

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c.(UMF Iassy) Franz Grehn

ANALYSE VON SICKERKISSEN NACH TRABEKULEKTOMIE MIT
IN-VIVO KONFOKALER MIKROSKOPIE UND MIT OPTISCHER
KOHÄRENZTOMOGRAPHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität

vorgelegt von
Julia Mischkowsky
aus Kempten

Würzburg, 12.02.2010

Referent: Prof. Dr. med. F. Grehn

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. W. Haigis

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.9.2010

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Zieldruck	1
1.2. Wundheilung des Sickerkissens und ihre Modulation nach Trabekulektomie	1
1.3. Klinische Beurteilung des Sickerkissens	3
1.4. Beurteilung des Sickerkissens durch IVKM und durch die optische Kohärenztomographie.....	4
2. Fragestellung und Zielsetzung	7
3. Patienten und Methoden	8
3.1. Patienten.....	8
3.2. Klinische Untersuchung	9
3.3. In-vivo konfokale Mikroskopie	11
3.4. Optische Kohärenztomographie.....	15
4. Ergebnisse	18
5. Diskussion.....	23
6. Zusammenfassung.....	32
7. Literatur.....	33
8. Anhang.....	38

1. Einleitung

1.1. Zieldruck

Trotz der Fortschritte in der Therapie ist das Glaukom mit 15% eine der drei häufigsten Erblindungsursachen (nach Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie) in den Industrienationen [24].

Übergeordnetes Ziel der Behandlung der Offenwinkelglaukome ist es, die Sehfunktion zu erhalten, indem der intraokuläre Druck (IOD) so weit reduziert wird, dass kein weiterer Schaden am Nervus opticus entsteht (Ziel-Druck). Hierzu soll der IOD um mindestens 20%, bei fortgeschrittener Erkrankung um 30-40% gesenkt werden [24]. Gelingt eine medikamentöse Drucksenkung nicht, was bei 23% der Patienten an einem und bei 12% an beiden Augen der Fall ist [15], kann man durch eine Laserbehandlung wie die Argonlasertrabekuloplastik den Kammerwasserabfluss verbessern. Wenn auch diese Maßnahmen erfolglos bleiben, wird operativ, meist durch fistulierende Eingriffe, eine Ableitung des Kammerwassers angestrebt.

1.2. Wundheilung des Sickerkissens und ihre Modulation nach Trabekulektomie

Erstmals berichtete Cairns 1968 über seine guten Ergebnisse nach Trabekulektomie [2]. Heutzutage ist sie eine der am häufigsten durchgeführten filtrierenden Operationen. Zunächst wird ein limbus- oder fornixständiger Bindehautlappen präpariert. Nach lamellierender Präparation eines Skleradeckels wird an der Korneoskleralgrenze ein Stück Sklera mit Trabekelwerk und Schlemmkanal herausgetrennt. Die durch die so entstandene rechteckige Öffnung prolabierende Iris wird ausgeschnitten (periphere Iridektomie). Durch dieses Iriskolobom und den Naht-fixierten Skleradeckel, welche Ventil- und Filterfunktion übernehmen, gelangt das Kammerwasser unter die Bindehaut, wo sich, als Zeichen eines ausreichenden

Kammerwasserflusses, ein dünnwandiges Filterkissen ausgebildet. Hierbei wird die Ausflussmenge durch die Straffheit der Skleranähte bestimmt [28; 18].

Diese zystenartige Vorwölbung der Konjunktiva durch das Kammerwasser wird auch Sickerkissen, in der englischsprachigen Literatur „filtering bleb“, genannt. Die Erfolgsrate der Trabekulektomie liegt bei konventioneller Nachsorge bei etwa 40% nach 5 Jahren, kann jedoch durch das sogenannte Konzept der intensivierten Nachsorge um weitere 25% gesteigert werden [15], da nicht nur die chirurgische Technik allein, sondern auch postoperative Komplikationen und v.a. Wundheilungsstörungen sowie deren therapeutische Beeinflussung den Langzeiterfolg einer filtrierenden Operation triggern. Dagegen beeinflussen auch folgende präoperative Ausgangssituationen den postoperativen Erfolg: Art des Glaukoms, Alter des Patienten, Rasse, vorausgegangene Operationen und drucksenkende Lokalthherapie, wobei hier Art und Dauer der Applikation eine wesentliche Rolle spielen [27]. Als Hauptkomplikation für das Versagen der Trabekulektomie gilt die Vernarbung von Bindehaut und Tenon im Bereich des Sickerkissens. Das Ausmass der Vernarbung bestimmt im Wesentlichen, ob die Operation erfolgreich sein wird oder nicht. In einer Studie von Picht et al. zeigte sich, dass besonders innerhalb der ersten 3 Monate – insbesondere in den ersten 3 Wochen - nach Trabekulektomie mit einer überschießenden Vernarbung des Sickerkissens gerechnet werden muss [25]. Dies wurde in einer weiteren Studie bestätigt [7]. Diese narbigen Veränderungen werden mit einer durch TGF- β ausgelösten Aktivierung und Umwandlung von Fibroblasten zu aktinbildenden kontraktilen Myofibroblasten erklärt. Dieses glattmuskuläre Aktin wird in die Aktinspannungsfasern eingefügt und steigert somit die Kontraktionskraft [15; 21]. Die postoperative wundmodulierende Therapie wird im Rahmen des Konzeptes der intensivierten Nachsorge durchgeführt. Der intraoperativ verabreichte Antimetabolit Mitomycin C verhindert die Fibroblastenproliferation und somit die Bildung von Narbengewebe. Der Wirkmechanismus des Antibiotikums und Alkylans Mitomycin C ist eine Zellzyklus-unabhängige Quervernetzung der DNA-Stränge und somit eine

Hemmung der Zellneubildung, u.a. bei Fibroblasten, aber unspezifisch auch bei anderen Zellarten.

Falls das Sickerkissen in den ersten zwei postoperativen Tagen eine Hyperämie im Sinne einer sich andeutenden ungewollt starken Wundheilungsreaktion zeigt, wird eine entsprechende Modulation der Wundheilung durch eine hochdosierte lokale Steroidapplikation vorgenommen. In der weiteren frühen postoperativen Phase wird bei fortschreitenden Vernarbungszeichen die Wundmodulation durch eine subkonjunktivale Fluorouracil-Injektionstherapie erreicht [15]. Fluorouracil hemmt als Pyrimidin-Analogon das Enzym Thymidylat-Synthetase und ist, da es bevorzugt in der S-Phase des Zellzyklus wirkt, besonders toxisch für proliferierende Zellen.

1.3. Klinische Beurteilung des Sickerkissens

Eine Nachsorge-Untersuchung umfasst Druckmessung, Ausschluss der äusseren Fistulation durch den Seidel-Test, Vorderkammertiefe und –reizzustand, Funduserfassung und spaltlampenmikroskopische Untersuchung. Hierbei ist von Bedeutung, dass neben dem Augeninnendruck besonders die klinische Beurteilung der Sickerkissenmorphologie für die Aussage über Funktionalität und Prognose des Sickerkissens notwendig ist. Um dieses zu gewährleisten, wurden verschiedene Bewertungsschemata eingeführt. Schon 1949 wurde von Kronfeld eine Einteilung der Sickerkissen in a) zystisch, b) flach, dick und diffus und c) funktionslos, geschaffen [20]. Die sogenannte „Indiana Bleb Appearance Grading Scale“ bewertet an der Spaltlampe Höhe, Ausdehnung, Gefäßzeichnung und Durchgängigkeit des Sickerkissens [3]. Besonders bewährt haben sich das Moorfields Bleb Grading System [33; 34] und die Würzburger Sickerkissenklassifikation nach Picht und Grehn, bei welcher Vaskularisation, Korkenziehergefäße, Transparenz, Abkapselung und Verschieblichkeit bewertet werden [26;27]. All diese Kriterien zeigen eine ungünstige Prognose des Sickerkissens an. Als positiv gilt hingegen die Existenz von Mikrozysten, welche für eine gute Filtrationsfunktion sprechen und

an der Spaltlampe erkennbar sind. Von Bedeutung ist ferner die Prominenz des Sickerkissens, welche unter günstigen Bedingungen 1-2 Hornhautdicken betragen sollte [8; 28].

Die Summe der genannten Kriterien ergibt die Klassifikation der Sickerkissen in solche mit guter Funktion, solche mit Vernarbungstendenz bzw. Vernarbung, solche nach operativer Verwendung von Antimetaboliten und schließlich Sickerkissen bei Hypotonie oder bei Infektion [28].

1.4. Beurteilung des Sickerkissens durch IVKM und durch die optische Kohärenztomographie

Neben der Spaltlampenuntersuchung und der Ultraschall-Biomikroskopie zur Darstellung der Augenvorderkammer wurde in zahlreichen klinischen Studien neuerdings die in-vivo konfokale Mikroskopie (IVKM) angewandt [5; 10; 16; 17; 20]. Diese Technik ermöglicht es, die Morphologie des Sickerkissens am Lebenden auf zellulärer Ebene darzustellen und darin Abläufe der Wundheilung nach filtrierenden Glaukomoperationen zu erkennen. Hierbei gab es Übereinstimmungen von Ergebnissen der Sickerkissenmorphologie nach IVKM mit der klinischen Spaltlampenbiomikroskopie [17]. Mikrozysten, eine mäßige Prominenz und ein diffuses Erscheinungsbild des Sickerkissens sprechen für ein gutes postoperatives Ergebnis, wohingegen vernarbte, kuppelförmige und abgekapselte Sickerkissen mit einem verdichtet erscheinenden Stroma funktionell insuffizient sind [20]. Auch Labbé et al. bestätigten, dass funktionierende Sickerkissen durch zahlreiche intraepitheliale Mikrozysten und ein aufgelockertes subepitheliales Gewebe charakterisiert sind, nicht-funktionstüchtige dagegen in 83,3% durch eine Gewebeverdichtung und eine hohe Gefäßdichte [17]. In einer anderen Studie konnte die gleiche Arbeitsgruppe zeigen, dass die Anzahl der Mikrozysten dabei ebenso variierte wie ihre Größe, die zwischen 10 und 150µm lag [16]. Guthoff et al. unterschieden vier verschiedene Stromamuster des Sickerkissens in der IVKM:

trabekulär, retikulär, gewellt und kompakt [10]. Die Gewebebeschaffenheit des Sickerkissens differierte u.a. auch in Abhängigkeit vom postoperativen Zeitpunkt. Als prognostisch günstig erwiesen sich im Rahmen dieser Untersuchungen in der früh-postoperativen Phase ein trabekelartiges Stromamuster (Abb.6), eine große Anzahl an zystischen Spalträumen (Abb.3), ein ausgeprägtes Rundzellinfiltrat (Abb.4) und ein kleiner Gefäßdurchmesser (Abb.5). Spät-postoperativ korrelierten ebenfalls ein trabekuläres Stromamuster mit einer großen Anzahl darin eingelagerter zystischer Hohlräume und Rundzellen, sowie zahlreiche intraepitheliale Zysten mit einer ausreichenden Funktion. Ferner wurde deutlich, dass ein einzelner der genannten strukturellen Parameter für die Beurteilung des Sickerkissens jedoch nicht ausreicht, sondern dass erst das Zusammentreffen mehrerer mikroskopischer Befunde einen Vorhersagewert besitzt [10].

Auch wurde die optische Kohärenztomographie in verschiedenen Studien dazu genutzt, den Zusammenhang zwischen Sickerkissen-Morphologie und der jeweiligen Funktion zu untersuchen.

Theelen et al. konnten zeigen, dass funktionierende Sickerkissen im Spaltlampen-adaptierten-OCT folgende Charakteristika aufweisen: Sie enthalten gehäuft diffus-verteilte Flüssigkeit und eine Art Drainage-Kanälchen. Liegen letztere vor, so ist im OCT-Bild das sogenannte „striping“-Phänomen in Form von hyporeflektiven, horizontal angeordneten Schichten der Tenon-Kapsel nachweisbar (Abb.9a). Das „shading“-Phänomen (Abb.9b) umfasst hingegen die verbesserten optischen Eigenschaften der Sklera oberhalb der filtrierenden Zone. Auch das „shading“-Phänomen ist mit funktionierenden Sickerkissen assoziiert. Volumenunterschiede zwischen erfolgreichen und nicht-erfolgreichen Sickerkissen bestehen nicht [32]. Auch Zhang et al. bezogen sich in ihrer in vivo-Studie auf Theelen, indem sie „striping“- und „shading“-Phänomen als typisch für funktionierende Sickerkissen bestätigten und „striping“ durch die räumliche Anordnung zahlreicher Drainage-Kanälchen interpretierten [36].

Singh et al. beurteilten folgende Charakteristika: Höhe, radiale und tangentialer Ausmaß des Hohlraums, An- oder Abwesenheit von Mikrozysten, Dicke der Sickerkissenbedeckung und des Sklera-Lappens [31]. Ein weiteres Beurteilungskriterium war das sogenannte „patency of the internal ostium“, womit die Sichtbarkeit der Trabekulektomie gemeint ist. Eine Zunahme des Gewebes über dem Sickerkissen wie auch das Vorhandensein eines hyporeflektiven Raumes zwischen Konjunktiva und Sklera sprach für eine erfolgreiche Trabekulektomie, wohingegen eine dünne Konjunktiva ein prognostisch ungünstiges Zeichen war [31]. Diese Erkenntnis wurde auch in einer weiteren OCT-Studie über Sickerkissen vor und nach Lasersuturlyse bestätigt [30]. Laut Zhang et al. zeichneten sich funktionierende Sickerkissen durch das Vorliegen des „patency of the internal ostium“ (Verschluss des chirurgischen Zugangs) und des „route under flap“ aus [36]. Singh et al. stellten die Anlagerung des Skleralappens an den Hebedefekt bei funktionierenden Sickerkissen fest [31].

Müller et al. betonten das niedrige OCT-Signal, die zahlreichen zystischen Hohlräume und die lockere innere Struktur in funktionierenden Sickerkissen [23]. Dies konnten auch Kawana et al. bestätigen, in der große, interne, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, das Vorhandensein eines hyporeflektiven Bereiches und ein kräftiger Gewebe-Wall mit reichlich Mikrozysten oberhalb des Sickerkissen als Erfolgskriterien galten [13]. Ferner zeigte sich in dieser Studie eine negative Korrelation des Augeninnendruckes mit den horizontalen, sagittalen und vertikalen Ausmaßen des Hohlraumes, der gesamten Sickerkissen-Höhe und dem darin enthaltenen Flüssigkeitsvolumen, dem Volumen des hyporeflektiven Bereiches sowie der Anzahl an Mikrozysten [13]. Ciancaglini et al. beschrieben dagegen die Reflektivität des Gewebewalles, welche in funktionierenden größer als in nicht-funktionierenden war, als einzigen signifikanten Faktor [5]. Auch wurden im Rahmen der genannten Studien verschiedene Einteilungen der Sickerkissen anhand ihrer Morphologie in verschiedene Typen im OCT geschaffen [5; 13; 19; 22; 29; 36].

2. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Pilotstudie war es, die Morphologie von klinisch unterschiedlich gut filtrierenden Sickerkissen in einem Querschnitt von Augen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Trabekulektomie mittels IVKM und dem Vorderabschnitts-OCT dahingehend zu analysieren, inwieweit sich die mit diesen beiden bildgebenden Verfahren in-vivo gewonnenen Informationen in das Bild der Wundheilung einfügen. Des Weiteren soll untersucht werden, ob das gewonnene Bildmaterial Aussagen über die Funktionalität des Sickerkissens erlaubt.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Zur Durchführung unserer Pilotstudie untersuchten wir 33 Augen (20 rechte, 13 linke) von insgesamt 30 Patienten (Kaukasier, 13 Frauen und 17 Männer mit einem Durchschnittsalter von $64,9 \pm 13,3$ Jahren) zwischen 2 Tagen und 109,5 Monaten (durchschnittlich $13,7 \pm 29,1$ Monate) nach Trabekulektomie an der Augenklinik Würzburg. Die Diagnosen der betroffenen Augen waren: 21 primäre Offenwinkelglaukome, 4 primäre Offenwinkelglaukome mit Engwinkelkomponente, 4 Pseudoexfoliationsglaukome, 1 Pigmentglaukom, 2 Juvenile Glaukome, 1 ICE-Syndrom. Die präoperative, topische Medikation umfasste Prostaglandin-Derivate, Carboanhydrasehemmer, β -Blocker und α 2-Agonisten. Allergische Reaktionen der Bindehaut bei 13 Augen wurden ebenso erfasst wie die Glaukomdauer (im Durchschnitt $121,3 \pm 97,8$ Tage) sowie das Vorhandensein einer Pseudophakie (insgesamt 7 Augen) und einer Argon-Laser-Trabekuloplastik (insgesamt 7 Augen).

Die Trabekulektomien wurden von 8 Operateuren meist über einen fornixbasalen Zugang durchgeführt (in zwei Fällen limbusbasal). In 22 Fällen wurde intraoperativ Mitomycin C (MMC) ($0,01 \mu\text{l}$ für 5 Minuten) verabreicht. Postoperativ wurde bei 23 Augen 5-Fluorouracil subkonjunktival gegeben (40 mg/ml , 5 min), wobei die durchschnittliche Anzahl der Gaben $6,8 \pm 2,7$ betrug. In 10 Augen wurde postoperativ kein 5-Fluorouracil verabreicht.

Bei der Auswertung unterteilten wir das Kollektiv in Augen der frühen Phase der Wundheilung (Tag 1-10) und in solche mit im wesentlichen abgeschlossener Wundheilung („späte Sickerkissen“). Diese späte Gruppe umfasste Patienten mit einem postoperativen Intervall von 14 Tagen bis 109,5 Monaten.

Innerhalb dieser beiden Gruppen wurde in funktionierende Sickerkissen mit einem erreichten Zieldruck, und in nicht-funktionierende mit nicht-erreichtem Zieldruck eingeteilt.

Erfolg wurde als das Erreichen des sogenannten Zieldruckes (ZD) festgelegt. Dieser wurde, in Anlehnung an Kawana et al. definiert als IOD unter 18 mmHg und 30% niedriger als der Ausgangsdruck, ohne (kompletter Erfolg) oder mit Lokalthherapie (relativer Erfolg) [9].

3.2. Klinische Untersuchung

Alle Patienten wurden komplett klinisch-ophthalmologisch untersucht. Die Messung des IODs erfolgte mit dem Applanations-Tonometer nach Goldmann. Eine äussere Fistulation wurde mit Hilfe des Seidel-Testes ausgeschlossen. Bei der Spaltlampenuntersuchung der Sickerkissen wurde die Würzburger Klassifikation nach Picht und Grehn mit den Kriterien Vaskularisation, Korkenziehergefäße, Mikrozysten und Abkapselung angewendet [21; 22]. Um eine semiquantitative Analyse der Sickerkissen zu ermöglichen, sind diese Kriterien im sogenannten Sickerkissen-Score nach Picht und Grehn (0-12) zusammengefaßt [21; 22].

Ein hoher Score (≥ 8) deutet auf eine gute Funktion des Sickerkissens hin. In unserer Studie wurden all jene Sickerkissen mit einem Score ≥ 8 als funktionierend beurteilt, wohingegen ein Score < 8 für eine unzureichende Filtrationsfunktion spricht.

Ferner wurde das Sickerkissen fotografisch dokumentiert (Fotospaltlampe 45 SL-P, Fotobearbeitungsprogramm Visupac der Firma Zeiss).

Als Statistik-Programm wurde „R- software package“ (<http://cran.r-project.org>) verwendet. Die statistische Analyse der Unterschiede für jede quantitative Variable innerhalb der beiden Gruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes durchgeführt. Zur Beurteilung der Geschlechtsverteilung sowie der Zuordnung der Sickerkissen zu einem bestimmten histologischen Muster in der IVKM wurde der Chi Square Test verwendet. Ein p - Wert unter 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

3.3. In-vivo konfokale Mikroskopie

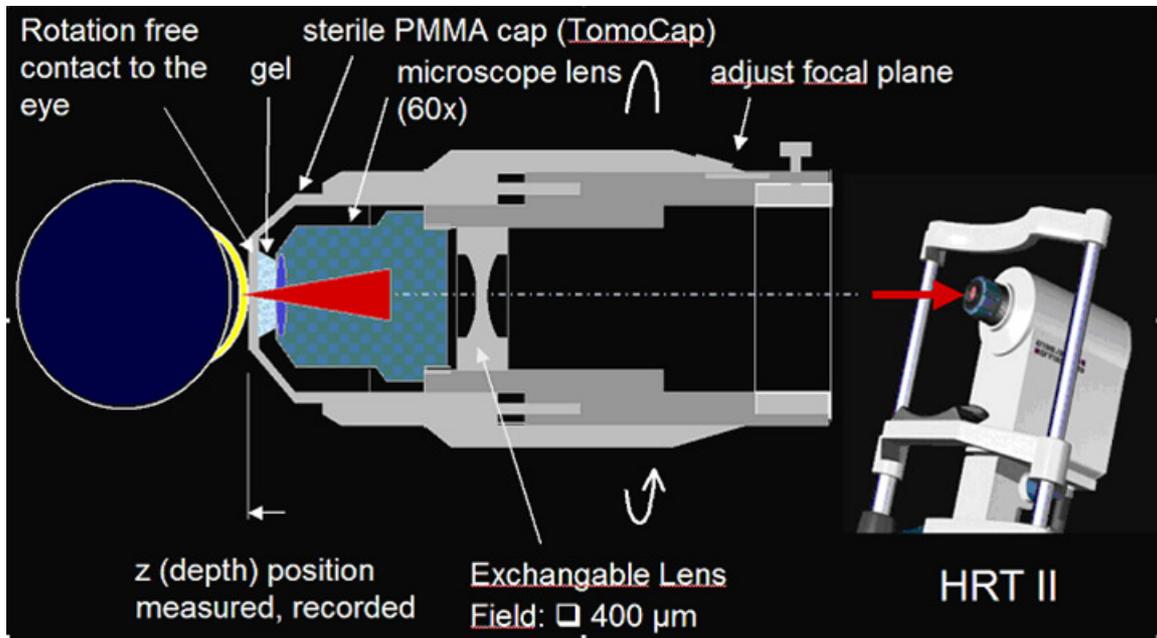


Abbildung 1: HRT II und RCM

Bei der Durchführung der IVKM wurde das Rostocker Cornea Modul (RCM) verwendet, welches aus einem Zeiss 63 x Objektiv, angepasst an das HRT II (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering GmbH), besteht. Mit Hilfe des Dioden-Lasers von HRT II und RCM kann ein $400 \times 400 \mu\text{m}$ großes Areal mit einer Auflösung von $2 \mu\text{m}$ longitudinal und $4 \mu\text{m}$ transversal erfasst werden. Die optische Ankopplung zwischen untersuchtem Sickerkissen und der TomoCap des RCM-Linsensystems erfolgte durch ein hochvisköses Gel (Vidisic; Dr Mann Pharma, Berlin, Germany). Um möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde angestrebt, möglichst bei allen Patienten einheitlich einen Bereich des Sickerkissens in einer Tiefe von circa $40 \mu\text{m}$ etwa 3 mm oberhalb des Limbus zur konfokalmikroskopischen Untersuchung zu wählen. Zur Bestimmung der maximalen Eindringtiefe wurde der Modus

„Sequence“ gewählt. Hierbei wurden mit einem manuell geführten z-Scan bis zu 100 Bilder angefertigt, wodurch die maximale Tiefenschärfe festgelegt werden kann. Zur Beurteilung der übrigen, für die Studie relevanten Kriterien wurde die Einstellung „Volume“ gewählt. Vom integrierten z-Achsen-Scan wurden so 40 aufeinanderfolgende Bilder im Abstand von je 2 µm gemacht, wobei ein Scan in weniger als zwei Sekunden verfügbar war (0,025/ Bild). Pro Untersuchung wurden je 3 solche „Volume“-Aufnahmen gemacht und ausgewertet. Zur Zellzählung wurde die „counting-cells“-Software verwendet, welche in das RCM/HRT II-System integriert ist.

In Anlehnung an Guthoff et al. [10] wurden folgende Kriterien in-vivo konfokalmikroskopisch beurteilt: das Vorhandensein bzw. die Anzahl der Epithel- sowie Stroma-Zysten, das intra- und subepitheliale Rundzellinfiltrat, das Stromamuster und schließlich das Vorliegen und das Kaliber der subepithelialen Gefäße. Die Beurteilung des Stromas erfolgte in einer Tiefe von 40 µm. Auch die Einteilung des Stromamusters erfolgte analog Guthoff et al. in die vier Formen (trabekulär, retikulär, gestaucht und kompakt). Ersteres liegt bei geraden, feinen Fasern mit weiten Räumen dazwischen vor. Von einem retikulären Muster spricht man beim Vorliegen gerader, netzartig kreuzender Fasern mit sehr kleinen Spalten dazwischen, wohingegen das Stroma als gestaucht zu bezeichnen ist, wenn unregelmässig angeordnete, kurze, breite, gewellte Fasern vorliegen. Ein kompaktes Stroma zeichnet sich dagegen durch sehr dicht gepackte, parallele Fasern aus [10]. Da sich in dieser Studie ein trabekuläres Muster, zahlreiche Zysten und Rundzellen im Stroma sowie ein geringer Gefässdurchmesser als günstig für den Erfolg eines Sickerkissens erwiesen, wenige Stromazysten, ein geringes Rundzellinfiltrat und dicke Gefäße dagegen als ungünstig [10], verwendeten wir jene in-vivo-konfokalmikroskopischen Kriterien in Ergänzung zum klinischen Erfolgskriterium nach filtrierenden Eingriffen, dem intraokularen Zieldruck.

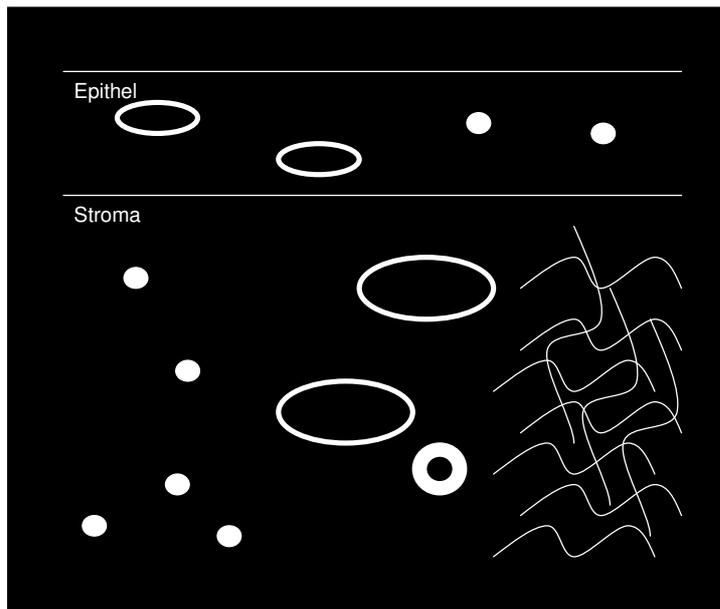


Abbildung 2: Kriterien bei der IVKM

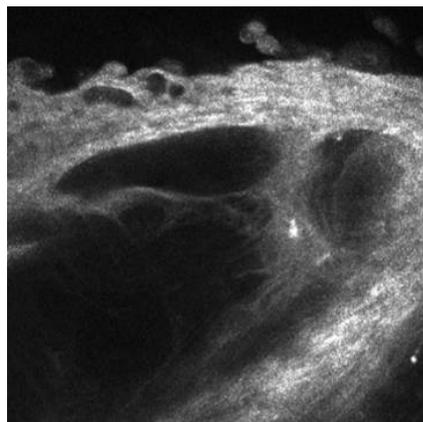


Abbildung 3: Epithel- und Stromazysten

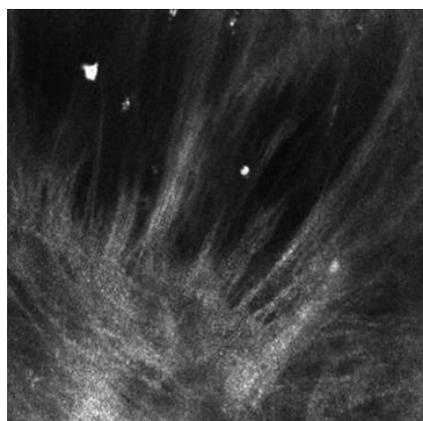


Abbildung 4: Stroma-Rundzellen

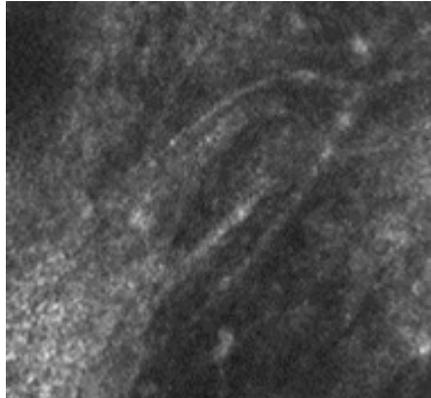


Abbildung 5: Gefäß

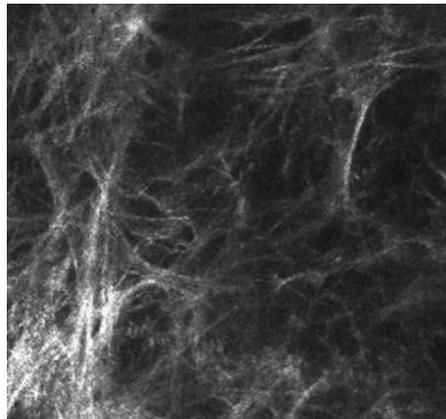


Abbildung 6: Trabekuläres Stromamuster

3.4. Optische Kohärenztomographie



Abbildung 7: Visante OCT

Die OCT-Untersuchung des Sickerkissens erfolgte im Abblick des Patienten. Das Oberlid wurde mit einem Wattestäbchen retrahiert, um keinen Druck auf den Bulbus bzw. das Sickerkissen auszuüben. Unzureichende Elevation des Lides bzw. ein zu starker Druck auf den Bulbus könnten ansonsten die gemessenen Werte für die Sickerkissen-Höhe verfälschen. Die korrekte Zentrierung des Laserstrahls wurde mit einer kleinen Videoeinblendung der Orbitaregion des untersuchten Auges kontrolliert. Pro Patient wurden je drei Aufnahmen im Modus „Anterior Segment Quad“ (ASQ) sowie mit der hochauflösenden Einstellung „High Resolution“ (HR) gemacht. Zur Standardisierung der Auswertung wurde jeweils der vertikale Scan verwendet. Im Falle des zystischen Typs wurde die innere Höhe der Zyste vermessen. Visante OCT verrechnet mit der eingebauten Software die bei der Messung gemachten A-Scans und setzt sie zu einem zweidimensionalen Bild zusammen. Die optische Auflösung beträgt axial $18\mu\text{m}$ und transversal $60\mu\text{m}$.

In unserer Pilotstudie wurden folgende Parameter bei der Auswertung der OCT-Aufnahmen vermessen und ausgewertet: Skleradicke, Walldicke (d.h. Höhe des Gewebes oberhalb des Sickerkissens), Höhe des subkonjunktivalen bzw. supraskleralen flüssigkeitsgefüllten Hohlraumes, die An- oder Abwesenheit von einzelnen bzw. multiplen Spalträumen sowie deren Ausmaße und die gemeinsame Dicke von Konjunktiva und Tenonkapsel. Ferner wurden die

Sichtbarkeit des chirurgischen Zugangs („route under flap“), „patency of the internal ostium“ (Verschluss des chirurgischen Zugangs) und das „shading“- sowie „striping“-Phänomen beurteilt. Laut Zhang et al. zeichnen sich funktionierende Sickerkissen durch das Vorliegen des „patency of the internal ostium“ und des „route under flap“ aus [36]. Singh et al. stellten die Anlagerung des Skleralappens an den Hebedefekt bei funktionierenden Sickerkissen fest [31].

Bei der Bewertung der Morphologie bezogen wir uns auf Leung et al. [19] und ordneten die uns vorliegenden Sickerkissen den 4 verschiedenen Typen diffus, zystisch, eingekapselt oder abgeflacht zu.

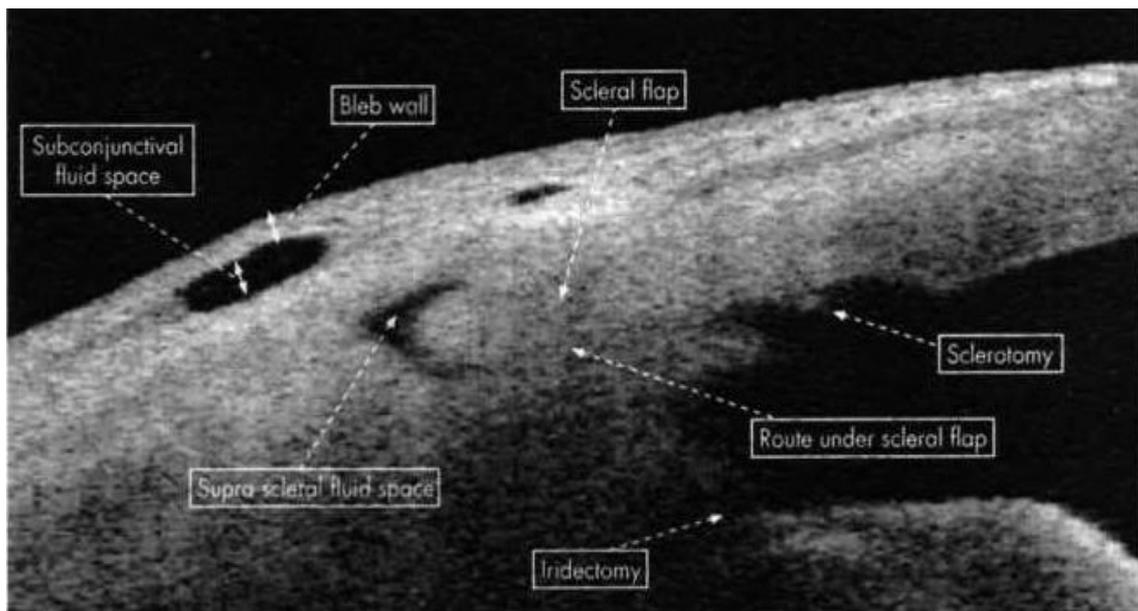


Abbildung 8: Verschiedene Beurteilungskriterien beim OCT (aus [19])

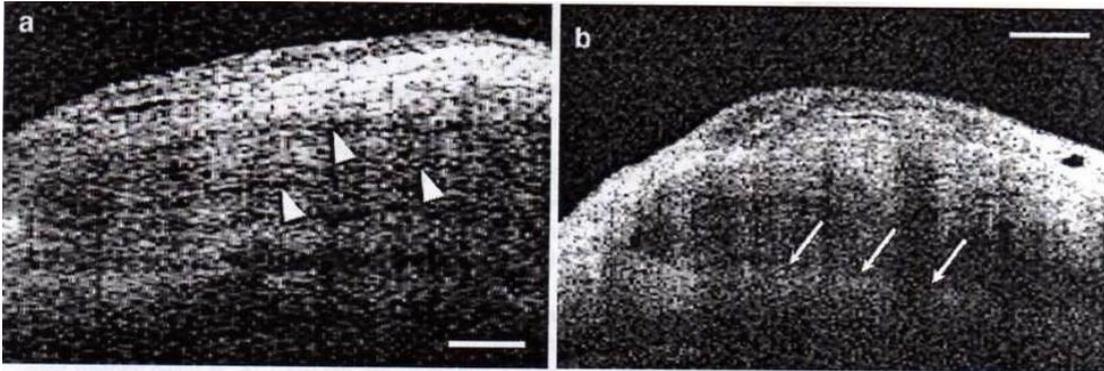


Abbildung 9: a) „striping“ und b) „shading“ nach Theelen (aus [32])

4. Ergebnisse

	frühe Sickerkissen		<i>P</i>	späte Sickerkissen		<i>p</i>
	gut-funktionierend	schlecht-funktionierend		gut-funktionierend	schlecht-funktionierend	
Anzahl Augen	8	6		12	7	
Durchschnittsalter±Stabw	73,3± 5,6	62,3±17,9	n.s.	64,2±8,3	59±19,3	n.s.
männlich/weiblich	5/3	2/4	n.s.§	7/5	2/5	n.s.§
Glaukomdauer	95±100,7	125,3±126	n.s.	141,4±84,2	107,3±81,1	n.s.
Z.n. Argon-Lasertrabekuloplastik	0,1±0,4	0,2±0,4	n.s.	0,3±0,5	0,4±0,5	n.s.
Bindehautallergie	0,5±0,5	0,5±0,6	n.s.	0,3±0,5	0,3±0,5	n.s.
5-Fluorouracil	4	4	n.s.	11	6	n.s.
IOD max	35,7±11,2	38,7±10,7	n.s.	34,1±12	31,7±9,4	n.s.
IOD präoperativ	27,3±8,2	20,8±6,7	n.s.	24,1±7,4	21,7±8	n.s.
IOD am Untersuchungstag	7,3±2,8	15±4,1	0,0019	9,7±3,4	19,4±8,8	0,0026
Lokaltherapie am Untersuchungstag	0	0		0	1	
Postoperatives Intervall (d)	3,8	4,5	n.s.	764±1202	622±844	n.s.
Pseudophakie	0,13±0,4	0,33±0,51	n.s.	0,2±0,4	0,3±0,5	n.s.
Hypofiltration (Laser-Suturolyse)	0	0		0	1	
Hypotonie durch Übererfiltration (Nahtnachlegung)	0	0		1	0	
Sickerkissen-Leakage (Nahtnachlegung)	0	0		0	1	
Vernarbtes Sickerkissen (TE-Revision)	0	0		0	0	

Tabelle 1: Einteilung der Patienten anhand der klinischen Parameter
(§ = Chi Square Test ; n.s. = nicht signifikant)

Sowohl in der früh- als auch in der spät-postoperativen Gruppe konnte keine Korrelation zwischen Funktionalität des Sickerkissens und den klinischen Ausgangsparametern nachgewiesen werden (Tab.1).

	frühe Sickerkissen (1- 10d)			späte Sickerkissen(>10d)		
	gut- funktionierend	schlecht- funktionierend	<i>p</i>	gut- funktionierend	schlecht- funktionierend	<i>p</i>
Anzahl Augen	8	6		12	7	
Abkapselung	2,8±0,5	3±0	n.s.	2,4±1	2,3±1,1	n.s.
Korkenzieher-Gefäße	1,8±0,9	1,7±1	n.s.	2±1,3	2,1±1,2	n.s.
Mikrozysten	1,9±1	1,3±1	n.s.	1,2±1,1	0,7±1,3	n.s.
Vaskularisation	1,5±0,5	1,2±1	n.s.	1,6±0,7	2±0,6	n.s.
Sickerkissen-Score	7,6±1,7	7,1±1,7	n.s.	7,2±1,9	7,1±1,7	n.s.

Tabelle 2: Spaltlampenbefund der verschiedenen Gruppen

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Beurteilungskriterien bei der routinemäßigen Spaltlampen-Untersuchung Abkapselung, Korkenziehergefäße, Mikrozysten und Vaskularisation und der Funktion des jeweiligen Sickerkissens. Auch korrelierte der Sickerkissen-Score nicht mit der Sickerkissenfunktion, weder in der frühen noch in der späten Gruppe (Tab.2.).

	frühe Sickerkissen (1- 10d)			späte Sickerkissen (>10d)		
	gut- funktionierend	schlecht- funktionierend	<i>p</i>	gut- funktionierend	schlecht- funktionierend	<i>p</i>
Anzahl Augen	8	6		12	7	
Epithel-RZ	23,5±28,6	150,9±80,9	0,0027	42,7±67,9	23,7±31,3	n.s.
Epithel-Zysten	12,2±12,5	23,6±16,6	n.s.	53,6±67	7,5±7,7	0,0049
Stroma-RZ	150,7±102,4	166,2±117,1	n.s.	51,9±84,6	52,2±69,4	n.s.
Stroma-Zysten	22,5±16	19,6±8,3	n.s.	27,6±29,4	21,6±30,8	n.s.
Gefäßkaliber	7,9±7	21,0±8,3	0,0119	7,9±7,3	18,2±5,7	n.s.
Stromamuster: Trab./ret./gest./kom.	2/1/3/2	3/1/0/1	n.s.§	4/3/5/0	3/1/2/1	n.s.§

Tabelle 3 : Ergebnisse der HRT-Untersuchung

(Abkürzungen: RZ=Rundzellen; trab.= trabekulär, ret.= retikulär, gest.= gestaucht, kom.= kompakt)

Im Epithel waren früh-postoperativ in funktionierenden Sickerkissen signifikant mehr Rundzellen nachzuweisen als in nicht-funktionierenden ($p=0,0027$), während spät-postoperativ hier kein signifikanter Unterschied mehr vorlag. Umgekehrt verhielt es sich bei den Epithel-Zysten, wo früh-postoperativ bei guten und schlechten Sickerkissen kein signifikanter Unterschied festzustellen war, wohingegen in der späten Gruppe eine große Anzahl epithelialer Zysten typisch für funktionierende Sickerkissen waren ($p=0,0049$) (Tab.3). Ein geringer Gefäßdurchmesser zeigte ein früh-postoperativ funktionierendes Sickerkissen ($p=0,0119$) an. Diese Tendenz ($7,9\pm 7,3$ versus $18,2\pm 5,7$) war spät-postoperativ nicht signifikant (Tab.3).

Bei unseren konfokalmikroskopischen Untersuchungen war kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem bestimmten Stromamuster und der Funktion des Sickerkissens nachweisbar. Auch war im Stroma weder früh- noch spät-postoperativ eine Korrelation mit der Sickerkissen-Funktion und der Anzahl der Rundzellen und der Zysten festzustellen (Tab.3).

Tabelle 4 veranschaulicht die Sickerkissenbeurteilungskriterien nach Messung beider Patientengruppen mit dem Vorderabschnitts-OCT.

	frühe Sickerkissen (1-10d)			späte Sickerkissen (>10d)		
	gut-funktionierend	schlecht-funktionierend	<i>p</i>	gut-funktionierend	schlecht-funktionierend	<i>p</i>
Anzahl Augen	8	6		12	7	
Waldicke (mm)	0,2±0,1	0,3±0,2	n.s.	0,3±0,2	0,5±0,3	n.s.
Konjunktiva/Tenon (Höhe) (mm)	0,6±0,2	0,7±0,3	n.s.	0,5±0,1	0,5±0,2	n.s.
Skleralappendicke (mm)	0,7±0,2	0,9±0,5	n.s.	0,7±0,3	0,8±0,3	n.s.
oberfl.zystische Räume (mm)	0	0,2±0,4	n.s.	0,6±0,5	0,4±0,5	n.s.
tiefe zystische Räume (mm)	0	0,2±0,4	n.s.	0,3±0,5	0,1±0,4	n.s.
subkonjunktivaler Raum (mm)	0,2±0,3	0,2±1,8	n.s.	0±0,1	0,1±0,2	n.s.
supraskleraler Raum (mm)	0,4±0,2	0,04±0,1	0,0102	0,2±0,5	0,2±0,3	n.s.
Route under flap	0	0	n.s.	0,2+0,4	0	n.s.
Shading	1±0	1±0	n.s.	0,8±0,5	0,7±0,5	n.s.
Striping	2,8±2,1	0,3±0,5	0,0119	0,5±0,4	0,6±0,5	n.s.

Tabelle 4 : Ergebnisse der OCT-Messung (Angaben in mm)

Die morphologische Gestalt der Sickerkissen im Vorderabschnitts-OCT ist in Tabelle 5 veranschaulicht:

Siki-Morphologie	frühe Sickerkissen (1-10d)				Späte Sickerkissen (>10d)			
	gut-funktionierend	<i>P</i>	schlecht-funktionierend	<i>p</i>	gut-funktionierend	<i>p</i>	schlecht-funktionierend	<i>p</i>
Anzahl Augen	8		6		12		7	
Diffuser Typ	2	n.s.	1	n.s.	8	n.s.	2	n.s.
Zystischer Typ	1	n.s.	0	n.s.	0	n.s.	0	n.s.
Eingekapselter Typ	3	n.s.	0	n.s.	1	n.s.	0	n.s.
Abgeflachter Typ	2	n.s.	5	n.s.	3	n.s.	5	n.s.

Tabelle 5: Beurteilung der Sickerkissen-Morphologie bei der OCT-Messung

Hierbei zeigte sich weder früh- noch spät-postoperativ eine Korrelation zwischen Auftreten eines bestimmten morphologischen Sickerkissen-Typs und der Funktion des jeweiligen Sickerkissens (Tab.5).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus Tabelle 4 wird deutlich, dass die verschiedenen biometrischen Parameter Walldicke, gemeinsame Höhe von Konjunktiva und Tenonkapsel und Dicke des Skleralappens sowohl früh- als auch spät-postoperativ nicht mit der Funktion der Sickerkissen korrelierten. Auch der Nachweis des „route under scleral flap“ und von sowohl oberflächlichen als auch tiefen, zystischen Hohlräumen und die Ausmaße des subkonjunktivalen bzw. supraskleralen Flüssigkeitsraumes sagten in unserem Patientenkollektiv nichts über die Sickerkissenfunktion aus, mit Ausnahme des supraskleralen Flüssigkeitsraumes in der früh-postoperativen Gruppe, der er bei erfolgreichen Sickerkissen signifikant größer war als bei nicht erfolgreichen ($p=0,0102$). Das „shading“-Phänomen war sowohl früh- als auch spät-postoperativ gleichermaßen in funktionierenden wie auch nicht-funktionierenden Sickerkissen nachzuweisen, ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

Hingegen gab es beim „striping“-Phänomen unterschiedliche Ergebnisse in der frühen und späten Gruppe: während spät-postoperativ das Vorhandensein dieses Phänomens nichts über die Funktion des Sickerkissens aussagte, war es früh-postoperativ signifikant häufiger in guten als in schlechten Sickerkissen nachzuweisen ($p=0,0119$) (Tab.4).

5. Diskussion

Die Vernarbung des Sickerkissens ist die häufigste Ursache für das Versagen der Trabekulektomie. Mit der IVKM und der optischen Kohärenztomographie stehen möglicherweise zusätzliche Methoden zur Verfügung, das Risiko einer Vernarbung im Rahmen der Glaukom-Nachsorge frühzeitig zu erkennen.

In unserer Studie korrelierte die Sickerkissen-Funktion nicht mit den klinischen Ausgangsparametern Alter, Geschlecht, Dauer der Glaukomerkrankung, Vorliegen einer Bindehautallergie sowie eventuell vorrausgegangene Argon-Laser-Trabekuloplastik (Tab. 1). Ebenso korrelierten die 5-Fluorouracil-Applikation, der präoperative und maximale IOD und eine gegebenenfalls vorliegende Pseudophakie sowohl früh- als auch spät-postoperativ nicht mit der Funktion des Sickerkissens.

Früh-postoperativ

In unserer Studie wurde, wie zuvor in anderen Untersuchungen [10; 20], früh-postoperativ ein gehäuftes Vorkommen von Gefäßen mit kleinerem Kaliber in funktionstüchtigen Sickerkissen nachgewiesen ($p= 0,0119$). Spät-postoperativ war dieser Trend nicht signifikant. Auch Messmer et al. beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen funktionierenden Sickerkissen und einer minimalen Vaskularisation und einem Fehlen gewundener, konjunktivaler Blutgefäße [20]. Dies ist damit zu erklären, dass eine vermehrte Durchblutung durch Blutgefässerweiterung und Angiogenese im Rahmen der Wundheilung Teil der Entzündungsreaktionen sind [1; 6; 12; 21; 35]. Je stärker die Reaktion gegen die Wunde des Sickerkissens ist, umso mehr Leukozyten werden zu „Gefäßabdichtungs- und Aufräumarbeiten“ antransportiert, was in größeren Gefäßen effektiver ist als in kleinkalibrigen [21]. Dies ist physikalisch mit dem Strömungsgesetz von Hagen-Poiseuille zu erklären, welches besagt, dass das

pro Zeiteinheit durch den Rohrquerschnitt vom Innenradius r und der Rohrlänge l strömende Flüssigkeitsvolumen Q gegeben ist durch: $Q = \pi r^4 \Delta p / 8 \eta l$, wobei Δp der Druckunterschied zwischen Röhrenanfang und -ende und η die dynamische Viskosität ist. Somit sind verstärkte Hyperämie und Vasodilatation als Teil einer verstärkten, natürlichen Entzündungsreaktion zu verstehen [1; 6; 12; 21; 35]. So läßt sich ein gehäuftes Auftreten großer Gefäßkaliber in einer heftigeren Entzündungsreaktion ausgesetzten und schlechter-funktionierenden Sickerkissen erklären. Auch Chang et al. betonen den Zusammenhang zwischen Grad der Entzündung und der Vaskularisation und heben sie als eine der wichtigen Vernarbungs-komponenten hervor [4]. Ciancaglini et al. konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stroma-Vaskularisation und der Sickerkissenfunktion feststellen[5].

Das Rundzellinfiltrat des Epithels kam früh-postoperativ signifikant häufiger in schlecht- als in gut-funktionierenden Sickerkissen vor. In einer früheren Untersuchung wurde diese Korrelation für die spät-postoperative Phase sowohl im Epithel wie auch im Stroma gefunden [10]. Erklärung für das verstärkte Rundzellinfiltrat in frühen, unzureichend-funktionierenden Sickerkissen kann eine übermäßige Entzündungsreaktion sein, die zu einer Rekrutierung von Leukozyten geführt hat, vornehmlich neutrophilen Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten [1; 6; 12; 21; 35]. Diese Zellmigration ist in Narbenkontraktionsvorgänge involviert [6].

Das Ergebnis, dass das Rundzellinfiltrat in unserer Studie früh-postoperativ in funktionierenden Sickerkissen signifikant geringer ist als in nicht-funktionierenden, stimmt damit überein, dass bevorzugt früh-postoperativ Gefäße mit kleinem Durchmesser in funktionierenden Sickerkissen nachgewiesen werden konnten.

Quantifiziertes Rundzellinfiltrat und Vaskularisation gemessen am Gefäßkaliber, deren pathophysiologische Rolle im Rahmen der Wundheilung oben gezeigt wurden, sind Parameter, die nur mit der IVKM, nicht jedoch mit der optischen Kohärenztomographie erfasst werden können. Die Kaliberdicke der stromalen

Gefäße kann mit der IVKM quantifiziert werden, klinisch ist die Angabe der Vaskularisierung und der Korkenziehergefäße nur semiquantitativ möglich. Da die Penetrationstiefe der IVKM nur auf $93,1 \pm 3,1 \mu\text{m}$ begrenzt ist, sind Wundheilungsvorgänge nur der oberflächlicheren Schichten beurteilbar.

Auch bei Betrachtung der Resultate unserer OCT-Daten sind Parallelen zu anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet zu finden. In unserer Studie kamen größere, suprasklerale Flüssigkeitsräume früh-postoperativ bei gut-funktionierenden Sickerkissen gehäuft vor, während dies bei nur unzureichend funktionierenden nicht der Fall ist. Dies entspricht den Ergebnissen von Müller et al., welche das niedrige OCT-Signal, die zahlreichen zystischen Hohlräume und die lockere innere Struktur in funktionierenden Sickerkissen betonen [23]. Diese zystischen Hohlräume führen somit zu einer lockeren inneren Struktur mit niedrigem OCT-Signal in funktionierenden Sickerkissen. Das Vorliegen eines insgesamt lockeren Bindegewebes mit gehäuftem Auftreten supraskleraler, zystischer Hohlräume in früh-postoperativ funktionierenden Sickerkissen könnte durch eine nur geringe Vernarbungstendenz und somit ausreichende Durchgängigkeit des Sickerkissens interpretiert werden.

Wie auch bei Theelen et al. und bei Zhang et al. wurde das „striping“-Phänomen mit hyporeflektiver, horizontaler Schichtung der Tenonkapsel, interpretiert als Drainage-Kanälchen, ($p=0,0119$) [32; 36] in unserer Studie früh-, nicht aber spät-postoperativ in funktionierenden Sickerkissen gefunden. Das „shading“-Phänomen umfasst laut Theelen et al. hingegen die verbesserten optischen Eigenschaften der Sklera oberhalb der filtrierenden Zone. Auch das „shading“-Phänomen ist mit funktionierenden Sickerkissen assoziiert [32]. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen „shading“-Phänomen und Sickerkissen-Funktion konnten wir nicht feststellen. Ebenso konnten wir, wie auch Leung et al., eine Korrelation zwischen der sogenannten „route under flap“, also ein Nicht-Wiederanlagern des Skleralappens in sein Bett, und dem Erfolg des Sickerkissens nicht bestätigen [19].

Spät-postoperativ

Während es früh-postoperativ keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Epithelzysten in funktionierenden und nicht-funktionierenden Sickerkissen in der IVKM gab, wiesen funktionierende Sickerkissen in unserer Studie spät-postoperativ signifikant mehr intraepitheliale Mikrozysten auf. Auch Ciancaglini et al. sowie Messmer et al. konnten eine signifikant größere Anzahl und Dichte intraepithelialer Mikrozysten in funktionierenden Sickerkissen nachweisen [5; 20]. Diese in funktionierenden Sickerkissen gehäuft nachzuweisenden Mikrozysten sind wohl als Kanälchen für die Passage des Kammerwassers zu interpretieren. Diese Mikrozysten könnten dem „striping“-Phänomen im OCT entsprechen. Die Abweichung, dass in unserer Studie epitheliale Mikrozysten in der IVKM gehäuft in der spät-postoperativen, funktionell-guten Gruppe nachzuweisen waren, das „striping“-Phänomen im OCT hingegen bevorzugt in der früh-postoperativ, guten Gruppe, kann wohl mit dem relativ kleinen, in unserer Pilotstudie untersuchten Patientenkollektiv erklärt werden.

Da das OCT eher eine Übersicht über das gesamte Sickerkissen gibt und die IVKM das Sickerkissen auf zellulärer Ebene darstellt, gibt es folglich wenige Kriterien, die mit beiden Verfahren erfasst werden. In unserer Studie war dies nur das Vorliegen von Mikrozysten in der IVKM und ihre Entsprechung im OCT, das „striping“-Phänomen. Auch bei der klinischen Spaltlampenuntersuchung ist das Vorliegen von Mikrozysten ein positiver Vorhersagewert für die Sickerkissenfunktion [26]. Dieser Parameter ist als positiver prognostischer Faktor für die Sickerkissen-Funktion somit den drei Untersuchungsverfahren IVKM, OCT und Spaltlampenuntersuchung gemeinsam.

Einen Zusammenhang zwischen einem bestimmten Stromamuster und der Funktionalität des jeweiligen Sickerkissens in der IVKM konnten wir weder früh- noch spät-postoperativ nachweisen. Ciancaglini et al. sahen dagegen eine

dünne, lockere Stromaschicht mit geringer Gewebedichte als konfokalmikroskopisches Zeichen eines ausreichenden transkonjunktivalen Kammerwasserausstromes an [5]. Analog zu Guthoff et al., Messmer et al. und Labbé et al. konnten Ciancaglini et al. ferner feststellen, dass eine niedrige Anzahl und Dichte an intraepithelialen Mikrozysten sowie dickes, dichtes und hyperreflektives subkonjunktivales Gewebe zu einer ungenügenden Kammerwasserfiltration führen und somit konfokalmikroskopisch Zeichen einer unzureichenden Sickerkissenfunktion sind [5; 10; 17; 20].

Dass es in unserer Studie spät-postoperativ keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Größe des Rundzellfiltrats bzw. der Gefäßkaliber und der Sickerkissen-Funktion gab, lässt sich dadurch interpretieren, dass die erste Phase der primären Wundheilung, die Entzündungsphase, welche durch seröse Exsudation und Blutzelltransmigration gekennzeichnet ist und v.a. von Monozyten und Granulozyten getragen wird, nach 2-3 Tagen von der Proliferationsphase mit gehäuftem Auftreten matrixbildender Fibroblasten abgelöst wird [1; 6; 12; 21; 15; 35]. Diese frühe, lokale Entzündungsreaktion mit reichlicher Vaskularisation und starkem Rundzellinfiltrat ist somit in der späten Gruppe abgeschlossen.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den mit dem OCT vermessenen Parametern Walldicke, Höhe von Kojunktiva/Tenon, Skleralappendicke, Größe oberflächlicher und tiefer zystischer Räume sowie Größe des subkonjunktivalen bzw. supraskleralen Raumes und der Sickerkissen-Funktion gefunden werden (Tab.4). Darüberhinaus war spät-postoperativ das „striping“-Phänomen bei lockerem Aufbau des subkonjunktivalen Bindegewebes mit zahlreichen Drainage-Kanälchen und Flüssigkeitsvakuolen, kein prognostischer Parameter für den Erfolg eines Sickerkissens, wie dies früh-postoperativ der Fall war.

Singh et al. untersuchten in einer prospektiven OCT-Studie folgende Charakteristika: Höhe, radiale und tangenziale Ausmaße des Hohlraums,

Vorhandensein von Mikrozysten, Dicke der Sickerkissenbedeckung und des Sklera-Lappens. Die Studie zeigte, ebenso wie die Studie von Kawana et al. [13], dass eine Zunahme des Gewebes über dem Sickerkissen wie auch das Vorhandensein eines hyporeflektiven Raumes zwischen Konjunktiva und Sklera für eine erfolgreiche Trabekulektomie sprechen, wohingegen eine dünne Konjunktiva ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist [31]. Diese Erkenntnis wurde auch vor und nach Lasersuturolyse bestätigt [30]. Ciancaglini et al. fanden dagegen keine Korrelation zwischen der Dicke der Konjunktiva und der Sickerkissen-Funktion gemessen am IOD [5].

Kawana et al. stellten ferner keine Korrelation des Augeninnendruckes mit den horizontalen, sagittalen und vertikalen Ausmaßen des Hohlraumes, der gesamten Sickerkissen-Höhe und dem darin enthaltenen Flüssigkeitsvolumen, dem Volumen des hyporeflektiven Bereiches sowie, abweichend von dieser und anderen Studien [5; 20], der Anzahl an zystischen Hohlräumen fest [13]. Auch Theelen et al. konnten keine signifikanten Volumenunterschiede der subkonjunktivalen bzw. supraskleralen Hohlräume im OCT bei funktionierenden und nicht-funktionierenden Sickerkissen nachweisen [32].

Bei der Volumenberechnung mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie erwies sich als vorteilhaft, dass ein großes Areal pro Zeit untersucht werden kann, wenn auch die Penetrationstiefe des OCT begrenzt ist. Das OCT dient also eher der Übersichtsdarstellung des Sickerkissens, während zelluläre Details nur mit der IVKM abgebildet werden können.

Kawana et al. führen als weitere Vorteile der dreidimensionalen optischen Kohärenztomographie an, dass exakte Lokalisation und Dimension besonders einfach bestimmt werden können, da die gesamte Läsion konsekutiv gescannt wird. So können Flüssigkeitsvakuolen sogar in subkonjunktivale und suprasklerale Flüssigkeitsräume differenziert werden. Mit zweidimensionalen Methoden ist dies hingegen nicht möglich. Ferner betont er, dass umgekehrt ein jedes Bilddetail aus dem dreidimensionalen Gesamt-Datensatz rekonstruiert werden könne. Zuletzt sei mit dem OCT eine en face-Bildanalyse möglich [13].

Im besten Falle könnten bestimmte Kriterien oder Meßmethoden definiert werden, wie z.B. ein von Müller et al. vorgeschlagener „scattering“- Score [23]. Dies würde die OCT-Messung objektivierbar machen und die Sickerkissen-Beurteilung erleichtern. Auch chirurgische Zweiteingriffe, wie needling oder Laser-Suturolyse, können mit Hilfe des OCTs auf ihren Erfolg kontrolliert werden, wie dies schon in Studien von Guthoff et al. bzw. Singh et al. getan wurde [9; 30].

Es wurde die Anwendung der optischen Kohärenztomographie zur Darstellung in der postoperativen Nachsorge der Sickerkissen in der Glaukom-Chirurgie dargestellt. Dank ihrer hohen Sensivität (>90dB), Spezifität und axialen Auflösung (<20 μ) konnten in dieser und weiteren Studien qualitative Charakteristika wie das Vorhandensein zystischer Hohlräume, sowie quantitative Parameter, wie die Höhe des Gewebewalles, untersucht werden [5; 11; 13; 19; 22; 23; 29; 31; 32; 36].

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem bestimmten, morphologischen Sickerkissentyp und dessen Funktion, wie dies Leung et al. bei funktionierenden diffusen oder zystischen und nicht-funktionierenden abgekapselten oder abgeflachten Sickerkissen zeigten, fanden wir weder früh- noch spät-postoperativ [19].

Es wurden diverse Einteilungen der Sickerkissen anhand ihrer Morphologie im OCT geschaffen [11; 19; 22; 29; 36]. Aber gerade die Zuordnung der Sickerkissen zu einem bestimmten, morphologischen Typ ist weiterhin vom Untersucher abhängig und unterliegt somit einer gewissen Subjektivität. Ebenso merkten Leung et al. an, dass auch die Beurteilung einer Gewebe-Reflektivität subjektiv ist und erst durch eine Pixel-Intensitätsmessungs-Software objektiviert werden könnte [19]. Savini et al. teilten die Sickerkissen im OCT in drei Gruppen ein: Typ A mit einer dicken Bedeckung und einem einzelnen großen, flüssigkeitsgefüllten Spaltraum, Typ B mit einer dünnen Bedeckung und multiplen großen, flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen und Typ C mit zahlreichen, irregulären und abgeflachten Flüssigkeitsräumen [29]. Dies entspricht im

Wesentlichen der Einteilung Miuras in eingekapselte, zystische und diffuse Sickerkissen [22] , wohingegen Hirooka et al. Sickerkissen, etwas davon abweichend, in einen zystoiden, einen geschichteten („layer type“) und einen diffusen Typ klassifizieren [11].

Eine andere Einteilung der Sickerkissen im OCT in funktionierende diffuse und zystische und nicht-funktionierende abgekapselte und abgeflachte findet sich bei Leung et al. [19]. An diese Einteilung hielten sich auch Zhang et al. und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass diffuse und zystische Sickerkissen typischerweise funktionstüchtig waren, wohingegen eingekapselte und abgeflachte sich durch eine unzureichende Funktion kennzeichneten [36].

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem bestimmten Sickerkissen-Typ und der jeweiligen Funktion konnten Ciancaglini et al. nicht bestätigen. Sie beschrieben die Reflektivität des Gewebewalles als einzigen signifikanten, prognostischen Faktor. Sie sei in funktionierenden niedriger als in nicht-funktionierenden Sickerkissen, also auch hier eine positive Beschreibung des „striping“-Phänomens Theelens in funktionstüchtigen Sickerkissen [5]. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Funktion der Sickerkissen und der Dicke des Gewebewalles sowie der biometrischen Indizes konnte er in seiner Studie, in welcher 60 Augen postoperativ einer OCT-Untersuchung unterzogen wurden, nicht bestätigen [5].

Da es, wie eingangs erwähnt, aus therapeutischen Gründen entscheidend ist, den Kammerwasser-Ausstrom über die Trabekulektomie aufrecht zu erhalten, um den Augeninnendruck zu senken, kommt der adäquaten Entwicklung des Sickerkissens enorme Bedeutung für den Erfolg von filtrierenden Operationen zu. Bei der Aufrechterhaltung dieser filtrierenden Funktion spielen Wundheilungsvorgänge der Bindehaut des Sickerkissens eine entscheidende Rolle. Mittels IVKM und optischer Kohärenztomographie fanden sich in dieser und anderen Studien [5; 9; 10; 11; 13; 16; 17; 19; 20; 22; 23; 29; 31; 32; 36] bereits sehr früh postoperativ Hinweise auf eine stattfindende Vernarbung.

Diese beginnt bereits am 2.-3. postoperativen Tag, wenn die Entzündungsphase in die Proliferationsphase übergeht und ein gehäuftes Auftreten von Fibroblasten festzustellen ist, die sich, induziert durch u.a. TGF- β , in aktinbildende und damit Wundkontraktur und Narbenbildung fördernde Myofibroblasten umwandeln [15; 21].

IVKM und optische Kohärenztomographie sind somit, als Ergänzung zur klinischen Sickerkissen-Beurteilung mit der Spaltlampe, vielversprechend in der filtrierenden Glaukom-Chirurgie [5; 9; 10; 11; 13; 16; 17; 19; 20; 22; 23; 29; 31; 32; 36]. Beide Methoden sollten keineswegs alternativ, sondern vielmehr supplementär eingesetzt werden, da die IVKM, ergänzend zur Übersichtsdarstellung des Sickerkissens mit dem OCT, Strukturen auf zellulärer Ebene und, als wesentlicher Vorteil gegenüber dem OCT, auch Gefäße darstellt. Somit ist es möglich, das Scheitern mancher Sickerkissen histopathologisch zu begreifen.

Eine möglichst früh-postoperativ durchgeführte Untersuchung scheint hierbei wichtig zu sein, da besonders im ganz frühen postoperativen Intervall für den Erfolg bzw. Mißerfolg des Sickerkissens entscheidende Wundheilungsvorgänge, wie eine gegebenenfalls stattfindende Abkapselung, ablaufen. Hier ist es bedeutsam, rechtzeitig zu intervenieren, sei es medikamentös oder chirurgisch.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die internen Strukturen von Sickerkissen in verschiedenen postoperativen Phasen sowohl mit dem Vorderabschnitts-OCT als auch in-vivo konfokalmikroskopisch am Patienten dargestellt und analysiert werden konnten. Hierbei konnte bei beiden Verfahren festgestellt werden, dass bestimmte Parameter prognostische Relevanz für die Funktion des Sickerkissens haben. Eine gute Sickerkissenfunktion korrelierte in der IVKM frühpostoperativ mit einem geringen Rundzellinfiltrat und einem geringem Gefäßdurchmesser und spät-postoperativ mit einer hohen Zahl epithelialer Zysten. Bei der optischen Kohärenztomographie ließ sich frühpostoperativ ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwesenheit supraskleraler Flüssigkeitsräume sowie dem Nachweis des „striping“-Phänomens und einer guten Sickerkissen-Funktion nachweisen. Eine Kombination dieser Verfahren mit dem klinischen Befund können in Zukunft dazu beitragen, die unterschiedlichen postoperativen Ergebnisse nach Trabekulektomie auf histopathologischer Ebene besser zu verstehen. Dadurch könnte das chirurgische Vorgehen sowie die adjuvante Medikamentengabe optimiert werden, das postoperative Sickerkissen-Management erleichtert werden und somit gegebenenfalls rechtzeitig interveniert werden. Somit könnte die Erfolgsrate nach filtrierenden Glaukomoperationen zukünftig gesteigert werden.

7. Literatur

1. Atreides SPA, Skuta GL, Reynolds AC: Wound healing in glaucoma filtering surgery, *Glaucoma Surgery* 2004, S. 61-106
2. Azuara-Blanco A and Jay Katz L: Dysfunctional Filtering Blebs, *Surv Ophthalmol* 1998 Oct, 43(2): 93-102
3. Cantor LB, Mantravadi A, WuDunn D, Swamynathan K, Cortes A: Morphologic classification of blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale, *J Glaucoma*. 2003 Jun; 12(3): 266-71
4. Chang L, Crowsten JG, Cordeiro MF et al.: The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2000; 45:49-68
5. Ciancaglini M et al.: Filtering bleb functionality: A clinical, anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy study, *J Glaucoma*. 2008 Jun/Jul, Vol.17, Nr. 4, S. 308-317
6. Cordeiro F et al.: Wound healing modulation after glaucoma surgery, *Curr Opin Ophthalmol* 2000: 11:121-126
7. Diestelhorst M, Khalili MA, Kriegelstein GK: Trabeculectomy: a retrospective follow-up of 700 eyes, *Int Ophthalmol* 1998; 22:211-220
8. Gramer E, Grehn F: Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma, 1999, Springer, Heidelberg, Berlin, S.50-54

9. Guthoff R, Guthoff T, Hensler D, Grehn F, Klink T: Bleb needling in encapsulated filtering blebs: Evaluation by optical coherence tomography, *Ophthalmologica* 2010; 224: 204-208
10. Guthoff R, Klink T, Schlunck G, Grehn F: In Vivo Confocal Microscopy of Failing and Functioning Filtering Blebs, *J Glaucoma* 2006; 15: 552-558
11. Hirooka K, Takagishi M, Baba T, Takenaka H, Shiraga F: Stratus optical coherence tomography study of filtering blebs after primary trabeculectomy with a fornix-based conjunctival flap, *Acta Ophthalmol.*2008, S.1-4
12. Jordan JF: Modulation der Wundheilung in der filtrierenden Glaukomchirurgie, *Ophthalmologe* 2003; 100: 340-359
13. Kawana K, Kiuchi T, Yasuno Y, Oshika T: Evaluation of trabeculectomy blebs using 3-dimensional cornea and anterior segment optical coherence tomography, *Ophthalmology* 2009 Mai; Vol.116, Issue 5: 848-855
14. Klink J, Schmitz B, Lieb W E, Klink T, Grein H-J, Sold-Darseff J, Heinold A, Grehn F: Filtering bleb function after clear cornea phacoemulsification: a prospective study, *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: 597-601. doi, S.598
15. Klink T, Guthoff R, Grehn F, Schlunck G: Nachsorge nach filtrierenden Glaukomoperationen, *Der Ophthalmologe* 2006; 103: 815-826
16. Labbé A, Dupas B, Hamard P, Baudouin C: Etude en microscopie confocale in vivo des bulles de filtration après chirurgie du glaucome, *J. Fr. Ophthalmol.*, 2004; 27, 10: 1083-1089
17. Labbé A, Dupas B, Hamard P, Baudouin C: In Vivo Confocal Microscopy study of Bleba after Filtering Surgery, *Ophthalmology* 2005; 112:1979-1986

18. Lang G K: Augenheilkunde, 3. Auflage, 1998, Thieme, Stuttgart, New York, S.266
19. Leung C et al.: Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with the Visante anterior segment optical coherence tomography, Br. J. Ophthalmol. Published online 27 Sep 2006; doi:10.1136/bjo.2006.100321
20. Messmer E, Zapp D, Mackert M, Thiel M, Kampik A: In Vivo Confocal Microscopy of Filtering Blebs After Trabeculectomy, Arch Ophthalmol. 2006; 124:1095-1103
21. Meyer-ter-Vehn T, Klink T, Grehn F, Schlunck G: Wundheilungsmodulation nach filtrierenden Glaukomoperationen: Was kommt nach TGF- β ?, Klin Monatsbl Augenheilkd 2009; 226: 22-26
22. Miura et al.: Three-dimensional anterior segment optical coherence tomography of filtering blebs after trabeculectomy, J Glaucoma. 2008 April/Mai, 17: S.193-196
23. Müller M et al.: Filtering Bleb Evaluation with Slit-Lamp-Adapted 1310-nm Optical Coherence Tomography, Curr Eye Res. 2006 Nov; 31(11): 909-915
24. Pfeiffer N: Glaukom und okuläre Hypertension, 2.Auflage, 2005, Thieme, Stuttgart, S.1, 2, 48
25. Picht G et al.: Nachbetreuung von Glaukomen, Ophthalmologe 2001, 98:629-634
26. Picht G, Grehn F: Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality, Curr Opin Ophthalmol 1998 Apr; 9(2):2-8

27. Picht G, Grehn F: Sickerkissenentwicklung nach Trabekulektomie, Ophthalmologe 1998, 95:350-387
28. Sachserweger M: Augenheilkunde, 2.Auflage, Duale Reihe, MLP Thieme, S. 213-215 und 227
29. Savini G, Zanini M, Barboni P: Filtering blebs imaging by optical coherence tomography, Clin Experiment Ophthalmol.2005 Oct; 33(5): 483-489
30. Singh M et al.: Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging of trabeculectomy Blebs Before and After Laser Suture Lysis, American Journal of Ophthalmology.2007 Mai; Vol 143, Issue 5, S.873-875
31. Singh M et al.: Imaging of Trabeculectomy Blebs Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography, Ophthalmology. 2006 Oct 26; doi:10.1016/j.ophta.2006.05.578
32. Theelen T, Wesseling P, Keunen JE, Klevering BJ: A pilot study on slit-lamp adapted optical coherence tomography imaging of trabeculectomy filtering blebs, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Nov; doi: 10.1007/s00417-006- 0476-2
33. Wells AP, Crowston JG, Marks J, et al.: A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery. J Glaucoma. 2004; 13:454-460

34. Wells AP, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT: Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C, *Ophthalmology* 110: 2192-2197
35. Zarbin M, Chu D: Diagnosis and surgical techniques, *Surv Ophthalmol* 2003; Vol 48; 314-346
36. Zhang Y, Wu Q, Zhang M, Song B, Du X, Lu B: Evaluating subconjunctival bleb function after trabeculectomy using slit-lamp optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy, *Chinese Medical Journal*.2008;121(14):1274-1279

8. Anhang

Danksagung

Herrn Prof. Dr. F. Grehn danke ich für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung während der Entstehung der Arbeit.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Haigis bedanken.

Herrn Dr. R. Guthoff danke ich für die Betreuung der Arbeit.

Für die Unterstützung in jeder Hinsicht möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken.

Lebenslauf

Geboren 14.07.1982

Am 14.07.1982 wurde ich als Tochter des Chirurgen Prof. Dr. Tilman Mischkowsky und seiner Ehefrau, der Kieferorthopädin Dr. Ulrike Mischkowsky, geborene Nicklisch, in Heidelberg geboren.

Aus beruflichen Gründen meines Vaters zogen wir 1984 nach Kempten im Allgäu.

Grundschule

Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Haubenschloß Schule in Kempten.

Gymnasium

Von 1992 bis 2001 besuchte ich das Allgäu-Gymnasium Kempten, an dem ich 2001 das Abitur ablegte.

Studium der Zahnmedizin

Mit dem Wintersemester 2001/2002 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, wo ich im November 2006 das Staatsexamen bestand.

Promotionsarbeit

Im Wintersemester 2006/2007 begann ich an der Universitäts-Augenklinik Würzburg bei Prof. Dr. F.Grehn mit meiner Dissertation

Approbation

Am 7.Dezember 2006 wurde mir die
Approbation als Zahnärztin erteilt.

Zahnärztin

Von November 2007 bis Dezember 2009
war ich beruflich an einer Zahnklinik in
Kristiansund in Norwegen tätig.

Kempton, den 12.02.2010