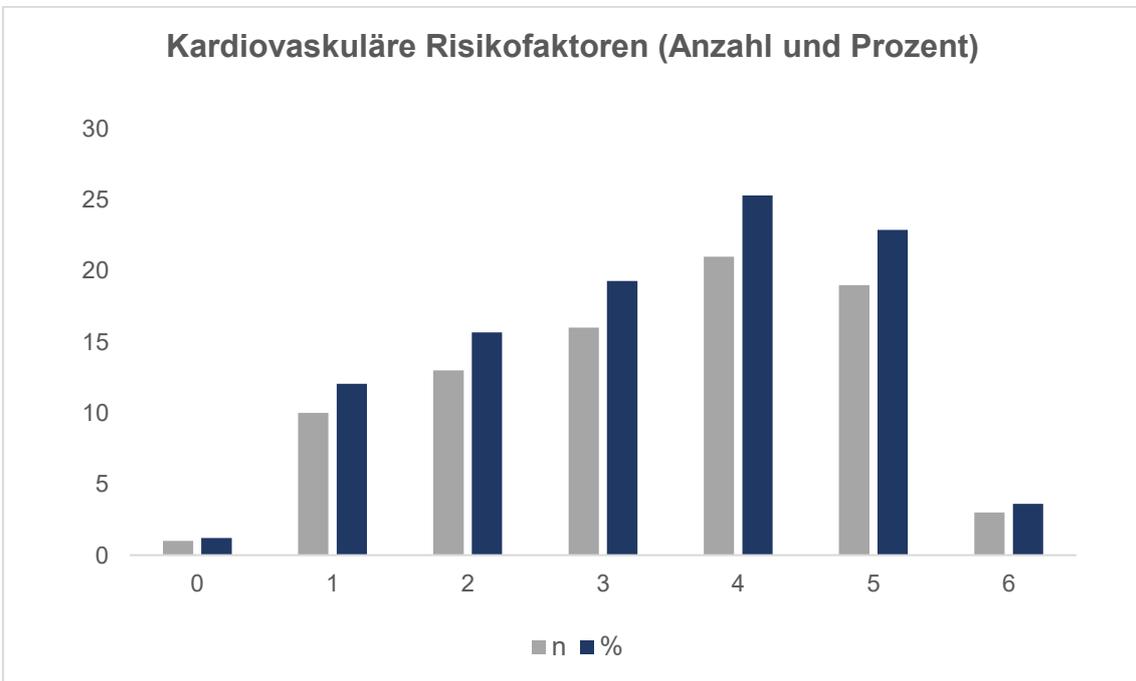
4.1.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der Auswertung des Patientenkollektivs war die arterielle Hypertonie mit 85,5 % (n=71) der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Übergewicht (n=60), Hyperlipidämie (n=56), Diabetes mellitus (n=50) und ischämische Herzerkrankung waren seltener. Ein Nikotinabusus lag bei 9,6 % (n=8) der Patienten vor (Diagr. 4).

71,1 % der Patienten hatten 3 oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren, wohingegen nur 1,2 % keine Risikofaktoren aufwiesen (Diagr. 5).



Diagr. 4 - Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

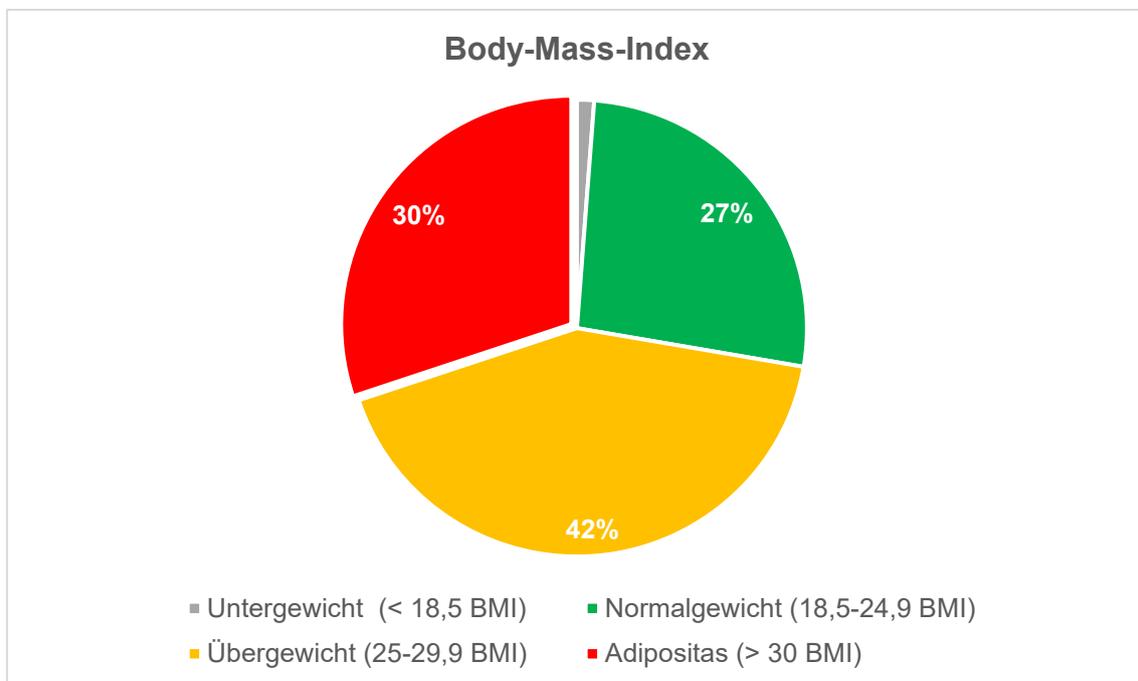


Diagr. 5 - Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren

4.1.6 Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI)

72 % (n=60) der Patienten in der Kohorte waren übergewichtig. Davon wiesen 30 % (n=25) eine Adipositas, definiert als BMI > 30, auf. Normalgewichtig mit einem BMI zwischen 18,5-24,9 waren 27 % (n=22). Ein Patient (1,2 %) lag unter 18,5 BMI, was einem Untergewicht entspricht (Diagr. 6).

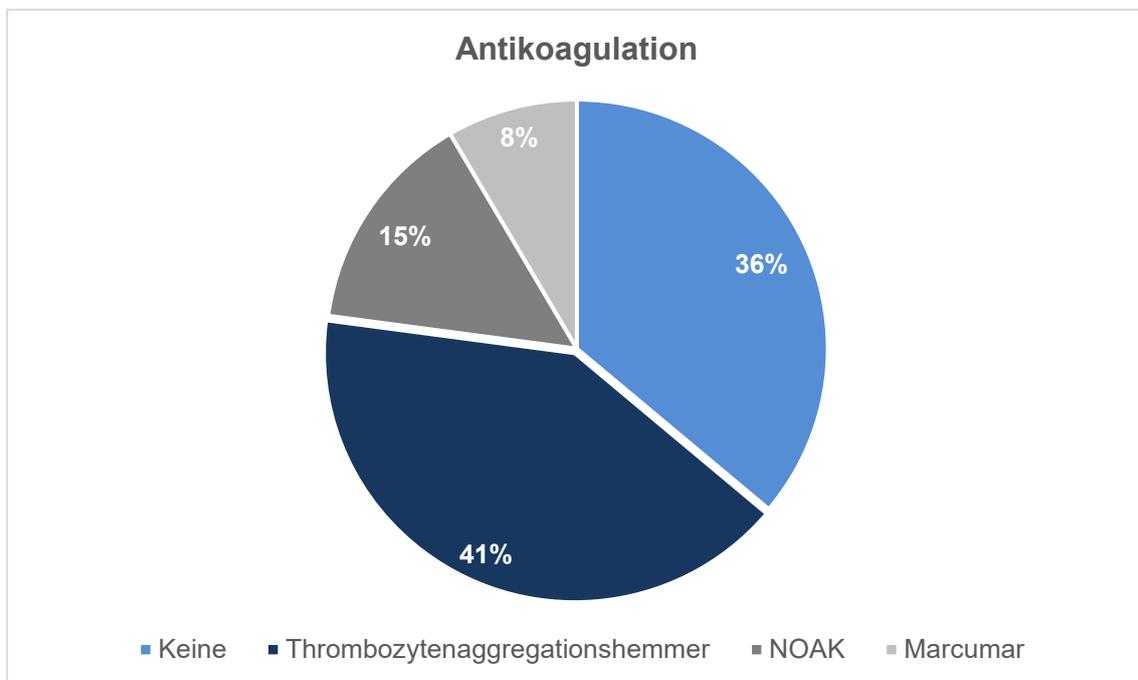
Der Mittelwert in der Gruppe von 83 Patienten lag bei $28,4 \pm 5$ BMI.



Diagr. 6 - Prozentuale Verteilung des Körpergewichts und des BMI

4.1.7 Antikoagulation

63,9 % der Patienten (n=53) waren zum Zeitpunkt der Operation systemisch antikoaguliert. 36,1 % (n=30) nahmen keine gerinnungshemmenden Medikamente ein. Die am häufigsten verwendeten Medikamente waren mit 41 % (n=34) Thrombozytenaggregationshemmer, gefolgt von neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) mit 14,5 % (n=12) und Marcumar mit 8,4 % (n=7) (Diagr. 7).



Diagr. 7 - Prozentuale Verteilung der oralen Antikoagulantien

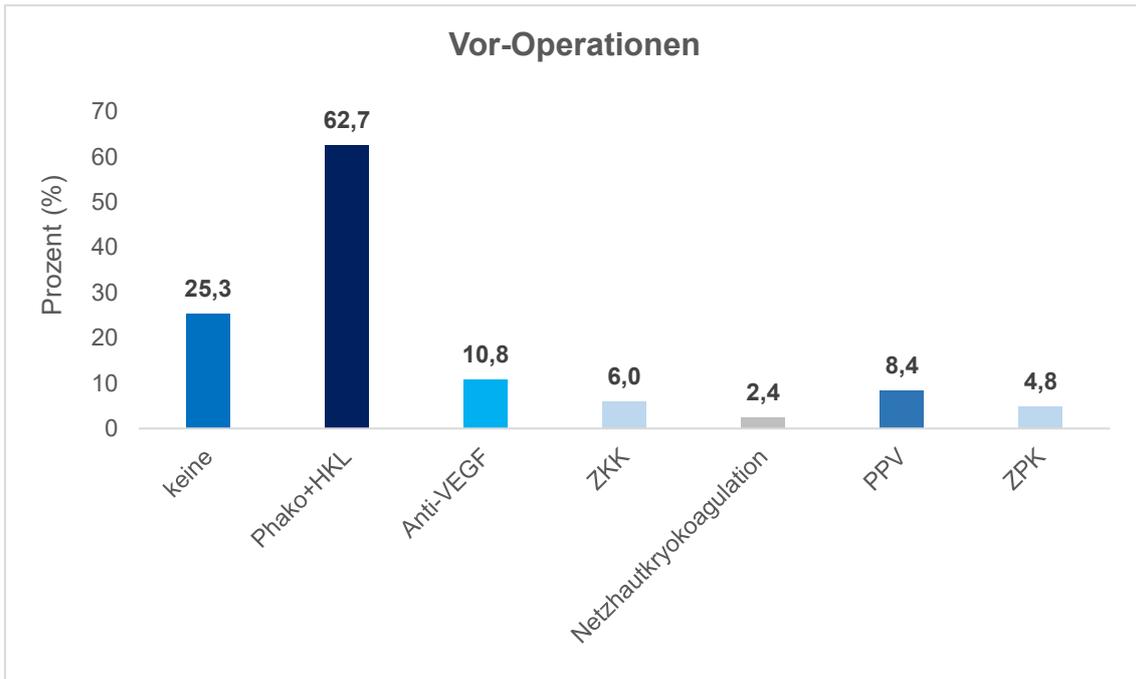
4.1.8 Panretinale Laserkoagulation

Zum Zeitpunkt der Operation wurde bei 32,5 % der Patienten (n=27) mindestens eine ambulant durchgeführte panretinale Laserkoagulation registriert. Die Anzahl lag bei $2,1 \pm 1,6$ Sitzungen. Somit war bei 67,5 % (n=56) keine Behandlung durchgeführt worden.

Von den 27 vorbehandelten Patienten war die PDR mit 51,9 % (n=14) die häufigste zugrunde liegende Erkrankung. 33,3 % (n=9) hatten einen ZVV, 7,4 % (n=2) ein OIS und 3,7 % (n=1) einen ZAV.

4.1.9 Vor-Operationen

Bei Erstvorstellung waren 62,7 % der Kohorte (n=52) bereits pseudophak. Bei 10,8 % (n=9) erfolgten in der Vergangenheit intravitreale Injektionen und in 8,4 % (n=7) eine Pars-plana-Vitrektomie bei Glaskörperblutung. Zyklodestruktive Operationen in Form von Zyklodestruktion und Zyklodestruktion wurden bei 6 % (n=5) bzw. 4,8 % (n=4) durchgeführt. Am seltensten wurde mit 2,4 % (n=2) eine Netzhautkryokoagulation durchgeführt (Diagr. 8).

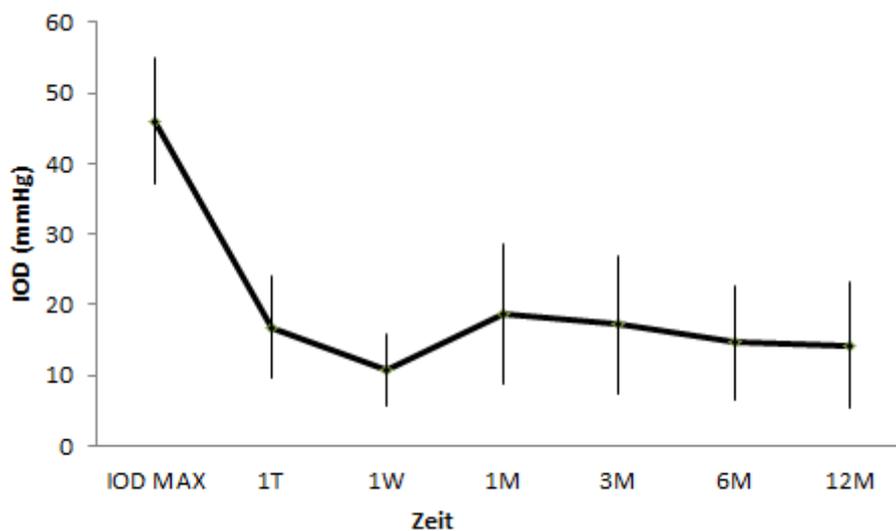


Diagr. 8 - Prozentuale Verteilung der Vor-Operationen

25,3 % (n=21) der Patienten hatte bis dato keine Operation erhalten. Eine Vor-Operation wurde bei 47 % (n=39), 2 bei 22,9 % (n=19), 3 bei 3,6 % (n=3) und 4 bei 1,2 % (n=1) durchgeführt. Die Anzahl der Vor-Operationen lag im Mittel bei $1,5 \pm 0,7$.

4.2 IOD-Verlauf

Bei den 83 ausgewerteten Patienten lag der maximale IOD präoperativ im Mittel bei $46,0 \pm 10,3$ mmHg. Am ersten postoperativen Tag sank der mittlere IOD auf $16,8 \pm 8,9$ mmHg und zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (4.-7. Tag) auf $10,7 \pm 5,2$ mmHg. Bei der ersten postoperativen Kontrolle nach 1 Monat stieg der mittlere IOD leicht an auf $18,8 \pm 9,9$ mmHg. Nach 3 Monaten lag der IOD bei $17,2 \pm 9,8$ mmHg und nach 6 Monaten bei $14,7 \pm 8,1$ mmHg. 12 Monate postoperativ lag der mittlere IOD bei $14,2 \pm 8,9$ mmHg (Diagr. 9). Die Augeninnendrucksenkung war zu jedem postoperativen Zeitpunkt im Vergleich zum präoperativen IOD signifikant ($p < 0,001$, Friedman-Test).

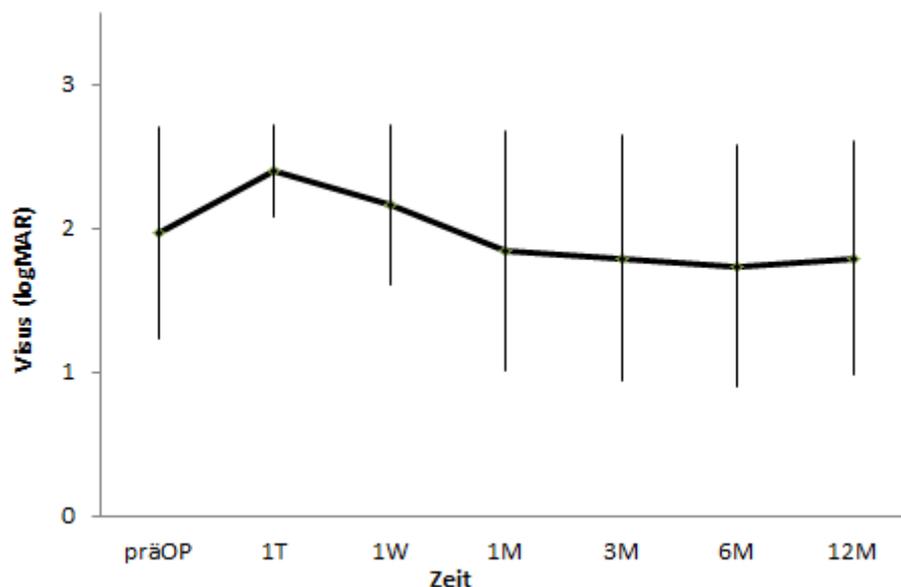


Diagr. 9 - Verlauf des Augeninnendrucks (Mittelwert und Standardabweichung)

97,6 % der Patienten ($n=81$) wiesen präoperativ einen IOD ≥ 30 mmHg auf. Nach einem Jahr erreichten 90,6 % der Patienten ($n=48$) einen IOD von ≤ 21 mmHg. 11,3 % der Patienten ($n=6$) hatten einen IOD von ≤ 5 mmHg. Davon lag bei 5,7 % ($n=3$) eine Phthisis bulbi vor. Ein IOD zwischen 6-21 mmHg konnte bei 79,2 % der Patienten ($n=42$) verzeichnet werden.

4.3 Visus-Verlauf

Die mittlere bestkorrigierte Sehleistung in der Kohorte lag präoperativ bei $2,0 \pm 0,7$ logMAR. 1 Tag postoperativ lag der mittlere Visus bei $2,4 \pm 0,3$ und am 4.-7. Tag bei $2,2 \pm 0,5$ logMAR. Nach einem Monat zeigte sich eine Sehleistung von $1,8 \pm 0,8$, nach 3 Monaten von $1,8 \pm 0,9$, nach 6 Monaten von $1,7 \pm 0,8$ und nach einem Jahr von $1,8 \pm 0,8$ logMAR. Die Veränderung zwischen präoperativ und einem Jahr postoperativ war nicht signifikant ($p > 0,05$, Friedman-Test) (Diagr. 10).



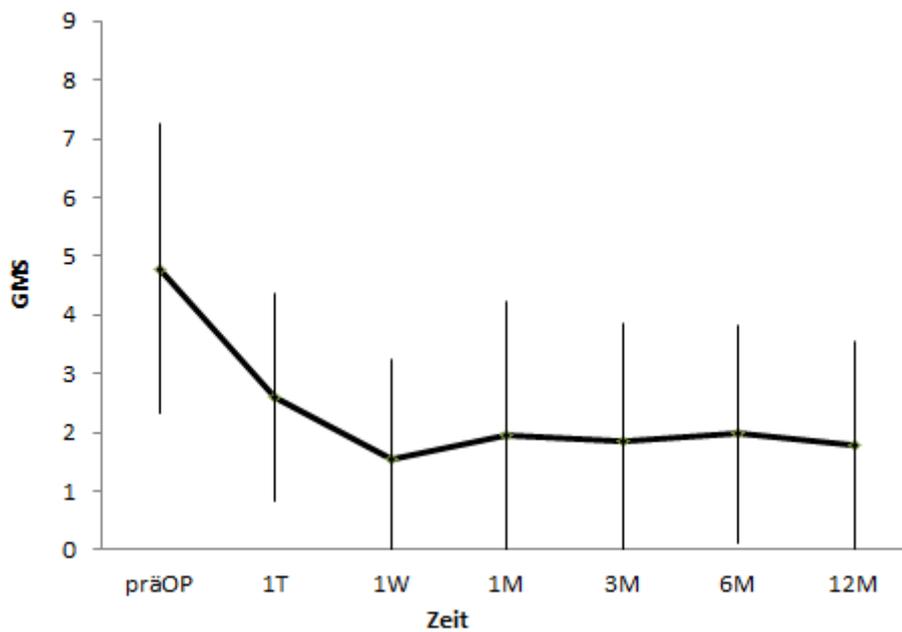
Diagr. 10 - Verlauf der bestkorrigierten Sehleistung in logMAR (Mittelwert und Standardabweichung)

Während 32,5 % der Patienten präoperativ (27/83) eine Sehleistung von mindestens 1,7 logMAR (Metervisus) aufwiesen, konnten nach einem Jahr 47,2 % der Patienten (25/53) verzeichnet werden.

Präoperativ wurden keine blinden Augen (entspricht 3,0 logMAR) eingeschlossen. 3,6 % der Augen (n=3) fielen von 2,7 auf 3,0 logMAR nach 1 Woche, 6 Monaten beziehungsweise 12 Monaten ab

4.4 Medikamente

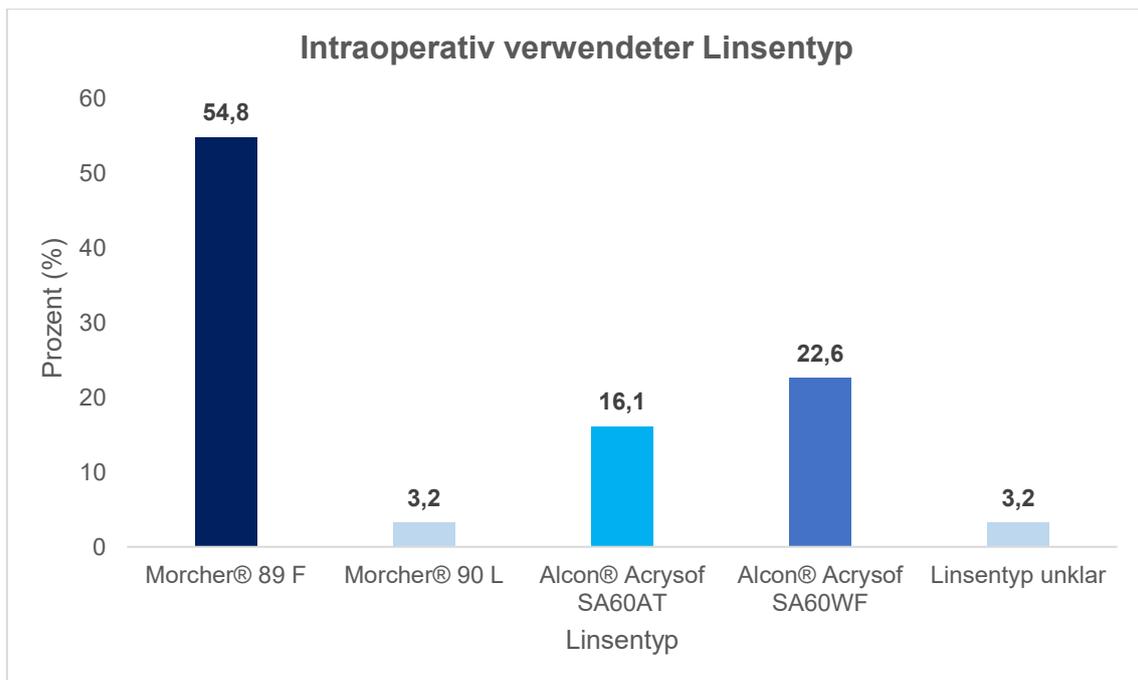
Der mittlere Glaukom-Medikations-Score (GMS) lag präoperativ bei $4,8 \pm 2,5$. Am ersten und am 4.-7. Tag postoperativ sank der Bedarf an Medikamenten auf $2,6 \pm 1,8$ beziehungsweise $1,6 \pm 1,7$ GMS. Nach einem Monat, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten lag der GMS bei $2,0 \pm 2,3$, $1,9 \pm 2,0$, $2,0 \pm 1,9$ beziehungsweise $1,8 \pm 1,8$. Die Reduktion der verwendeten Medikamente war zu jedem postoperativen Zeitpunkt im Vergleich zum präoperativen signifikant ($p < 0,001$, Friedman-Test) (Diagr. 11).



Diagr. 11 - Verlauf des Glaukom-Medikation-Scores (Mittelwert und Standardabweichung)

4.5 Linsentyp

37,3 % (n=31) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation die natürliche kristalline Linse. Während der kombinierten Operationstechnik wurde intraoperativ der Linsentyp Morcher® 89 F mit 54,8 % (n=17) am häufigsten verwendet. Die Alcon® Acrysof SA60WF wurde in 22,6 % (n=7) und die Alcon® Acrysof SA60AT in 16,1% (n=5) der Fälle implantiert. In 3,2 % (n=1) der operierten Augen wurde eine Morcher® 90 L eingesetzt. In einem weiteren Fall war der Linsentyp unklar (Diagr. 12).



Diagr. 12 - Prozentuale Verteilung des intraoperativ verwendeten Linsentyps

4.6 Schmerzen

32,5 % der Patienten (n=27) gaben präoperativ auf der visuellen Analogskala (VAS) Schmerzen mit einem Mittelwert von $6,3 \pm 1,6$ an. Postoperativ waren 96,4 % der Patienten (n=80) schmerzfrei (VAS $0,15 \pm 0,5$).

Patienten mit Schmerzen ($49,2 \pm 7,9$ mmHg) hatten einen signifikant höheren IOD als schmerzfreie Patienten ($44,5 \pm 11,1$ mmHg) ($p=0,027$, Welch-Test).

4.7 Komplikationen

Tabelle 4 gibt einen Überblick über frühe (1. Tag - 4 Wochen) und späte (> 1 Monat) postoperative Komplikationen.

	Frühe Komplikationen		Späte Komplikationen	
	n	%	n	%
Fibrinreaktion	56	67,5	0	0,0
Hyphäma	18	21,7	0	0,0
Aderhautschwellung	14	16,9	0	0,0
Erosio corneae	12	14,5	0	0,0
Netzhautablösung	1	1,2	3	5,7
Hypopyon	0	0,0	0	0,0
Phthisis bulbi	0	0,0	3	5,7

Tab. 4 - Anzahl und prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen

4.7.1 Fibrinreaktion

Zu den häufigsten frühen postoperativen Komplikationen zählte die Fibrinreaktion in der Vorderkammer mit 67,5 % (n=56) der behandelten Augen (Abb. 5, Abb. 7). Einen Monat postoperativ waren alle Augen reizfrei (Abb. 6, Abb. 8).



Abb. 5 - Erster postoperativer Tag mit Fibrin und Blut in der Vorderkammer

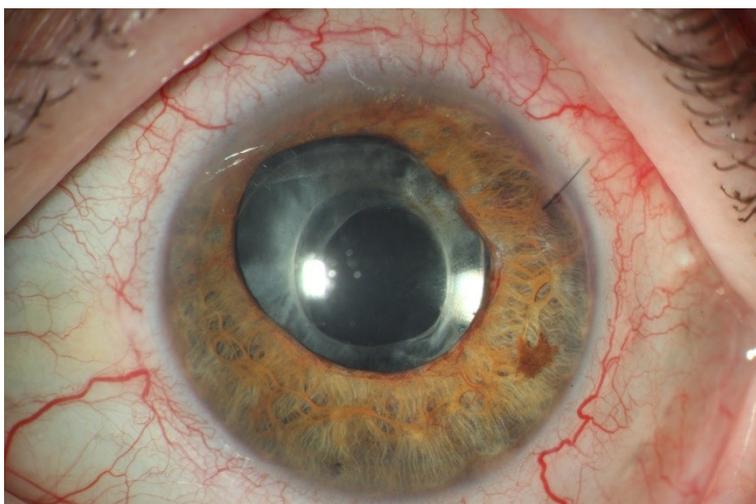


Abb. 6 – Reizfreier Befund nach 1 Monat

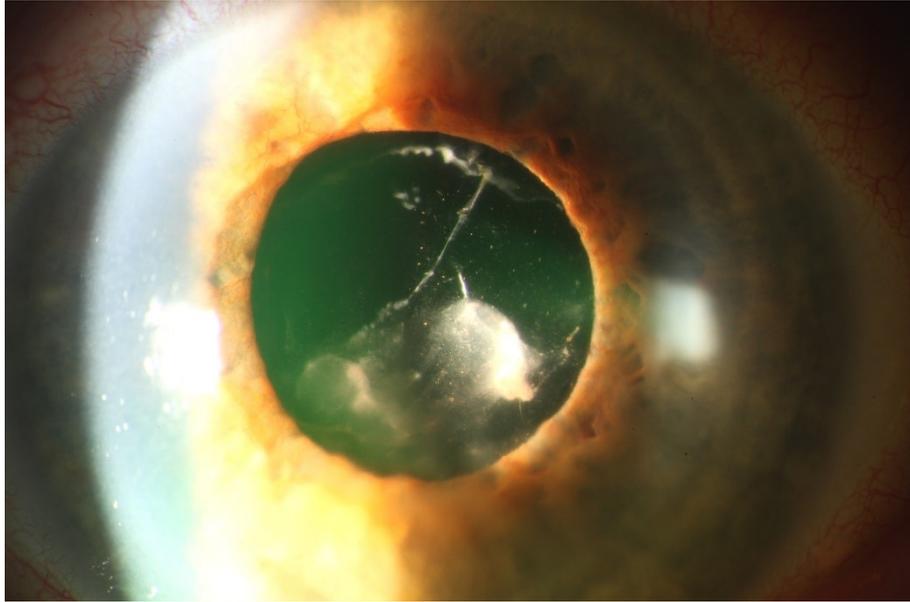


Abb. 7 - Fibrin in der Pupillarebene am ersten postoperativen Tag

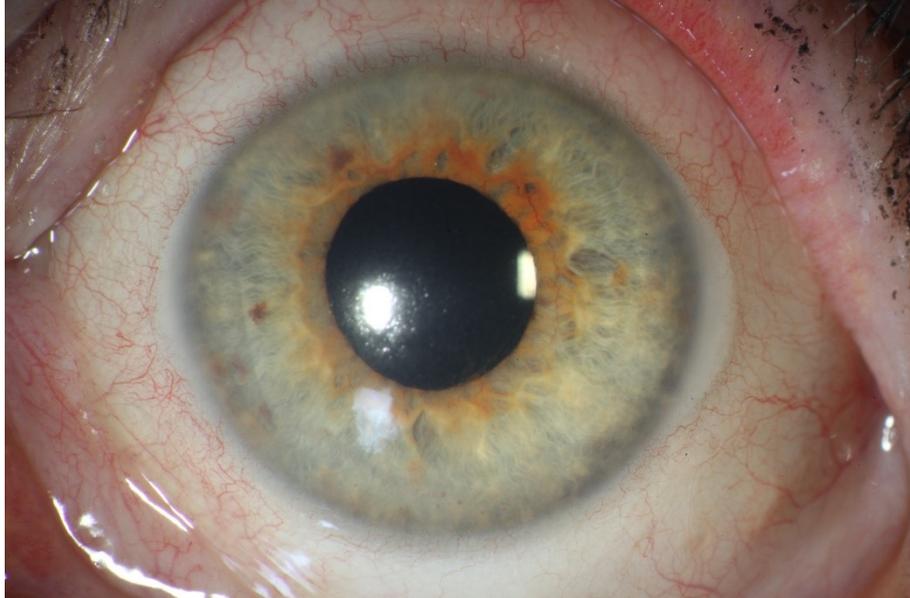


Abb. 8 - Reizfreier Befund nach 1 Monat

4.7.2 Hyphäma

Eine postoperative Vorderkammerblutung (Abb. 9) zeigte sich bei 21,7 % (n=18) der Patienten und hatte sich bei allen betroffenen Augen nach einem Monat spontan vollständig resorbiert (Abb. 10).

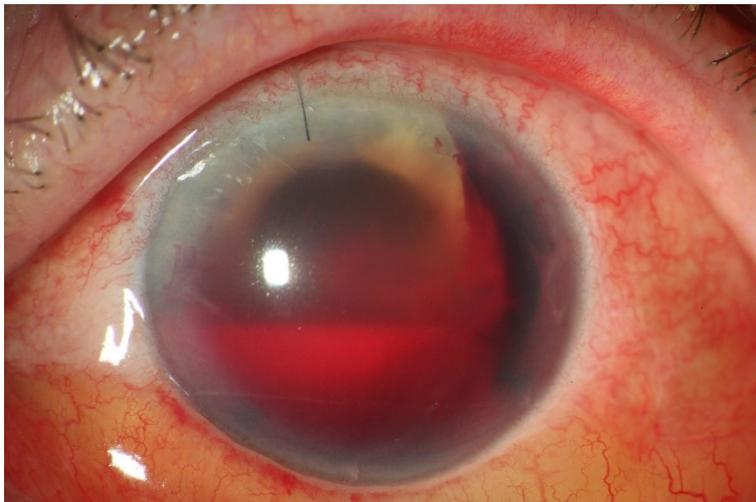


Abb. 9 – Postoperatives Hyphäma

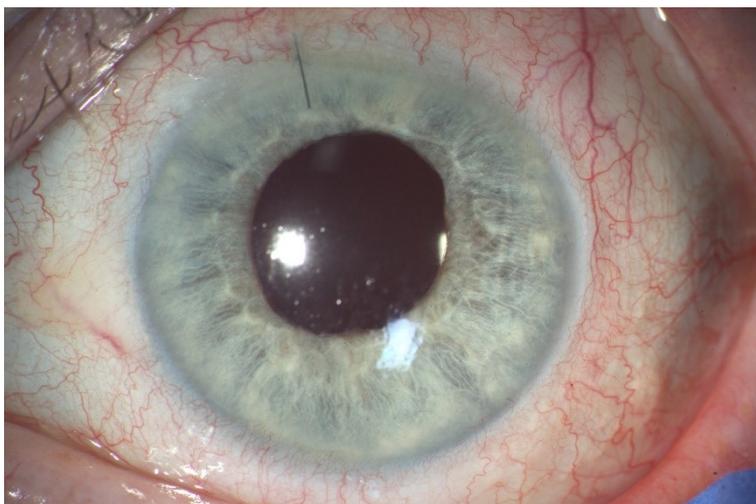


Abb. 10 - Komplettes resorbiertes Hyphäma nach 1 Monat

4.7.3 Aderhautschwellung

Eine Aderhautschwellung lag innerhalb der ersten 4 Wochen bei 16,9 % (n=14) der Augen vor. Eine vollständige spontane Resorption bei der ersten postoperativen Verlaufskontrolle nach 4 Wochen konnte bei allen behandelten Patienten verzeichnet werden.

4.7.4 Erosio corneae

Eine weitere früh-postoperative Komplikation war Erosio corneae (Abb. 11), welche bei 14,5 % (n=12) der Augen registriert wurde und sich bei allen betroffenen Augen nach 4 Wochen komplett zurückgebildet hatte.

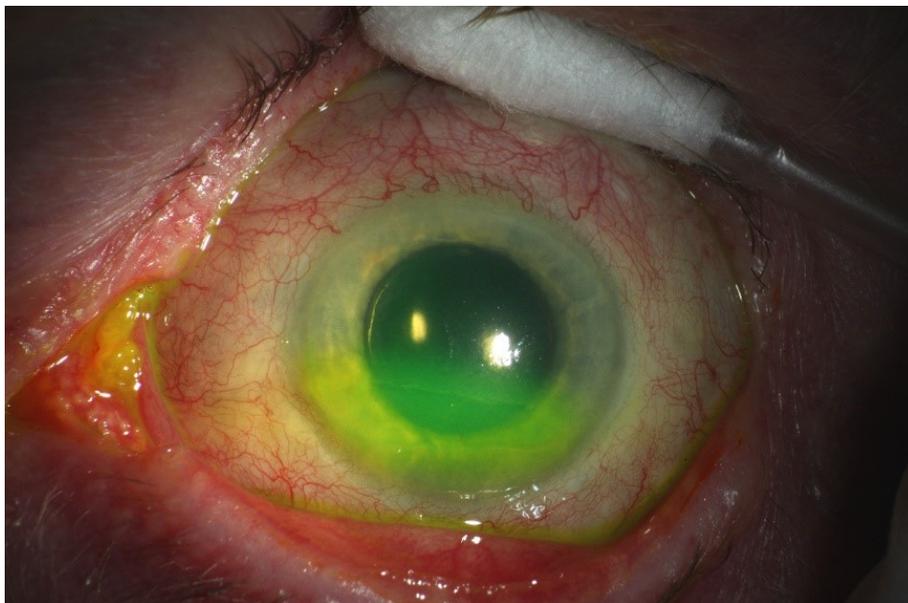


Abb. 11 - Postoperative Erosio corneae mit Fluoreszein angefärbt

4.7.5 Netzhautablösung

Bei einem von 83 (1,2 %) Patienten kam es innerhalb von 4 Wochen zu einer Netzhautablösung. Im spät-postoperativen Verlauf wiesen 3 (5,7 %) weitere Patienten eine Netzhautablösung auf. Insgesamt trat eine Netzhautablösung postoperativ bei 6,9 % der operierten Augen auf.

4.7.6 Endophthalmitis

Keiner der behandelten Patienten zeigte postoperativ eine bakterielle intraokulare Infektion.

4.7.7 Phthisis bulbi

Eine Phthisis bulbi, definiert als IOD \leq 5 mmHg bei einem geschrumpften Auge mit schlechterem Sehvermögen als Handbewegungen mit oder ohne Schmerzen und atrophen und desorganisierten intraokularen Strukturen [112], zeigte sich bei 5,7 % (n=3) der operierten Patienten im späten post-operativen Verlauf nach 6 Monaten (n=2) beziehungsweise 12 Monaten (n=1) (Abb. 12, Abb. 13).

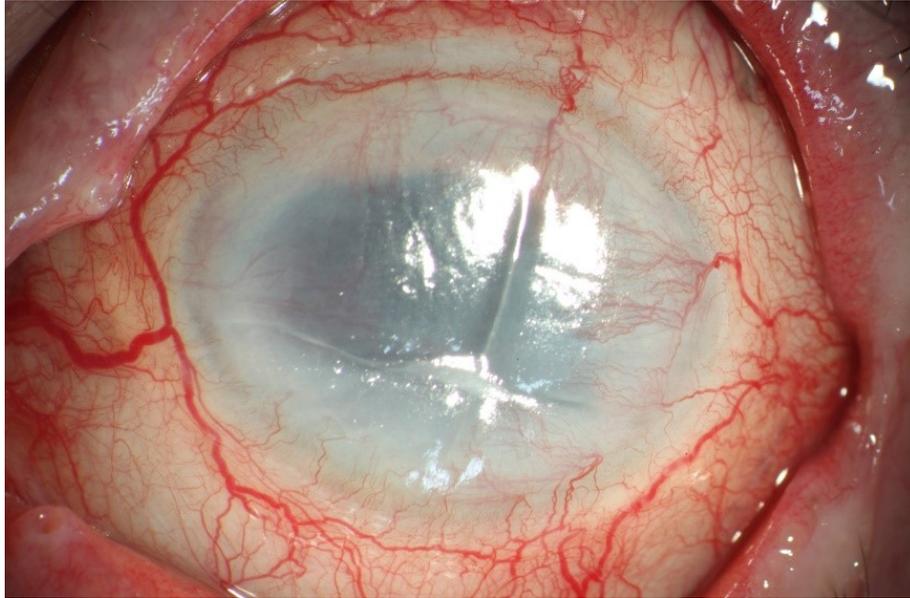


Abb. 12 - Phthisis bulbi 12 Monate postoperativ

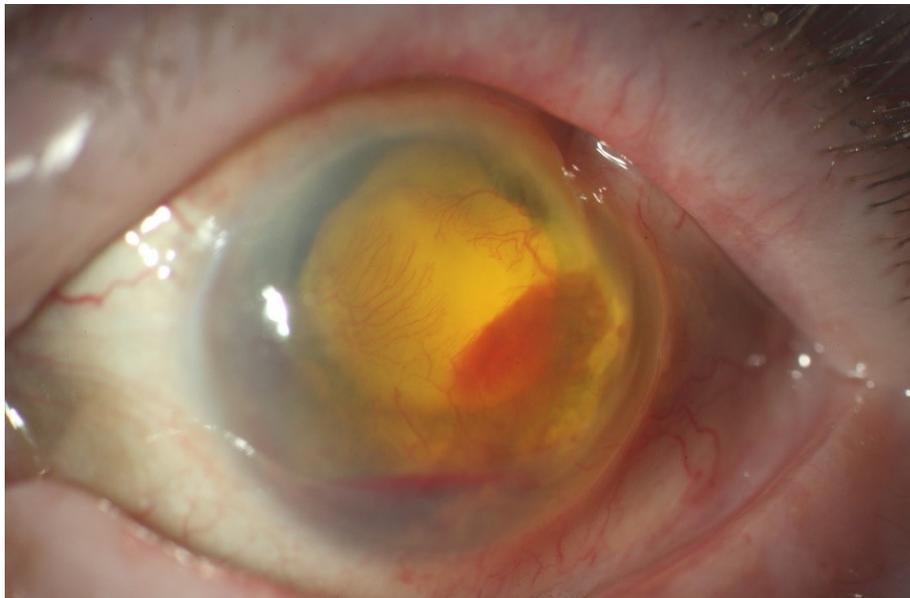
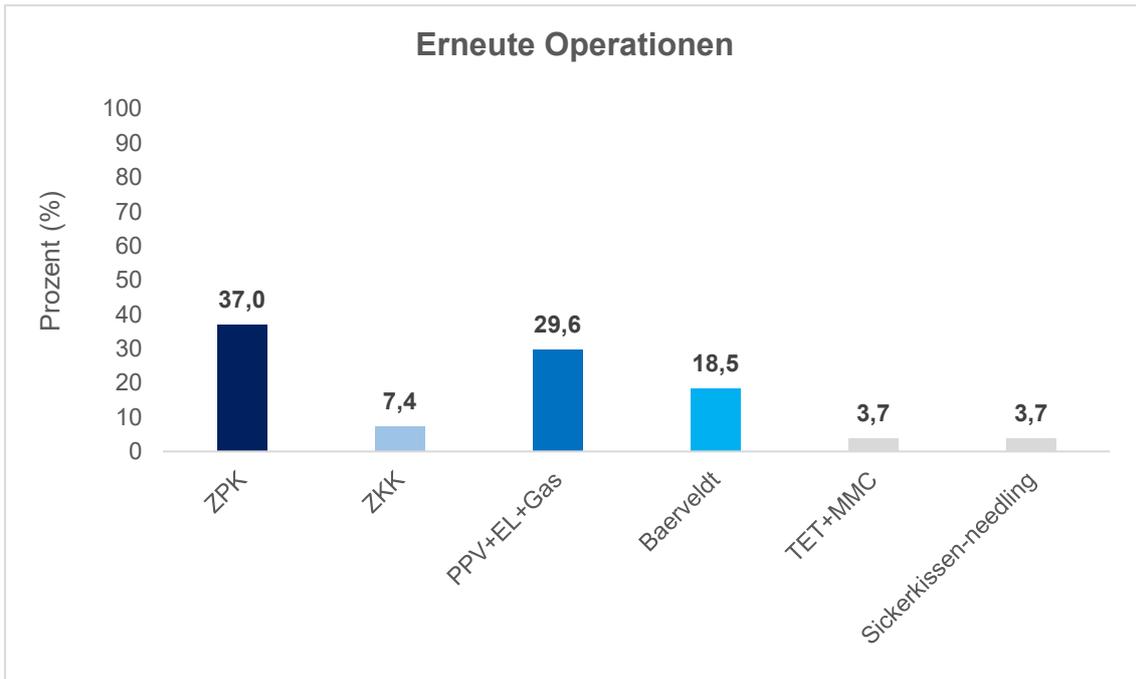


Abb. 13 - Phthisis bulbi 12 Monate postoperativ

4.8 Zusätzliche Operationen

Bei 49,1 % (n=26) aller operierten Auge war innerhalb der des Nachbeobachtungszeitraumes von einem Jahr kein weiterer chirurgischer Eingriff erforderlich. Bei 50,9 % aller operierten Augen (n=27) erfolgte ein weiterer operativer Eingriff. Mit 44,4 % (n=12) wurde am häufigsten eine zyklodestruktive Operation (ZPK) durchgeführt. Bei erneuter Glaskörperblutung erfolgte in 29,6 % (n=8) der Augen eine erneute Vitrektomie mit panretinaler Endolaserkoagulation (EL). 18,5 % (n=5) der Augen, die trotz Zyklodestruktion eine erneute Tensiodekompensation (unter maximaler Lokalthherapie oder systemischer augeninnendrucksenkenden Therapie >30 mmHg) und mindestens eine Sehschärfe im Metervisusbereich („ambulatory vision“ $\geq 1,7$ logMAR [103]) hatten, erhielten eine Baerveldt-Glaukom-Drainage-Implantation. Bei 3,7 % (n=1) der Patienten wurde eine Trabekulektomie mit Mitomycin C durchgeführt. Bei diesem Patienten war aufgrund einer Vernarbung der Trabekulektomie im Verlauf ein Sickerkissen-Needling notwendig (Diagr. 13).



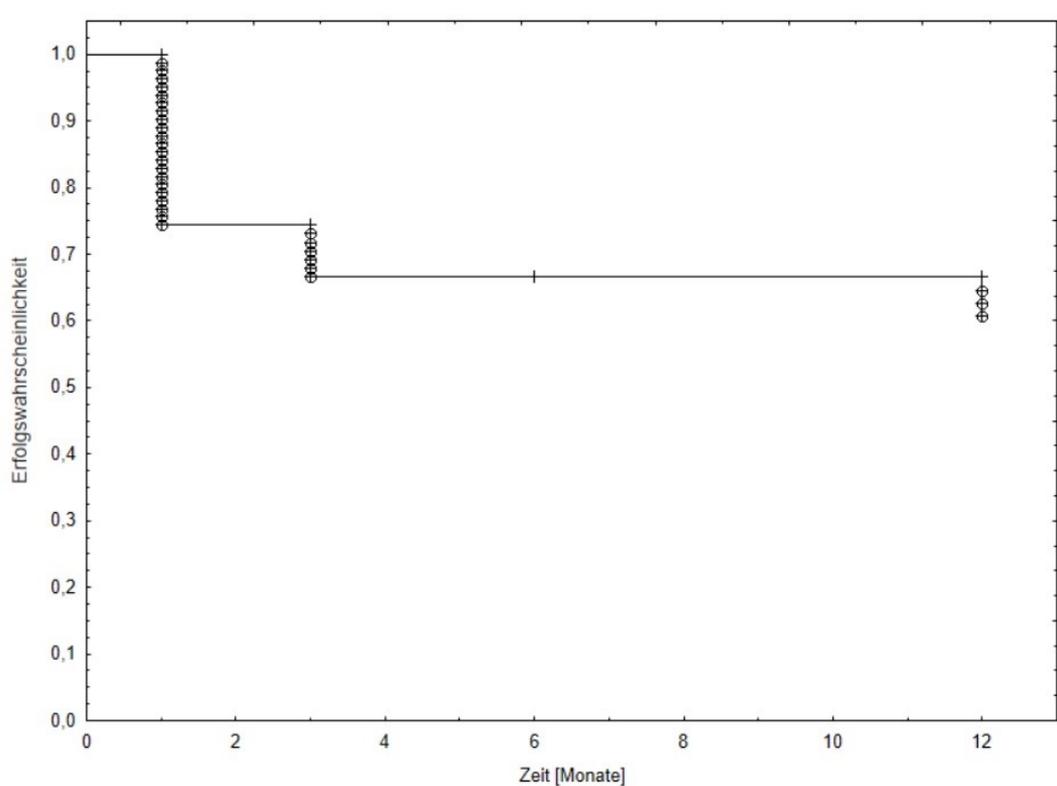
Diagr. 13 - Prozentuale Verteilung der Re-Operationen

Im Mittel erhielten die 27 Augen nach $2,6 \pm 2,6$ Monaten die erste Re-Operation und nach 12 Monaten Beobachtungszeit diese Patienten $1,8 \pm 1,7$ Re-Operationen.

4.9 Erfolg

Der Erfolg wurde als IOD ≤ 21 mmHg oder IOD-Reduktion ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert, mit oder ohne Glaukom-Medikation und ohne Sehverlust definiert [113].

Nach einem Monat erfüllten 74,4 %, nach 3 und 6 Monaten 66,6 % das definierte Erfolgskriterium. 12 Monate postoperativ lag die Erfolgswahrscheinlichkeit bei 64,6 % (Diagr. 14).



Diagr. 9 - Kaplan-Meier-Kurve der Erfolgswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten

4.10 Lost to follow-up

In die vorliegende Studie wurden 83 Augen von 83 Patienten eingeschlossen. Davon erreichten 100 % Patienten das Follow-up am ersten postoperativen Tag und das Follow-up am 4.-7. Tag.

Nach einem Monat erreichten 97,6 % (n=81), nach 3 Monaten 85,5% (n=71), nach 6 Monaten 74,7 % (n=62) und 63,9 % (n=53) nach einem Jahr das Follow-up. Von den 30 Patienten, die nach einem Jahr nicht mehr zur Follow-up Visite kamen, waren 7 Patienten verstorben.

5 Diskussion

Bis 1871 war das Neovaskularisationsglaukom (NVG) als „glaucoma haemorrhagicum et apoplecticum“ bekannt und als Folge einer retinalen Ischämie gefürchtet, da diese Erkrankung aufgrund einer „heftigen Ziliarneuralgie“ schnell zu einer Enukleation führte [114]. Im Jahr 1963 stellten Weiss et al. mithilfe verbesserter Untersuchungstechnik fest, dass die neu entstandenen Neovaskularisationen und fibrovaskulären Membranen der Iris und des Kammerwinkels lange vor dem Einsetzen des dekompensierten NVG beobachtet werden konnten [115], was auf ein Zeitfenster hinwies, in dem eine erfolgversprechende Behandlung eingeleitet werden könnte mit dem Ziel, die sonst regelmäßig einsetzende schmerzhaft Erblindung zu verhindern. Heutzutage ermöglichen eine verbesserte Geräte-Diagnostik, wie beispielsweise die Fluoreszeinangiographie, und Interventionen, wie die panretinale Laserkoagulation, intravitreale Medikamenteneingabe oder pars-plana-Vitrektomie nicht nur die Früherkennung von Neovaskularisationen, sondern auch die Behandlung der zugrunde liegenden Pathologie. Diese Interventionen müssen jedoch zügig durchgeführt werden, da das NVG weiterhin eine rasche Progredienz und eine schlechte Prognose sowohl für das Auge als auch für den Patienten aufweist [7].

Die retinale Ischämie ist die Hauptursache für das NVG [1, 116]. Dementsprechend ist die PRP die Standardtherapie zur Senkung des Sauerstoffbedarfs des hinteren Pols und zur Reduktion von Ischämie-bedingter Produktion von proangiogenen Wachstumsfaktoren, während die Vitrektomie zur Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Glaskörperraum durchgeführt wird [74, 75, 116, 117]. Den Stellenwert einer kombinierten Behandlung untersuchte Ehlers et al. mit einer Studie, in der eine NVG-Gruppe mit PRP und Bevacizumab behandelt wurde, während die NVG-Kontrollgruppe nur eine Behandlung mit PRP erhielt. Der IOD fiel in der PRP/Bevacizumab-Gruppe schneller und signifikanter ab als in der PRP-Gruppe. Der IOD betrug vor der Behandlung im

Mittel 32,8 mmHg in der PRP/Bevacizumab-Gruppe und 28,5 mmHg in der PRP-Gruppe. In unserer Studie lag der präoperative mittlere IOD bei 46,0 mmHg. Eine notfallmäßige chirurgische Intervention war in den meisten Fällen notwendig, um eine rasche IOD-Senkung zu erreichen [118].

Wir führten eine Linsenextraktion, eine Pars-plana-Vitrektomie und eine endoskopische PRP durch, da bei phaken Augen die altersbedingte Linsentrübung meist schon präoperativ erheblich war und der endoskopische Laser durch den Pars-plana-Ansatz eine nahezu konfluente 360°-Laserbehandlung der Retina bis zur Ora serrata ermöglicht. Aus klinischer Erfahrung vermuten wir, dass selbst relativ kleine Bereiche unbehandelter ischämischer Netzhaut für das weitere Fortschreiten des NVG mit erhöhtem Augeninnendruck (IOD) ursächlich sein können. Deshalb haben wir darauf geachtet, die 360° PRP möglichst vollständig durchzuführen. Eine tatsächlich vollständige PRP ist unter Standardbedingungen an der Spaltlampe oft nicht möglich und könnte zu einer Verzögerung einer suffizienten Therapie des NVG führen. Diese Beobachtung wurde von L.-H. Chuang et al. bestätigt. Untersucht wurden 83 Augen von 83 Patienten mit NVG mit Glaskörperblutung nach ischämischem ZVV. Eine Gruppe wurde mit einer Vitrektomie und panretinaler Photokoagulation versorgt. Die Kontrollgruppe erhielt keine Vitrektomie, sondern eine ambulante panretinale Laserkoagulation. Alle Patienten in der Vitrektomie-Gruppe wurden in 4 Quadranten panretinal gelasert, wohingegen die nicht-Vitrektomie-Gruppe aufgrund von reduziertem Einblick lediglich in 0,48 Quadranten behandelt werden konnten. Die Studienergebnisse zeigten, dass die Vitrektomie-Gruppe im Vergleich zu der nicht-Vitrektomie-Gruppe am Ende der Nachuntersuchung einen besseren best-korrigierten Visus hatte und seltener ein NVG (14,3 % versus 37 % (p=0,025)) entwickelte [12].

Hua et al. untersuchten die PRP-Compliance von Diabetikern mit proliferativer diabetischer Retinopathie. Von den eingeschlossenen 262 Patienten erhielten lediglich 143 Patienten (54,6 %) eine vollständige ambulante panretinale Laserkoagulation. Von den übrigen 119 Diabetikern wurden 73 (27,9 %) überhaupt nicht behandelt und 46 (17,6 %) unvollständig panretinal

laserkoaguliert. Als Gründe für die hohe Non-Compliance-Rate wurden fehlendes Wissen des Patienten, fehlende Transportmöglichkeiten, Angst vor der Laserbehandlung und sozioökonomische Barrieren genannt [119]. Diese Studie bestätigt unsere klinischen Erfahrungen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, haben NVG-Patienten häufig mehrere kardiovaskuläre Vorerkrankungen und sind im Median 78 Jahre alt. Zahlreiche Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte führen zu einer Zusatzbelastung, welche zu einer hohen Non-Compliance-Rate führen kann. In unserer Studie lag die lost-to-follow up-Rate bei 36,1 %.

Im gesunden Auge bilden der Glaskörper und das Iris-Linsen-Diaphragma eine relative Diffusionsbarriere, die einen höheren Sauerstoffpartialdruck in der Vorderkammer im Vergleich zum Glaskörper und hinterem Pol aufrechterhält. Gleichzeitig wird die Diffusion pro-angiogener Mediatoren zwischen hinteren und vorderem Augenabschnitt durch den Glaskörper und das Iris-Linsen-Diaphragma reduziert. Die Wiederherstellung einer relativen Diffusionsbarriere nach Vitrektomie [74] ist vorteilhaft und verringert das Auftreten von NVI [120]. Mit einer Silikonölotamponade kann eine Barriere erreicht werden [121], die das Auftreten eines neovaskulären Glaukoms verringert [121, 122]. Nach diesem Konzept behandelten Bartz-Schmidt et al. 32 NVG-Patienten mit Pars-plana-Vitrektomie, Photokoagulation des Netzhaut- und Ziliarkörpers sowie Silikonölotamponade, da die Augen aphak blieben [77]. Dieser Ansatz kontrollierte den IOD bei 72 % der Patienten für mindestens ein Jahr. In unserer Studie waren alle Augen am Ende der Operation pseudophak, sodass auch ohne Silikonölotamponade eine Diffusionsbarriere zwischen Vorderkammer und Glaskörperraum hergestellt wurde. Wir beobachteten im Vergleich zu Bartz-Schmidt et al. eine IOD-Kontrolle bei 79,2 % der behandelten Patienten [77]. Unsere Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass NVG auch ohne Silikonölotamponade effektiv behandelt werden kann.

In Zusammenschau der zahlreichen Studien zur Vitrektomie und der retinalen Sauerstoffversorgung ist die Vitrektomie und panretinale Laserkoagulation ein essenzieller Bestandteil der Behandlung von retinalen Ischämien.

Unsere Erfolgsrate von 65 %, definiert als IOD < 22 mmHg, mit oder ohne Glaukom-Medikation und ohne Visusverlust nach einjähriger Nachbeobachtungszeit ist vergleichbar mit den Erfolgsraten, die für Glaukom-Drainage-Implantate angegeben wurden und zwischen 62 % und 66,7 % liegen [11, 97, 98, 123]. Lediglich eine Studie mit 38 Augen, die mit einem Glaukom-Drainage-Implantat behandelt wurden, berichtete über eine Erfolgsrate von 73 % und im Gegensatz zu der Mehrheit aller anderen Studien [11, 97, 98, 123] als einzige Studie über auffällig wenige postoperative Komplikationen [5]. Der Vergleich zeigt, dass unserer Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Studien mindestens genauso effektiv ist.

Zu den häufigsten frühen (4 Wochen) postoperativen Komplikationen in unserer Studie zählten Fibrinreaktion in der Vorderkammer n=56 (67,5 %), Hyphäma n=18 (21,7 %), Aderhautschwellung n=14 (16,9 %) und Erosio corneae n=12 (14,5 %). Die Entzündung war bei allen Augen vorübergehend und zu jedem Zeitpunkt schmerzlos. Eine Netzhautablösung trat bei insgesamt 4 Patienten (6,9 %) auf. 3 von diesen Patienten (5,7 %) entwickelten eine Phthisis bulbi. Im Falle von Ahmed- und Molteno-Drainage-Implantaten lag die Rate an Phthisis bulbi mit 7,9 % beziehungsweise 14,8 % höher als in unserer Studie [98]. In anderen Studien mit Pars-plana-Vitrektomie lag die Anzahl von postoperativem Entzündungsreiz, Hyphäma, Aderhautschwellungen und Netzhautablösungen auf einem ähnlichen Niveau [124–126]. Auch Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie haben ein erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung nach Vitrektomie, die bis zu 9 % betragen kann [127]. Als Ursache ist die proliferative Vitreoretinopathie (PVR) zu sehen, welche durch eine exzessive Wundheilung charakterisiert ist. Bei der Entstehung von kontraktile Membranen spielen Gliazellen, Makrophagen, Lymphozyten und vor allem RPE-Zellen eine wesentliche Rolle. Diese Membranen können zu einer Netzhautablösung nach Vitrektomie führen [128]. Waterhouse et al. beschrieben mit 41 % ebenfalls eine hohe Rate an proliferativer Vitreoretinopathie und Netzhautablösung bei Patienten, die aufgrund eines fortgeschrittenen Glaukoms ein Molteno-Implantat bekamen. Die Autoren gehen davon aus, dass eine chronische intraokulare

Entzündungsreaktion die Entstehung einer PVR-Reaktion begünstigte [129]. In unserer Studie entstand bei 6,9 % der behandelten Augen eine Netzhautablösung. Die Auswertung der Operationsberichte der betroffenen Augen ergab, dass intraoperativ bei multiplen retinalen Foramina eine ausgedehnte Laserkoagulation notwendig war. Die postoperative zumeist ausgeprägte intraokulare inflammatorische Reaktion bedingt durch die ausgedehnte retinale Laserkoagulation in Verbindung mit Zyklphotokoagulation könnte das Auftreten einer PVR-Reaktion begünstigt haben und somit die Ursache einiger in unserer Studie beobachteter Netzhautablösungen sein. Es bleibt zu diskutieren, ob deshalb in solchen Fällen zukünftig eher präventiv eine Silikonölandotamponade anstelle einer Gastamponade verwendet werden sollte, um das Auftreten einer fortgeschrittenen PVR-Ablatio zu vermeiden. Weitere prospektive Studien wären sinnvoll, um diese Frage zu beantworten.

Eine weitere schwere Komplikation in der chirurgischen Behandlung des NVG ist ein Sehverlust, der in einigen Studien zwischen 20 und 31,3 % der operierten Augen lag [77, 124, 125]. Im Gegensatz dazu, lag die Erblindungsrate in unserer Studie bei 3,6 %.

Der in dieser Studie vorgestellte integrative chirurgische Ansatz vermeidet für Glaukom-Drainage-Implantate typische Komplikationen (z.B. Schlauchexposition oder -Retraktion, Endothelkontakt, Obstruktion), die bei Patienten mit NVG über einen Zeitraum von fünf Jahren zwischen 13 % und 26 % liegen können [5, 11, 97, 98, 123].

Unser Ansatz ermöglicht sowohl die Behandlung der Netzhaut als auch des Glaukoms in einer einzigen chirurgischen Sitzung und reduziert die Belastung für den Patienten und das Gesundheitssystem, indem die postoperative Versorgung und Nachsorge vereinfacht werden.

Es ist erwähnenswert, dass eine Senkung des IOD auch ohne eine Zyklodestruktion erreicht werden kann, indem nur eine Pars-plana-Vitrektomie, eine Lentektomie mit einer konservierten Vorderkapsel und eine panretinale

Photokoagulation durchgeführt werden. Es wurden jedoch nur 13 Augen eingeschlossen und der mittlere präoperative IOD von 29 mmHg war niedriger als in unserer Studie [76]. Im Gegensatz dazu war die Behandlung mit Anti-VEGF-Wirkstoffen als Primärtherapie unzureichend, musste häufig mit panretinaler Laserkoagulation, zyklodestruktiven Eingriffen oder Vitrektomie kombiniert werden [14, 15] und wies Versagensraten bis zu 88 % [14] auf. Zahlreiche Studien zeigten, dass die Anti-VEGF-Therapie zu einer Regression der Rubeosis iridis und zu einer IOD-Senkung führt, allerdings ist dieser Effekt vorübergehend. Daher erscheint die Anti-VEGF-Therapie als Adjuvans zu den vorher beschriebenen Operationstechniken sinnvoll [15, 118, 130, 131]. Der Stellenwert dieser Therapie liegt somit in ihrer adjuvanten kurzfristigen Wirkung und kann mit anderen Behandlungsstrategien kombiniert werden [14].

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte eine Pars-plana-Vitrektomie, endoskopische panretinale Photokoagulation und Endozyklophotokoagulation (ECP) ebenfalls eine Drucksenkung und schien wirksamer zu sein im Vergleich zu der Behandlung der Kontrollgruppe bestehend aus alleiniger panretinaler Photokoagulation, intravitrealer Bevacizumab-Eingabe, Pars-plana-Vitrektomie oder einer Kombination aus diesen Methoden, aber ohne ECP. In dieser Studie kam es jedoch in 7,4 % der Fälle zu einer Phthisis bulbi. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde eine 360°-ECP durchgeführt, die zu der höheren Rate von Phthisis bulbi geführt haben könnte [78].

In Übereinstimmung mit anderen Studien [77, 78, 124, 125] war es wenig überraschend, dass die Sehfunktion auch in unserer Studie, aufgrund der zugrunde liegenden Grunderkrankung und retinalen Ischämie, im Falle der meisten Augenschlecht war. Allerdings kam es in unserer Studie nur in 3,6 % der behandelten Augen zu einem Sehverlust (von 2,7 logMAR auf 3,0 logMAR) im Vergleich zu 20 – 31,3 % in anderen Studien [77, 124, 125].

Die beobachtete hohe Sterblichkeitsrate in unserer Kohorte ist ein Hinweis darauf, dass eine sinnvolle Behandlungsstrategie für NVG im Idealfall möglichst

wenige chirurgische Eingriffe und Krankenhausbesuche beinhalten sollte, weil es sich um ein überwiegend multi-morbides Patientenkollektiv handelt. Die ambulante Behandlung der retinalen Ischämie mittels panretinaler Laserkoagulation benötigt zahlreiche Arztbesuche, sodass die Patientencompliance für den Erfolg dieser Therapie entscheidend ist. Studien mit Diabetikern haben gezeigt, dass nur 54,6 % eine vollständige ambulante panretinale Laserkoagulation erhalten haben. 27,9 % wurden überhaupt nicht behandelt und 17,6 % unvollständig gelasert [119]. Die Analyse unserer Kohorte zeigt nicht nur, dass die arterielle Hypertonie mit 85,5 % (n=71) der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor war, sondern auch, dass 71,1 % der Patienten 3 oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten, wohingegen nur 1,2 % keine Risikofaktoren aufwiesen.

Unsere Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Da der hier beschriebene integrative chirurgische Ansatz die primäre Behandlungsstrategie für das seltene NVG war und es sich um eine longitudinale Fall-Serie handelt, gab es keine Kontrollgruppe. Somit konnten nur präoperative Daten mit dem postoperativen Verlauf verglichen werden. Als retrospektive longitudinale Fall-Serie kann diese Dissertation nicht nur Informationen zu präoperativen Patientencharakteristika und Parametern liefern, sondern auch zum Design zukünftiger prospektiver Studien beitragen. Hypothesen über die Kausalzusammenhänge zwischen Behandlung und Ergebnissen können formuliert, aber nicht zweifelsfrei beantwortet werden.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass der kombinierte umfassende chirurgische Ansatz mit Linsenextraktion, Pars-plana-Vitrektomie, nahezu konfluenter panretinaler Laserkoagulation zwischen den Gefäßbögen und der Ora serrata, intravitrealer Bevacizumab-Eingabe und transskleraler Zyklphotokoagulation eine sichere und wirksame Behandlung ist, die den mittleren IOD langfristig signifikant senkt, die Anzahl der Glaukom-Medikamente verringert und Schmerzen effektiv behandeln kann. Der postoperative Entzündungsreiz bildete sich unter einer standardisierten lokalen Steroid-

Augentropfentherapie bis zur ersten Verlaufskontrolle nach 4 Wochen komplett zurück.

Im Vergleich mit anderen Studien zeigen unsere Daten, dass die hier untersuchte Therapiestrategie bei günstigem Komplikationsspektrum eine therapeutische Effektivität aufweist, die der von allen anderen beschriebenen Therapiestrategien zumindest nicht nachsteht.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass das NVG durch einen integrativen chirurgischen Ansatz behandelt werden kann, der in einer einzigen Sitzung durchgeführt wird und Kataraktoperation, Pars-plana-Vitrektomie, eine nahezu konfluente panretinale Photokoagulation, intravitreale Bevacizumab-Eingabe und transsklerale Zyklphotokoagulation kombiniert. Dieser Ansatz vereinfacht die Patientenversorgung und adressiert mehrere ophthalmologische und patientenbezogene Herausforderungen.

Die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten und gewonnenen Ergebnisse können aus wissenschaftlich-medizinischer Sicht nützlich sein, zukünftig die Progression von NVG zu verzögern bzw. zu verhindern, eine gezieltere operative Versorgung durchzuführen, die Behandlungsstrategien zu verbessern und so eine bessere Versorgung des Patienten zu ermöglichen. Basierend auf diesen Ergebnissen können weitere klinisch-prospektive Studien zur Behandlung des NVG initiiert werden.

6 Zusammenfassung

Das Neovaskularisationsglaukom (NVG) ist eine gravierende Erkrankung, die zur Erblindung und zum Verlust des Auges führen kann. Es gibt aktuell keine einheitlichen Behandlungsstrategien oder Leitlinien zur Behandlung des NVG. Das Ziel unserer konsekutiven, interventionellen Studie war es Effektivität und Sicherheit eines neuen kombinierten Operationsverfahrens, bestehend aus 23-Gauge-Pars-plana-Vitrektomie, panretinaler, nahezu konfluenter Endolaserkoagulation, transskleraler Zyklphotokoagulation (810-nm-Diodenlaser, 2W, 2s, 20 Herde), intravitrealer Bevacizumab-Eingabe und Lufttamponade retrospektiv zu analysieren. Bei allen phaken Augen wurde intraoperativ eine künstliche Intraokularlinse implantiert.

Ausgewertet wurden bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, logMAR), Augeninnendruck (IOD, mmHg), Glaukom-Medikations-Score, visuelle analoge Schmerzskala (VAPS, 0-10) präoperativ und nach 1, 3, 6, und 12 Monaten sowie Komplikationen, erneute Eingriffe und Erfolg. Blinde Augen wurden ausgeschlossen.

83 Augen von 83 Patienten (53 Männer, 30 Frauen; 78 Jahre, SD \pm 11,6 Jahre) wurden eingeschlossen. 53 Augen erreichten ein Jahr Nachbeobachtungszeit. Zu den häufigsten Ätiologien des NVG zählten Zentralvenenverschluss (n=41), proliferative diabetische Retinopathie (n=25), Zentralarterienverschluss (n=10) und okuläres Ischämiesyndrom (n=6).

Die bestkorrigierte Sehschärfe zeigte keine signifikante Änderung zwischen präoperativ (Mittelwert 2,0; SD \pm 0,7 logMAR) und einem Jahr Nachbeobachtung (1,8 \pm 0,8 logMAR) ($p > 0,05$, Friedman-Test). Der präoperative IOD (Mittelwert 46,0 \pm 10,3 mmHg) sank nach einem Jahr signifikant (14,2 \pm 8,9 mmHg) ($p < 0,001$, Friedman-Test). Der Glaukom-Medikations-Score (GMS) nahm zwischen präoperativ (4,8 \pm 2,5) und einem Jahr (1,8 \pm 1,8) ($p < 0,001$, Friedman-Test) signifikant ab. Präoperativ gaben n=27 (32,5 %) der Patienten auf der visuellen Analogskala (VAS) Schmerzen mit einem Mittelwert von 6,3 \pm 1,6 an. Postoperativ waren 96,4 % der Patienten (n=80) schmerzfrei (VAS 0,15

$\pm 0,5$). Patienten mit Schmerzen ($49,2 \pm 7,9$ mmHg) hatten einen signifikant höheren Augeninnendruck als schmerzfreie Patienten ($44,5 \pm 11,1$ mmHg) ($p=0,027$, Welch-Test).

Die postoperative Entzündung war häufig deutlich ausgeprägt, jedoch bei allen Augen vorübergehend und zu jedem Zeitpunkt schmerzlos. Eine Netzhautablösung trat bei insgesamt 4 Augen (6,9 %) auf. 3 von diesen Augen (5,7 %) entwickelten eine Phthisis bulbi.

Die in dieser Dissertation analysierte kombinierte chirurgische Behandlungsstrategie senkt den IOD signifikant, führt zu einer wirksamen Schmerzkontrolle, verringert den Bedarf an Glaukom-Medikamenten und zeigte eine ähnliche Effektivität und Erfolgsrate wie Glaukom-Drainage-Implantate bei vergleichsweise günstigerem Komplikationsspektrum. Der Visus blieb in den meisten Augen unverändert und im Gegensatz zu anderen Studien kam es seltener zu einem Sehverlust. Die Hälfte der Augen benötigten keine weiteren chirurgischen Eingriffe und kein Auge musste enukleiert werden.

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden **zur Publikation eingereicht** und bisher auf folgenden Kongressen vorgestellt:

1. ARVO 2019, Vancouver, Canada:

“A combined surgical approach to neovascular glaucoma: one-year follow up”. Investigative Ophthalmology & Visual Science 60:3766–3766
Strzalkowski P, Strzalkowska A, Hommes D, Göbel W, Ach T, Hillenkamp J (2019)

2. DOG 2019, Berlin:

"Klinische Ergebnisse einer kombinierten Operationsstrategie für das dekompensierte Neovaskularisationsglaukom – 6 Monate follow up“
Piotr Strzalkowski, Alicja Strzalkowska, Dorothee Schwabe (Würzburg), André Rosentreter (Wuppertal), Winfried Göbel, Thomas Ach, Jost Hillenkamp (Würzburg)
Postersitzung: „Glaukom: Chirurgie" - PFr07-02

„Baseline-Charakteristika von Patienten mit dekompensiertem Neovaskularisationsglaukom an der Universitätsaugenklinik Würzburg zwischen 2011-2019“
Alicja Strzalkowska, Piotr Strzalkowski, Thomas Ach, Jost Hillenkamp (Würzburg)
Postersitzung: „Glaukom: Allgemein/Experimentell“ - PSa02-05

3. DOC 2019, Nürnberg - Vortrag:

„Das Neovaskularisationsglaukom ist besser von der Netzhautseite her zu behandeln – einmal das ganz große Programm.“

Prof. Dr. Jost Hillenkamp, P. Strzalkowski (Würzburg)

4. 2. Würzburger Retina-Symposium, Würzburg 2018 – Vortrag

„Ein netzhautchirurgisches Therapiekonzept für das Neovaskularisationsglaukom: Erste Ergebnisse einer klinischen Studie“

P. Strzalkowski, Würzburg

5. DOG 2017, Berlin:

„Eine Register-Studie zur Therapie des Neovaskularisationsglaukoms: Studiendesign und erste Ergebnisse“

Piotr Strzalkowski, Alicja Bula, André Rosentreter, Jost Hillenkamp (Würzburg)

Postersitzung: „Glaukom: Chirurgie 2“ - PFr01-09

6. Meeting of the Club Jules Gonin

Jersey, Channel Islands (GB), 2018 - Vortrag:

„Neovascular glaucoma – a retina surgeon’s approach.“

Hillenkamp J, Ach T, Göbel W, Rosentreter A, Strzalkowski P

7 Literaturverzeichnis

1. Havens SJ, Gulati V (2016). Neovascular glaucoma. In *Retinal Pharmacotherapeutics* (Vol. 55, pp. 196-204). Karger Publishers
2. Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q (2016) Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmology* 16:14
3. Drobec P (1982) Das hämorrhagische Sekundärglaukom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 180:138–140
4. Mocanu C, Barăscu D, Marinescu F, Lăcrăţeanu M, Iliuşi F, Simionescu C (2005) Neovascular glaucoma - retrospective study. *Oftalmologia* 49:58–65
5. Netland PA, Ishida K, Boyle JW (2010) The Ahmed Glaucoma Valve in patients with and without neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 19:581–586
6. Delgado MF, Dickens CJ, Iwach AG, Novack GD, Nychka DS, Wong PC, Nguyen N (2003) Long-term results of noncontact neodymium:yttrium–aluminum–garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 110:895–899
7. Blanc J-P, Molteno AC, Fuller JR, Bevin TH, Herbison P (2004) Life expectancy of patients with neovascular glaucoma drained by Molteno implants. *Clin Exp Ophthalmol* 32:360–363
8. Schlote T, Derse M, Rassmann K, Nicaeus T, Dietz K, Thiel H-J (2001) Efficacy and Safety of Contact Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation for Advanced Glaucoma: *Journal of Glaucoma* 10:294–301
9. Oguri A, Takahashi E, Tomita G, Yamamoto T, Jikihara S, Kitazawa Y (1998) Transscleral cyclophotocoagulation with the diode laser for neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 29:722–727
10. Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L (2019) Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:1079–1089
11. Zhou M, Xu X, Zhang X, Sun X (2016) Clinical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation With or Without Intravitreal Bevacizumab Pretreatment for Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma* 25:551–557

12. Chuang L-H, Wang N-K, Chen Y-P, Yeung L, Hwang Y-S, Chen K-J, Wu W-C, Chen T-L, Lai C-C (2013) Vitrectomy and panretinal photocoagulation reduces the occurrence of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion with vitreous hemorrhage. *Retina* 33:798–802
13. Budzynski E, Smith JH, Bryar P, Birol G, Linsenmeier RA (2008) Effects of photocoagulation on intraretinal PO₂ in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:380–389
14. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, Mahdavi M, Yaseri M (2009) Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma* 18:632–637
15. Lüke J, Nassar K, Lüke M, Grisanti S (2013) Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma--results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:2403–2413
16. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, Gedde SJ, Rosenfeld PJ, Shi W, Feuer WJ, Lee RK (2016) Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 30:463–472
17. Tassignon MJ, De Groot V, Vervecken F, Van Tenten Y (1998) Secondary closure of posterior continuous curvilinear capsulorhexis in normal eyes and eyes at risk for postoperative inflammation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 24:1333–1338
18. Leysen I, Coeckelbergh T, Gobin L, Smet H, Daniel Y, De Groot V, Tassignon M-J (2006) Cumulative neodymium: YAG laser rates after bag-in-the-lens and lens-in-the-bag intraocular lens implantation: comparative study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 32:2085–2090
19. Setlur VJ, Parikh JG, Rao NA (2010) Changing causes of enucleation over the past 60 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:593–597
20. Grehn F (2012) *Augenheilkunde*. 31., überarbeitete Auflage. (Springer-Lehrbuch), Springer-Verlag Berlin Heidelberg
21. Löffler K (2006) Neovaskularisationsglaukom. *Der Ophthalmologe* 103:1057–1064
22. Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS (1997) Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 104:859–864
23. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS (2013) Glaucoma and Uveitis. *Survey of Ophthalmology* 58:1–10
24. Shields CL, Materin MA, Shields JA, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A (2001) Factors associated with elevated intraocular pressure in eyes with iris melanoma. *Br J Ophthalmol* 85:666–669

25. Eagle RC Jr (2009) High-Risk Features and Tumor Differentiation in Retinoblastoma: A Retrospective Histopathologic Study. *Arch Pathol Lab Med* 133:7
26. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ (1987) Prevalence and Mechanisms of Secondary Intraocular Pressure Elevation in Eyes with Intraocular Tumors. *Ophthalmology* 94:839–846
27. Pe'er J, Neufeld M, Baras M, Gnessin H, Itin A, Keshet E (1997) Rubeosis Iridis in Retinoblastoma. *Ophthalmology* 104:1251–1258
28. Othman IS, Assem M, Zaki IMA (2013) Secondary glaucoma as initial manifestation of uveal melanoma. *Saudi Journal of Ophthalmology* 27:203–208
29. Damato B (2006) Vasoproliferative retinal tumour. *British Journal of Ophthalmology* 90:399–400
30. Schlote T (2004) Sekundärglaukome: komplizierte Glaukome in Theorie und Praxis, 1. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart
31. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY, International Eye Disease Consortium (2010) The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 117:313–9.e1
32. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK (2008) The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 126:513–518
33. Clarkson JG, Chuang E, Gass D, Pedroso M, Cubillas T, Duria ES (1993) Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 111:1087–1095
34. Sinclair SH, Gragoudas ES (1979) Prognosis for rubeosis iridis following central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 63:735–743
35. Keenan JM, Dodson PM, Kritzinger EE (1993) Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion? *Eye* 7:407–410
36. Hayreh SS (1983) Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90:458–474
37. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK 2nd (1981) Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 88:1095–1101

38. Vein T (1997) Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol* 115:486
39. Jung YH, Ahn SJ, Hong J-H, Park KH, Han M-K, Jung C, Woo SJ (2016) Incidence and Clinical Features of Neovascularization of the Iris following Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Korean J Ophthalmol* 30:352–359
40. Hayreh SS (1994) Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 42:109–132
41. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W (2016) The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113:177–182
42. Schöffel N, Wahrlich N, Bauer J, Bendels MHK, Groneberg DA (2016) Diabetische Retinopathie. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 66:101–104
43. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R (2004) Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27:2540–2553
44. Madsen PH (1971) Haemorrhagic glaucoma. Comparative study in diabetic and nondiabetic patients. *Br J Ophthalmol* 55:444–450
45. Ohrt V (1971) The frequency of rubeosis iridis in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 49:301–307
46. Hayreh SS (2011) Acute retinal arterial occlusive disorders. *Progress in Retinal and Eye Research* 30:359–394
47. Arruga J, Sanders MD (1982) Ophthalmologic Findings in 70 Patients with Evidence of Retinal Embolism. *Ophthalmology* 89:1336–1347
48. Tourville, E (2007) Vascular Occlusive Disease. In Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ (Eds.) *Retinal vascular disease (Vol. 75)*, pp 424–527. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
49. Mason JO 3rd, Patel SA, Feist RM, Albert MA Jr, Huisinck C, McGwin G Jr, Thomley ML (2015) Ocular neovascularization in eyes with a central retinal artery occlusion or a branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol* 9:995–1000
50. Hayreh SS, Podhajsky P (1982) Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. II. Occurrence in central and branch retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol* 100:1585–1596
51. Widder RA, Lemmen K-D, Dietlein TS (2010) Neovaskularisationsglaukom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 227:R15–R28
52. Jousseaume AM (2012) Retinale Gefäßerkrankungen, Kapitel 10: Verschlusskrankungen, pp 181-242. Springer-Verlag Berlin Heidelberg

53. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I (2012) Ocular ischemic syndrome - a systematic review. *Med Sci Monit* 18:138-144
54. Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New england journal of medicine* 285:1182–1186
55. Keck P, Hauser S, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly D (1989) Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246:1309–1312
56. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N (1989) Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246:1306-1309
57. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, Folkman J, Dvorak HF, Brown LF, Berse B (1994) Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *The American journal of pathology* 145:574
58. Schofield CJ, Ratcliffe PJ (2004) Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:343–354
59. Tsuzuki Y, Fukumura D, Oosthuysen B, Koike C, Carmeliet P, Jain RK (2000) Vascular endothelial growth factor (VEGF) modulation by targeting hypoxia-inducible factor-1 α → hypoxia response element→ VEGF cascade differentially regulates vascular response and growth rate in tumors. *Cancer research*, 60:6248-6252
60. Cross MJ, Claesson-Welsh L (2001) FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends in Pharmacological Sciences* 22:201–207
61. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME (2008) Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 27:331–371
62. Jousseaume AM, Kirchhof B, Gottstein C (2003) Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. *Der Ophthalmologe* 100:284–291
63. Ford KM, Saint-Geniez M, Walshe T, Zahr A, D'Amore PA (2011) Expression and role of VEGF in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:9478–9487
64. Vempati P, Popel AS, Gabhann FM (2014) Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine & growth factor reviews*, 25:1-19
65. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z (1998) The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in

acute central retinal vein occlusion¹¹The authors have no proprietary interest in any of the materials used in this study. *Ophthalmology* 105:776–784

66. John T, Sassani JW, Eagle RC (1983) The Myofibroblastic Component of Rubeosis Iridis. *Ophthalmology* 90:721–728
67. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY (2007) Diabetic Retinopathy and the Risk of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 30:1742–1746
68. Cheung N, Wong TY (2007) Obesity and Eye Diseases. *Survey of Ophthalmology* 52:180–195
69. Landers MB 3rd, Stefansson E, Wolbarsht ML (1982) Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation. *Retina* 2:167–175
70. Diddie KR, Terry Ernest J (1977) The Effect of Photocoagulation on the Choroidal Vasculature and Retinal Oxygen Tension. *American Journal of Ophthalmology* 84:62–66
71. Alder VA, Cringle SJ, Brown M (1987) The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1078–1085
72. Stefánsson E (2009) The Mechanism of Retinal Photocoagulation – How Does the Laser Work? *European Ophthalmic Review* 02:76
73. Stefánsson E (2009) Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:147–163
74. Stefansson E, Landers MB 3rd, Wolbarsht ML (1982) Vitrectomy, lensectomy and ocular oxygenation. *Retina* 2:159–166
75. Simpson ARH, Dowell NG, Jackson TL, Tofts PS, Hughes EH (2013) Measuring the effect of pars plana vitrectomy on vitreous oxygenation using magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:2028–2034
76. Kinoshita N, Ota A, Toyoda F, Yamagami H, Kakehashi A (2011) Surgical results of pars plana vitrectomy combined with pars plana lensectomy with anterior capsule preservation, endophotocoagulation, and silicon oil tamponade for neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 5:1777–1781
77. Bartz-Schmidt KU, Thumann G, Psichias A, Krieglstein GK, Heimann K (1999) Pars plana vitrectomy, endolaser coagulation of the retina and the ciliary body combined with silicone oil endotamponade in the treatment of uncontrolled neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:969–975

78. Marra KV, Wagley S, Omar A, Kinoshita T, Kovacs KD, Silva P, Kuperwaser MC, Arroyo JG (2015) Case-matched comparison of vitrectomy, peripheral retinal endolaser, and endocyclophotocoagulation versus standard care in neovascular glaucoma. *Retina*, 35:1072-1083
79. Bloom PA, Tsai JC, Sharma K, Miller MH, Rice NSC, Hitchings RA, Khaw PT (1997) "Cyclodiode": Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology*, 104:1508-1520
80. Kosoko O, Gaasterland DE, Pollack IP, Enger CL, Wise JB, Shields MB, Gaasterland DE, Ritch R, Liebmann JN, Pollack IP, Abrams DA, Schuman JS, Belcher CD (1996) Long-term Outcome of Initial Ciliary Ablation with Contact Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation for Severe Glaucoma. *Ophthalmology* 103:1294–1302
81. Pantcheva MB, Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ (2007) Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. *British Journal of Ophthalmology* 91:248–252
82. Tsai JC, Bloom PA, Franks WA, Khaw PT (1996) Combined transscleral diode laser cyclophotocoagulation and transscleral retinal photocoagulation for refractory neovascular glaucoma. *Retina* 16:164–165
83. Iliev ME, Gerber S (2007) Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 91:1631–1635
84. Benson MT, Nelson ME (1990) Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *British Journal of Ophthalmology* 74:103–105
85. Hitchings R, Migdal C, Bechettille A (2014) Terminology and guidelines for glaucoma. *European Glaucoma Society (4th edition)*. Savona: PubliComm, 79-90
86. Tzamalīs A, Pham D-T, Wirbelauer C (2011) Diode Laser Cyclophotocoagulation versus Cyclocryotherapy in the Treatment of Refractory Glaucoma. *European Journal of Ophthalmology* 21:589–596
87. Ramli N, Htoon HM, Ho CL, Aung T, Perera S (2012) Risk Factors for Hypotony After Transscleral Diode Cyclophotocoagulation. *Journal of Glaucoma* 21:169–173
88. Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, Ozer A, Bozca T (2009) A Comparative Study Between Diode Laser Cyclophotocoagulation and the Ahmed Glaucoma Valve Implant in Neovascular Glaucoma: A Long-term Follow-up. *Journal of Glaucoma* 18:192–196

89. Cairns J (1968) Trabeculectomy: preliminary report of a new method. *American journal of ophthalmology* 66:673–679
90. Allen L, Burian HM (1962) Trabeculotomy AB Externo: A New Glaucoma Operation: Technique and Results of Experimental Surgery. *American journal of ophthalmology* 53:19–26
91. Sisto D, Vetrugno M, Trabucco T, Cantatore F, Ruggeri G, Sborgia C (2006) The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediate-term follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85:267–271
92. Mietz H, Raschka B, Krieglstein GK (1999) Risk factors for failures of trabeculectomies performed without antimetabolites. *British Journal of Ophthalmology* 83:814–821
93. Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H (2009) Trabeculectomy with Mitomycin C for Neovascular Glaucoma: Prognostic Factors for Surgical Failure. *American Journal of Ophthalmology* 147:912–918
94. Tsai JC, Feuer WJ, Parrish RK, Grajewski AL (1995) 5-Fluorouracil Filtering Surgery and Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology* 102:887–893
95. Kovacs K, Marra KV, Yu G, Wagley S, Ma J, Teague GC, Nandakumar N, Lashkari K, Arroyo JG (2015) Angiogenic and Inflammatory Vitreous Biomarkers Associated With Increasing Levels of Retinal Ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:6523
96. Mermoud A, Salmon JF, Alexander P, Straker C, Murray ADN (1993) Motteno Tube Implantation for Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology* 100:897–902
97. Every SG (2006) Long-term Results of Molteno Implant Insertion in Cases of Neovascular Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 124:355
98. Yalvac IS, Eksioglu U, Satana B, Duman S (2007) Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye* 21:65–70
99. Liu L, Xu Y, Huang Z, Wang X (2016) Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol* 16:65
100. Mathes T, Pieper D (2017) Clarifying the distinction between case series and cohort studies in systematic reviews of comparative studies: potential impact on body of evidence and workload. *BMC Med Res Methodol* 17:107

101. Vandenbroucke JP (2001) In Defense of Case Reports and Case Series. *Ann Intern Med* 134:330
102. Inatani M, Yano I, Tanihara H, Ogura Y, Honda Y, Inui K-I (1999) Relationship Between Acetazolamide Blood Concentration and Its Side Effects in Glaucomatous Patients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 15:97–105
103. Scott IU, Flynn HW, Lai M-Y, Chang S, Azen SP (2000) First operation anatomic success and other predictors of postoperative vision after complex retinal detachment repair with vitrectomy and silicone oil tamponade. *American Journal of Ophthalmology* 130:745–750
104. Wilensky JT, Kammer J (2004) Long-term visual outcome of transscleral laser cyclotherapy in eyes with ambulatory vision. *Ophthalmology* 111:1389–1392
105. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M (2006) Visual acuities “hand motion” and “counting fingers” can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1236–1240
106. Electronic Letters for Schulze-Bonsel K (2007) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1236–1240
107. Tuuminen R, Loukovaara S (2016) Statin medication in patients with epiretinal membrane is associated with low intravitreal EPO, TGF-beta-1, and VEGF levels. *Clin Ophthalmol* 10:921–928
108. Kaufmann H, Steffen H (Eds.) (2012) *Strabismus*. Kapitel: 1.4 Sehschärfe 4. Auflage. Georg Thieme Verlag
109. Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 212:190–195
110. Jacobi PC, Kriegelstein GK (1995) Trabecular aspiration. A new mode to treat pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:2270–2276
111. Abbas A, Agrawal P, King AJ (2018) Exploring literature-based definitions of hypotony following glaucoma filtration surgery and the impact on clinical outcomes. *Acta Ophthalmol* 96:e285–e289
112. Tan LT, Isa H, Lightman S, Taylor SR (2012) Prevalence and causes of phthisis bulbi in a uveitis clinic. *Acta Ophthalmologica* 90:e417–e418
113. Shaarawy T, Sherwood M, Grehn F (2009) *Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials*. Kugler Publications
114. Pagenstecher H (1871) *Mittheilungen aus der Augenheilanstalt zu Wiesbaden*. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie 17:98–130

115. Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR (1963) Neovascular Glaucoma Complicating Carotid-Cavernous Fistula. *JAMA Ophthalmology* 69:304–307
116. Stefánsson E (2006) Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 51:364–380
117. Stefansson E, Landers MB 3rd, Wolbarsht ML (1981) Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:307–334
118. Ehlers JP, Spirn MJ, Lam A, Sivalingam A, Samuel MA, Tasman W (2008) Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina* 28:696–702
119. Hua W, Cao S, Cui J, Maberley D, Matsubara J (2013) Analysis of reasons for noncompliance with laser treatment in patients of diabetic retinopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology* 48:88–92
120. Rice TA, Michels RG, Maguire MG, Rice EF (1983) The effect of lensectomy on the incidence of iris neovascularization and neovascular glaucoma after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 95:1–11
121. de Juan E Jr, Hardy M, Hatchell DL, Hatchell MC (1986) The Effect of Intraocular Silicone Oil on Anterior Chamber Oxygen Pressure in Cats. *JAMA Ophthalmology* 104:1063–1064
122. Rinkoff JS, de Juan E, McCuen BW (1986) Silicone Oil for Retinal Detachment With Advanced Proliferative Vitreoretinopathy Following Failed Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 101:181–186
123. Xie Z, Liu H, Du M, Zhu M, Tighe S, Chen X, Yuan Z, Sun H (2019) Efficacy of Ahmed Glaucoma Valve Implantation on Neovascular Glaucoma. *Int J Med Sci* 16:1371–1376
124. Scott IU, Alexandrakis G, Flynn HW, Smiddy WE, Murray TG, Schiffman J, Gedde SJ, Budenz DL, Fantes F, Parrish RK (2000) Combined pars plana vitrectomy and glaucoma drainage implant placement for refractory glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 129:334–341
125. Kiuchi Y, Nakae K, Saito Y, Ito S, Ito N (2006) Pars plana vitrectomy and panretinal photocoagulation combined with trabeculectomy for successful treatment of neovascular glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:1627–1632
126. Seery CW, Seery C, Emami-Naeimi P, Kolomeyer A, Zarbin M, Fetchner R, Bhagat N (2012) Characteristics and Outcomes of Eyes with

Neovascular Glaucoma (NVG) that Underwent Combined Pars Plana Vitrectomy (PPV) and Baerveldt Glaucoma Shunt Procedure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53:5932–5932

127. Virata SR, Kylstra JA (2001) Postoperative complications following vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with sew-on and noncontact wide-angle viewing lenses. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 32:193–197
128. Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M (1998) Risk Factors for Proliferative Vitreoretinopathy. *Progress in retinal and eye research*, 17:77-98
129. Waterhouse WJ, Lloyd MAE, Dugel PU, Heuer DK, Baerveldt G, Minckler DS, Liggett PE (1994) Rhegmatogenous Retinal Detachment after Molteno Glaucoma Implant Surgery. *Ophthalmology* 101:665–671
130. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, Otori Y, Kamei M, Kusaka S, Tano Y (2008) Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 115:1571–1580
131. Horsley MB, Kahook MY (2010) Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 21:112–117

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp für die Überlassung des Dissertationsthemas und seiner unermüdlichen, hilfsbereiten und hervorragenden Betreuung in der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit.

Prof. Dr. med. Nils Loewen und Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Ach standen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. Kristen Rak bedanken.

Den Mitarbeitern und der Fotoabteilung der Universitätsaugenklinik Würzburg danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung in der ganzen Zeit möchte ich meiner lieben Frau Alicja, meiner Schwester Ola, vor allem aber meinen lieben Eltern danken.