

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn

Inzidenz und Verlauf der Antimetaboliten-induzierten
kornealen Epitheliopathie nach intra- und postoperativer
5-Fluorouracil-Applikation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Svea Wimmer

aus Ludwigsburg

Würzburg, Januar 2013

Referent: Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2013

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhalt

1.	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	4
2.	Material und Methoden	5
2.1	Einschlusskriterien	6
2.2	Klinisches Vorgehen	7
2.3	Methoden der Patientenakten-Auswertung	9
2.4	Methoden der statistischen Auswertung	13
3.	Ergebnisse	14
3.1	Demographische Daten	15
3.2	Epithelbefunde	16
3.2.1	Frühpostoperative Epithelbefunde	16
3.2.2	Spätpostoperativer Epithelbefund	23
3.3	Sickerkissenbefund	25
3.3.1	Korkenziehergefäße	25
3.3.2	Mikrozysten	26
3.4	Operationserfolg	27
3.4.1	Visus	27
3.4.2	Augennendruck	30
3.4.3	Berechnung des Operationserfolges	32
3.5	Begleitende Einflussfaktoren	34
3.5.1	Medikation	34
3.5.2	Glaukomart	43
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
4.	Diskussion und Beantwortung der Fragestellung	47
5.	Fazit, Kritik und Ausblick	60
6.	Zusammenfassung	58
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	65
9.	Anhang	66
10.	Abkürzungsverzeichnis	86

1. Einleitung

Das Glaukom, welches sehr unterschiedlicher Pathogenesen sein kann, ist eine der häufigsten Ursachen für einen Sehnervschaden. Der Sehnerv verliert auf Grund eines relativ zu hohen Augeninnendrucks mechanisch oder aufgrund von Mangeldurchblutung kontinuierlich an Nervenfasern, was zu fortschreitenden Gesichtsfeldausfällen und unbehandelt letztendlich zu Erblindung führt ^[1]. Damit ist das Glaukom die zweithäufigste Ursache für Erblindung in Deutschland, nach altersbedingter Makuladegeneration und gefolgt von diabetischer Retinopathie ^[2]. Charakteristisch für das Glaukom ist ein erhöhter Augeninnendruck (>21mmHg), der durch einen ungenügenden Kammerwasserabfluss entstehen kann. Die Senkung des Augeninnendrucks ist das Ziel der verschiedenen Therapieformen, die heute Anwendung finden. Je nach Glaukomart wird in der Regel zunächst eine medikamentöse Augeninnendrucksenkung angestrebt, meist in Form von Augentropfen. Beta-Blocker, Alpha-2-Agonisten und Karboanhydrasehemmer hemmen die Kammerwasserproduktion, Prostaglandinderivate haben einen positiven Einfluss auf den uveoskleralen Abfluss und Adrenalin-derivate sowie Parasympathomimetika erhöhen den Abfluss durch das Trabekelwerk ^[3].

Ist die medikamentöse Therapie nicht ausreichend oder wird sie schlecht vertragen und ist die Indikation für eine Operation noch nicht gegeben, findet die Laserbehandlung des Trabekelmaschenwerks, das den Kammerwasserabfluss reguliert, Anwendung. Durchgesetzt haben sich Laser, die im Grünbereich emittieren, wie der Argonionenlaser. Der genaue Wirkmechanismus ist auch heute noch umstritten. Es wird angenommen, dass es an den behandelten Gewebstellen durch Überhitzung zu einer Schrumpfung kommt und dadurch das Trabekelwerk scheringitterartig aufgezogen wird. Dies hat eine Öffnung der Poren zur Folge und ermöglicht so einen verbesserten Kammerwasserabfluss ^[4]. Allerdings wird mit der Argonlasertrabekuloplastik eine geringe Drucksenkung und das auch nur für wenige Jahre erreicht ^[3].

Versagen die oben beschriebenen Therapien der Augeninnendrucksenkung, ist eine chirurgische Intervention angezeigt. Von den existierenden Operationsverfahren interessiert hier vor allem die Trabekulektomie, eine filtrierende Methode, bei der durch das Trabekelwerk eine rechteckige Öffnung in die vordere Augenkammer angelegt wird. Nach Präparation eines limbus- oder fornixständigen Konjunktiva-Lappens wird mittels lamellierender Präparation ein

Skleradeckel geschaffen und an der Grenze von Kornea und Sklera ein Teil der Lederhaut inklusive Trabekelwerk und Schlemmkanal entfernt. Durch diese Öffnung wird die prolabierende Iris im Sinne einer peripheren Iridektomie herausgetrennt. Das so entstandene Iriskolobom und der durch Nähte fixierte Skleradeckel übernehmen Filter- und Ventilfunktionen für das austretende Kammerwasser, welches nun unter die Bindehaut gelangt und ein sog. Filter- oder Sickerkissen ausbildet. Dieses wird vom Oberlid verdeckt und so geschützt ^{[3], [5]}.

Das Sickerkissen neigt durch die natürlich einsetzende Wundheilung zu Vernarbungen und damit zum Verschluss des künstlich hergestellten Abflussweges, so dass der Augeninnendruck wieder ansteigt. Um dem entgegen zu wirken, wird seit den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts die intraoperative Anwendung von Antimetaboliten praktiziert und damit die Erfolgsrate von fistulierenden Glaukomoperationen erheblich verbessert ^{[6], [7], [8], [9], [10]}. Mit konventioneller Nachsorge nach Trabekulektomie beträgt die Erfolgsrate nur etwa 40%. Diese kann durch eine intensivierte postoperative Nachsorge im Sinne einer wundmodulierenden Therapie auf ca. 50% gesteigert werden. Dabei werden, angepasst an die aktuelle Sickerkissenmorphologie, topische Steroide und 5-Fluorouracil eingesetzt um eine überschießende Wundheilung des Sickerkissens zu vermeiden ^[11]. Andere Autoren beurteilen die Senkung der Quote der versagenden fistulierenden Operation durch Wundmodulation mittels 5-FU noch positiver mit 56-79% ^{[9], [12], [13], [14], [15]}.

5-Fluorouracil ist ein Antimetabolit und findet als Zytostatikum, neben seinem Einsatz während

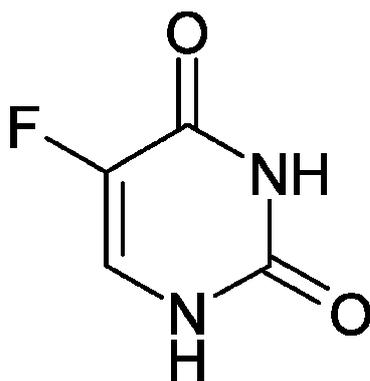


Abb. 1-1: Chemische Struktur von 5-Fluorouracil (Quelle: Wikipedia)

und nach filtrierenden Glaukomoperationen, vor allem bei Chemotherapien Verwendung. Es wurde 1957 von DUSHINSKI ET AL. synthetisiert ^[16] und fand erstmals in den frühen 1980ern Verwendung in der Glaukomchirurgie ^[17]. Die Wirkweise besteht darin, dass 5-FU als Analogon der Nukleinbase Uracil (ein RNA-Nukleotid) eine starke Strukturähnlichkeit mit den DNA-Nukleotiden Cytosin und Thymidin aufweist und so anstatt dieser in die DNA bzw. RNA eingebaut wird. Dies hat eine fehlerhafte RNA-Synthese zur Folge und damit die Inhibierung der Zellteilung. Weiterhin hemmt 5-FU die Thymidylat-Synthase

und die Methylierung der Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure, was sich negativ auf die Proliferationsrate von Fibroblasten auswirkt und somit eine hemmende Wirkung auf die Vernarbung des Sickerkissens hat ^{[18], [19], [20], [21]}.

Die proliferationshemmende Wirkung von 5-FU hat neben dem erwünschten Effekt der gehemmten Wundheilung des Sickerkissens eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen, die ihrerseits mit postoperativen Komplikationen einhergehen. So werden korneale Epitheldefekte, konjunktivale Wund- und Nahtleckagen und als deren komplizierende Folgen sogar suprachoroidale Blutungen, Netzhautablösungen, subepitheliale korneale Narbenbildung, Endophthalmitis und maligne Glaukome beschrieben ^{[22], [23]}.

1.1 Fragestellung

In dieser Arbeit wurden die Inzidenz und der Verlauf kornealer Epitheliopathien in Abhängigkeit unterschiedlicher Dosen postoperativer 5-FU-Applikation untersucht, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. *Wie hoch ist die Inzidenz einer früh- bzw. spätpostoperativen Hornhaut-Epitheliopathie nach postoperativer 5-FU-Gabe?*
2. *Gibt es einen Dosis-Wirkungseffekt bezüglich 5-FU-Gabe und Augenoberflächenstörungen?*
3. *Welchen Einfluss hat die 5-FU-Dosis auf die Dauer und Größe der Oberflächenstörung?*

Ferner waren als sekundäre Fragestellung der Operationserfolg mit seinen entsprechenden klinischen Parametern wie Augeninnendruck und Visus, sowie die Medikation im Zusammenhang mit der 5-FU-Dosis von Interesse:

4. *Welchen Einfluss hat die postoperative 5-FU-Dosis auf die langfristige Senkung des Augeninnendrucks, besonders bei Patienten, welche laut einer validierten Klassifikation ein hohes Risiko für eine Vernarbung des Sickerkissens aufweisen und damit auf den Operationserfolg?*
5. *Welche Auswirkung hat die postoperative 5-FU-Anwendung auf den postoperativen Visus?*
6. *Besteht ein Zusammenhang zwischen der postoperativen 5-FU-Dosis und der postoperativ notwendigen Medikation und benötigen Patienten mit einer Epitheliopathie eine höhere Anzahl und Dosis an Medikamenten und wenn ja, welche?*

2. Material und Methoden

In einer retrospektiven, nicht-randomisierten Studie wurden die klinischen Dokumentationen von 103 Patienten der Augenklinik der Universität Würzburg ausgewertet. Die Patienten hatten sich in den Jahren von 1998 bis 2005 einer Trabekulektomie mit intraoperativer Anwendung des Antimetaboliten 5-Fluorouracil (5-FU) unterzogen.

Zehn Patienten erhielten postoperativ keine weitere Antimetaboliten-Therapie und wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Die anderen 93 Patienten erhielten im postoperativen Verlauf 5-Fluorouracil in variabler Gesamtdosis subkonjunktival appliziert. Entsprechend ihrer Gesamtdosis wurden 35 Patienten einer Niedrigdosisgruppe (5-35mg) und 58 Patienten einer Hochdosisgruppe (mehr als 35mg) zugeteilt.

Die Auswertung der Patientenakten erfolgte mittels eines Abfragebogens (vgl. Anhang, Seite 79, Fragebogen).

2.1 Einschlusskriterien

Es wurde pro Patient nur ein Auge betrachtet und, sofern Informationen über eine weitere Trabekulektomie am zweiten Auge vorlagen, wurde ausschließlich das chronologisch zuerst operierte Auge einbezogen.

Die betrachteten Untersuchungen fanden präoperativ, frühpostoperativ während der überwiegend im ersten Monat stattfindenden stationären postoperativen 5-FU-Anwendungen und spätpostoperativ nach drei und 12 Monaten statt. Die präoperativen Werte wurden während des stationären Aufenthalts unmittelbar vor der OP erhoben und stellen Mittelwerte der täglichen Befunde dar. Die spätpostoperativen Kontrolltermine mussten in einem definierten Zeitfenster von drei Monaten \pm 30 Tagen und zwölf Monaten \pm 90 Tagen stattfinden.

Eine Mindestdokumentation von drei Monaten postoperativ war obligat für den Einschluss in die Studie. Spätere Untersuchungen wurden nur erfasst, wenn das Kriterium der Zwölf-Monats-Kontrolle erfüllt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit präoperativ pathologischem Hornhautbefund und voroperiertem Auge im Rahmen einer Glaukom-Therapie, wobei die Argonlasertrabekuloplastik eine Ausnahme bildete. Fand die erstmalige postoperative 5-FU-Gabe später als drei Monate nach der Trabekulektomie statt, führte dies ebenfalls zum Studienausschluss.

Entwickelten die Patienten postoperativ eine Erosio, so wurden nur die Fälle in die Studie aufgenommen, deren Erosio sich nicht später als drei Monate nach der letzten 5-FU-Gabe bzw. nach der Operation, wenn keine postoperative Antimetaboliten-Therapie stattfand, ereignete.

2.2 Klinisches Vorgehen

Vor der Trabekulektomie gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis für die Anwendung von 5-Fluorouracil, welches zwar eine Zulassung für die Humanmedizin, jedoch nicht ausdrücklich für den Einsatz während und nach Glaukomoperationen besitzt.

Intraoperativ, vor Eröffnung der Vorderkammer, wurde der Antimetabolit (5mg 5-FU, d.h. 100µl einer 50mg/ml-Lösung) über ein Polyvinylacetat-Schwämmchen (Raucocel®; Rauscher, Wien, Österreich) von 8x8mm bzw. vier Streifen à 2x8mm zwischen Bindehaut und Sklera für eine Dauer von drei Minuten appliziert.

Die Untersuchungen am zu operierenden bzw. operierten Auge erfolgten unter Zuhilfenahme einer Spaltlampe und nach Applikation von 0,17% Natrium-Fluoreszein (Fluoreszein SE Thilo®; Alcon).

Der Visus wurde mit einem Sehzeichenprojektor in fünf Metern Entfernung oder mit Meterlesetafeln bestimmt.

Die intraokulare Druckmessung erfolgte mit Hilfe der Applanationstonometrie nach Goldmann an der Spaltlampe am sitzenden Patienten. Dabei wurde die Hornhaut mit einem Oberflächenanästhetikum, welches mit Fluoreszein versetzt ist, benetzt (Thilorbin®, Alcon Pharma GmbH). Anschließend wurde mit einem Messkörperchen eine vordefinierte Fläche (ca. 3 mm im Durchmesser) auf der Hornhaut appliziert. Der dazu benötigte Druck entspricht dem Augeninnendruck und wurde an einer Skala abgelesen^[3].

Die Sickerkissenbewertung wurde nach den Konventionen des Würzburg Bleb Classification



Abb. 2-2: Sickerkissen
(Quelle: Univ. Augenklinik Würzburg)

Score (WBCS)^[24], einer evaluierten und standardisierten Klassifikation durchgeführt. Dabei wird das Sickerkissen nach den Parametern Vaskularisierung, Korkenziehergefäße, Abkapselung und Mikrozysten mit den Werten null bis drei und deren Zwischenstufen, z.B. „1,5“, benotet und

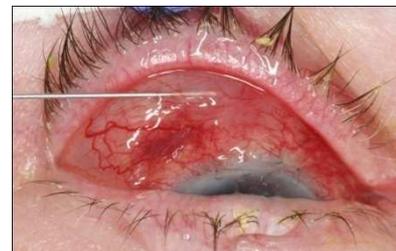


Abb. 2-1: Bindehautschwellung unmittelbar nach subkonjunktivaler 5-FU-Injektion
(Quelle: Univ. Augenklinik Würzburg)

zusätzlich die Verschieblichkeit der Bindehaut-Tenon und die Prominenz des Sickerkissens als Vielfaches der Hornhautdicke deskriptiv angeben^[25].

Auf Grundlage des Sickerkissenbefunds, der die Beurteilung des postoperativen

Heilungsverlaufs und damit des aktuellen Erfolgs der Trabekulektomie zulässt^[26], wurde den Patienten 5mg 5-FU subkonjunktival als Tagesdosis injiziert. Eine volle Nachbehandlungsserie mit 5-FU besteht in der Regel aus einer 5mg-Injektion pro Tag für eine Woche und anschließend eine Injektion pro Woche für weitere sechs Wochen^{[11], [27]}. Jedoch wurde in der Praxis die individuelle Gesamtdosis dem Therapiebedarf und dessen Toleranz durch die Augenoberflächen angepasst. Die Injektion erfolgte nach sechsmaliger Applikation von Tetracainhydrochlorid 0,6% (Ophtocain-N[®]; Dr. Winzer Pharma GmbH) im Abstand von fünf Minuten und einer einmaligen Gabe von Dexpanthenol 5% Augengel (Corneregel[®]; Bausch & Lomb) zum Oberflächenschutz. 5mg 5-FU wurden über einen möglichst langen Stichkanal neben das Sickerkissen subkonjunktival injiziert (Kanüle, 27 Gauge), jeweils im täglichen Wechsel temporal und nasal. Direkt nach der Injektion wurde die Punktionsstelle mit einem Wattestäbchen komprimiert und der Bindehautsack und die Hornhaut mit 120ml Kochsalzlösung gespült.

2.3 Methoden der Patientenakten-Auswertung

Von den erhobenen Daten während der prä- und postoperativen Untersuchungen waren folgende Parameter für diese Studie von Bedeutung: Der morphologische Befund des Auges, insbesondere der Zustand der Kornea, der Visus, der intraokulare Druck, der Sickerkissenscore und die Medikation. Die Angabe des jeweiligen präoperativen Wertes stellt den Durchschnittswert während der unmittelbaren präoperativen stationären Verweildauer dar.

Die Hornhaut wurde hinsichtlich ihrer strukturellen Integrität und Oberflächenbeschaffenheit beurteilt.



Abb. 2-4: Gesunde Hornhaut
(Quelle: Univ. Augenlinik Würzburg)

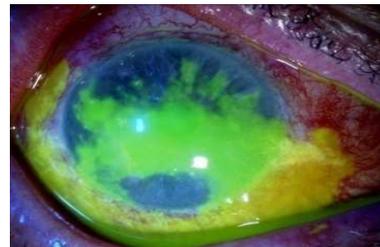


Abb. 2-3: Hornhaut mit fluoreszeingelber Erosio
(Quelle: Univ. Augenlinik Würzburg)

Die Befunde der Epithelstippung wurden in fünf mögliche Gruppen unterteilt: Ohne pathologischen Befund, leichte, mittlere, schwere Stippung und Erosio. Traten bei einem Auge mehrere Erosionen im Verlauf der Krankengeschichte auf, so wurde nur die chronologisch erste Erosio nach OP ausgewertet. Die Größe der Erosio wurde anhand der entsprechenden Skizzen in der Patientenakte wie folgt bewertet: punktförmig, ein Drittel der Hornhaut, zwei Drittel der Hornhaut und ganze Hornhaut. Die beiden ersten und letzten Größen wurden in der Auswertung zusammenfasst, so dass die Erosionsgröße die Parameter „kleiner“ oder „größer als halbe Hornhautoberfläche“ erhielt (vgl. Abb. 2-5). Der Hornhaut-Befund wurde während der 5-FU-Injektionsserien und bei Auftreten einer Erosio nach oben genanntem Schema ausgewertet.

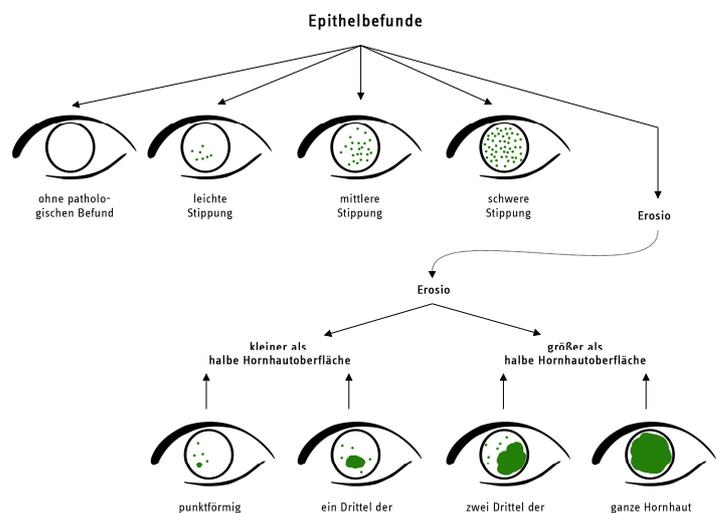
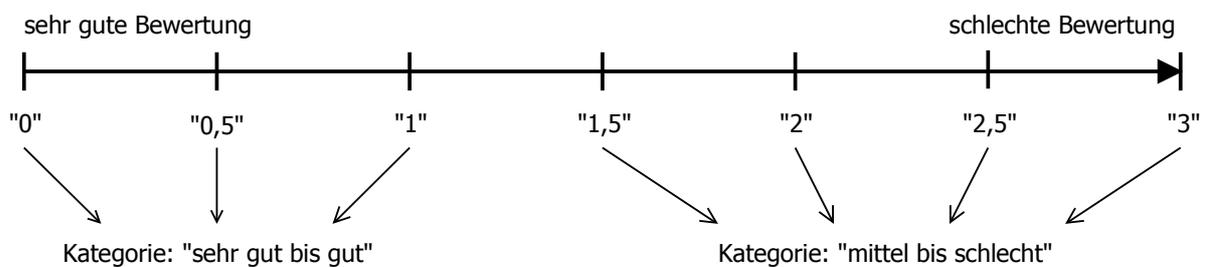


Abb. 2-5: Klassifizierung der Epithelbefunde anhand der aktenseitigen Dokumentation

Die Auswertung des *Sickerkissen-Scores* beschränkte sich auf die Korkenziehergefäße und die Mikrozysten, da diese als besonders sensitive Frühindikatoren für den Sickerkissenerfolg gelten [28], [29]. Die Korkenziehergefäße waren in den Patientenakten mit „0“, „1“, „2“, „3“ und Zwischenabstufungen wie z.B. „1,5“ bewertet. Diese Bewertungen wurden anhand ihrer klinischen Bedeutung in den Kategorien „sehr gut bis gut (0-1)“ und „mittel bis schlecht (1,5-3)“ zusammengefasst. Analog dazu wurde mit den aktenseitig dokumentierten Mikrozystenbewertungen verfahren, wobei jedoch Bewertungen von „3“ bis „2“ der Kategorie „sehr gut bis gut“ und Bewertungen von „1,5“ bis „0“ der Kategorie „mittel bis schlecht“ zugeordnet wurden (vgl. Abb. 2-6).

Sickerkissen-Score

Korkenziehergefäße:



Mikrozysten:

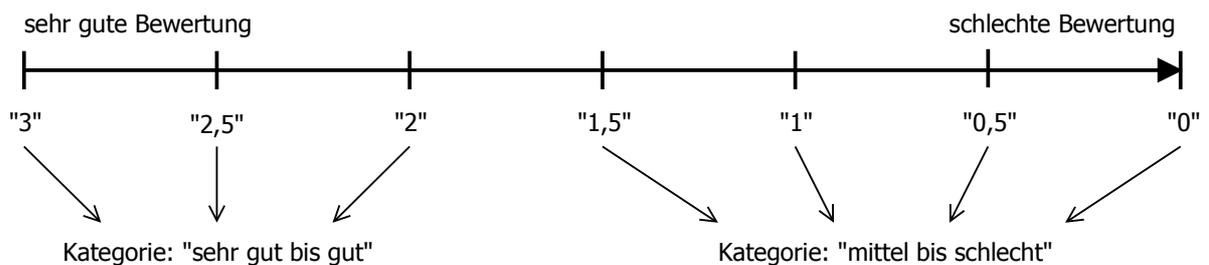


Abb. 2-6: Klassifizierung des Sickerkissen-Scores

Der Visus wurde mit reellen Zahlen, aber auch mit Beschreibungen wie z.B. „Handbewegung“ angeben. Um der statistischen Auswertbarkeit Rechnung zu tragen, erfolgte die Umrechnung in logMar-Einheiten (vgl. Anhang, Seite 66, LogMar-Tabelle). Die Sehschärfe wurde mit (c.c. - cum correctione) und ohne Korrektur (s.c. - sine correctione) von Refraktionsfehlern bestimmt. Um eine fehlerfreie Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur die Sehschärfen miteinander verglichen, die mit der gleichen Methode gemessen worden waren.

Die prozentuale Drucksenkung wurde mit Hilfe des Augeninnendrucks berechnet und zwar zu den Zeitpunkten drei und zwölf Monate postoperativ im Verhältnis zu präoperativ. Hatte zum Beispiel ein Auge präoperativ einen Augeninnendruck von 29mmHg und drei Monate postoperativ von 12mmHg, so betrug die prozentuale Drucksenkung zum Drei-Monats-Kontrolltermin 58,6%.

Der Operationserfolg definierte sich wie folgt: war die prozentuale Drucksenkung größer oder gleich 30% und der erreichte Augeninnendruck kleiner oder gleich 18mmHg, so wurde der OP-Erfolg als „sehr gut“ bewertet. Eine prozentuale Drucksenkung von mehr oder gleich 20% und ein Druck von weniger oder gleich 21mmHg ergaben einen „guten“ OP-Erfolg. Ein „qualifizierter Erfolg“ wurde erreicht, wenn die Drucksenkung mehr als 30% und der Druck kleiner oder gleich 25mmHg betrug oder ein Druck kleiner oder gleich 21mmHg nur mit Hilfe drucksenkender Augentropfen erreicht wurde. Die Operation wurde zum „Misserfolg“, wenn die prozentuale Drucksenkung niedriger als 20% war oder die Einnahme systemisch wirkender, druckregulierender Medikamente notwendig war (vgl. Tab. 2-1).

Definition des OP-Erfolges				
	prozentuale Drucksenkung	erreichter Augeninnendruck	lokale Drucksenkung (Augentropfen)	systemische Drucksenkung
sehr gut	≥ 30%	≤ 18mmHg	nein	nein
gut	≥ 20%	≤ 21mmHg	nein	nein
qualifiziert	> 30%	≤ 25mmHg	nein	nein
	> 30%	≤ 21mmHg	ja	nein
Misserfolg	< 20%			nein
				ja

Tab. 2-1: Definition des Operationserfolges

Die Medikationsdokumentation umfasste sowohl die systemische als auch die topische Anwendung, wobei auf letzterer der Fokus lag. Während die systemische Medikamentenverordnung hauptsächlich der antiglaukomatösen Therapie mit Karboanhydrasehemmern (Diamox®; Goldshield Pharmaceuticals Ltd.; Glau-pax®; OmniVision GmbH) angehörte, erstreckte sich der Wirkungsbereich der lokalen Augentropfen und -salben von Oberflächenpflege über Antiglaukomatosa, Mydriatika, Steroide bis hin zur Antibiotika- und Schmerztherapie (vgl. Anhang, Seite 83, Medikamenteneinteilung). Ausgewertet wurden die Anzahl der Patienten, die systemische Drucksenkung benötigten und die, die Tropfen (alle Arten von Tropfen, einschließlich Salben), drucksenkende Tropfen und oberflächenpflegende Tropfen zu den drei Untersuchungszeitpunkten bekamen. In einem weiteren Schritt wurde die durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffanzahl prä- und postoperativ errechnet und verwertet. Bei Kombinationspräparaten wurden die einzelnen Wirkstoffe, nicht das Präparat gezählt.

2.4 Methoden der statistischen Auswertung

Wie bereits beschrieben wurde, setzte sich das Patientengut aus drei Untersuchungsgruppen, abhängig von ihrer postoperativen 5-FU-Gesamtdosis zusammen.

Auf Grundlage entsprechender Tests auf Normalverteilung wurde davon ausgegangen, dass alle Daten dieser Arbeit nicht normalverteilt sind. Das Signifikanzniveau wurde mit $p=0,05$ definiert.

In den meisten Fällen waren mehr als zwei, meist drei Variablen gegeneinander zu testen (z.B. drei Untersuchungsgruppen, drei Untersuchungszeitpunkte). Zeigte der entsprechende Test einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Variablen, erfolgte die sog. Post-Hoc-Analyse, bei der die Variablen in allen möglichen Zweier-Kombinationen (z.B. Kontrollgruppe vs. Niedrigdosisgruppe, Kontrollgruppe vs. Hochdosisgruppe und Niedrigdosisgruppe vs. Hochdosisgruppe) gegeneinander getestet wurden um zu berechnen, wo genau bzw. zwischen welchen Variablen der signifikante Unterschied bestand.

Der Vergleich der Untersuchungsgruppen stellte einen Vergleich unverbundener Stichproben dar. Handelte es sich dabei um stetige Daten, z.B. Messdaten, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet und ggf. anschließend der Mann-Whitney-U-Test, um ermittelte Signifikanzen im Sinne der Post-Hoc-Analyse zwischen den Gruppen zu lokalisieren. Waren die Daten kategorialer Natur, z.B. ja/nein-Daten, fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung, unterstützt vom exakten Test nach Fisher zur Lokalisation von signifikanten Unterschieden.

Verbundene Stichproben, wie der Vergleich von Daten zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, erforderten bei stetigen Daten den Friedman-Test und gegebenenfalls den Wilcoxon-Test. Bei kategorialen Daten fand der McNemar-Test Verwendung.

Die Berechnung von Korrelationen erfolgte aufgrund der nicht normalverteilten Daten nach Spearman-Rho.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS[®], SPSS Inc. (Version 16.0.1) durchgeführt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Untersuchungsergebnisse von 103 Augen mit Trabekulektomie und intraoperativer 5-FU-Injektion von 103 Patienten ausgewertet, die, in Abhängigkeit ihrer **postoperativen** Gesamt-5-FU-Dosis, in drei Untersuchungsgruppen unterteilt wurden. Die Kontrollgruppe erhielt kein 5-FU postoperativ, die Niedrigdosisgruppe bis zu 35mg 5-FU und die Hochdosisgruppe mehr als 35mg 5-FU postoperativ. Die 5-FU-Dosis war in der Niedrigdosisgruppe signifikant kleiner als in der Hochdosisgruppe ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

	Kontrollgruppe kein 5-FU	Niedrigdosisgruppe bis zu 35mg 5-FU	Hochdosisgruppe mehr als 35mg 5-FU	
Patienten	10	35	58	
5-FU-Dosis	-	27,6±8,6mg (Min 5mg, Max 35mg)	55,5±11 mg (Min 4 mg, Max 80mg)	$p < 0,001$

Tab. 3-1: durchschnittliche Gesamt-5-FU-Dosis

3.1 Demographische Daten

Von den 103 Patienten waren 64 männlich (62,1%) und 39 weiblich (37,9%). Das Alter betrug durchschnittlich $61,1 \pm 12,6$ Jahre. Es wurden 49 (47,6%) linke und 54 (52,4%) rechte Augen operiert. 52,4% waren an einem primären Offenwinkelglaukom (POWG) erkrankt, 30,1% litten an einem Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) und 17,5% an anderen Glaukomarten.

Tab. 3-2 zeigt die Zuordnung der demographischen Daten zu den jeweiligen Untersuchungsgruppen, die hinsichtlich Alter, Geschlecht, operiertes Auge und Glaukomart keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	
Patienten	10	35	58	
Alter	65,3±12,2 Jahre	59±12,8 Jahre	61,6±12,6 Jahre	p=0,261
Geschlecht				p=0,625
männlich	60% (n=6)	68,6% (n=24)	58,6% (n=34)	
weiblich	40% (n=4)	31,4% (n=11)	41,4% (n=24)	
Operiertes Auge				p=0,499
links	30% (n=3)	48,6% (n=17)	50% (n=29)	
rechts	70% (n=7)	51,4% (n=18)	50% (n=29)	
Glaukomart				p=0,933
POWG	50% (n=5)	51,4% (n=18)	53,5% (n=31)	
PEX	40% (n=4)	28,6% (n=10)	29,3% (n=17)	
andere	10% (n=1)	20% (n=7)	17,2% (n=10)	

Tab. 3-2: Patientenpopulation

3.2 Epithelbefunde

3.2.1 Frühpostoperative Epithelbefunde

3.2.1.1 Erosioinzidenz

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Erosion und der Zugehörigkeit zu einer der drei Untersuchungsgruppen ist in Abb. 3-1 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die Erosioinzidenz in der Kontrollgruppe, die kein 5-FU postoperativ erhalten hat, mit 30% am niedrigsten war und zunahm, je mehr 5-FU postoperativ verabreicht wurde. So zeigte die Niedrigdosisgruppe, die maximal 35 mg des Antimetaboliten erhielt, einen Anteil von 63% und die Hochdosisgruppe, deren Gesamtdosis über 35 mg betrug, einen Anteil von 81% an Patienten, die postoperativ eine Erosion entwickelten.

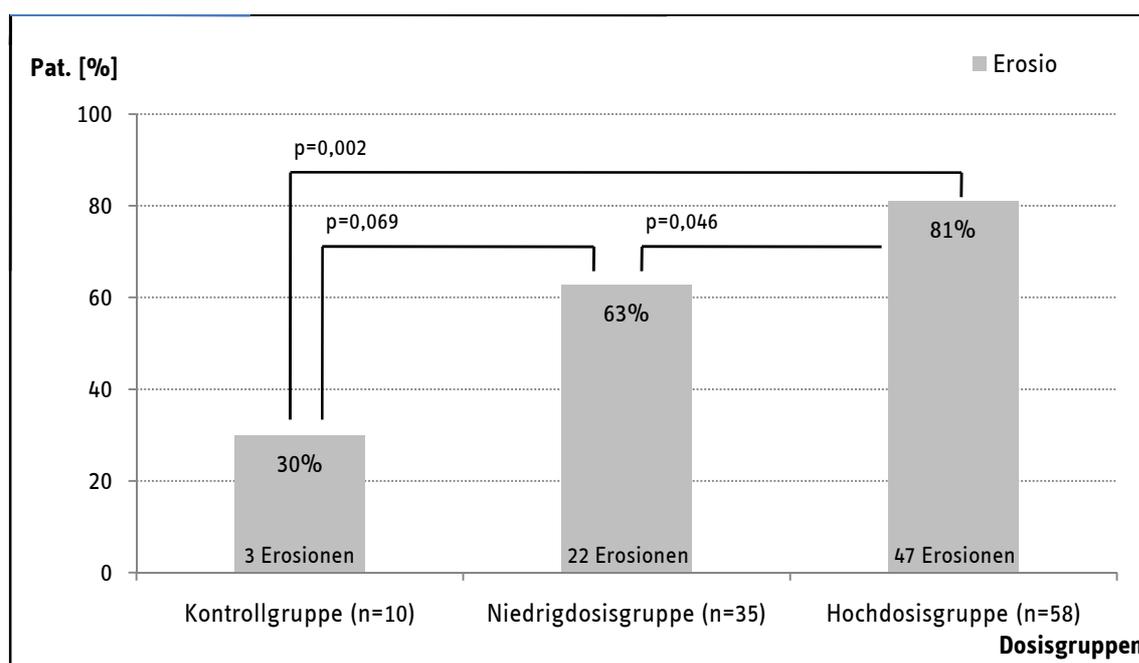


Abb. 3-1: Erosioinzidenz in den drei Dosisgruppen

Patienten mit hochdosierter postoperativer 5-FU-Therapie entwickelten signifikant öfter eine Erosio als Patienten ohne Antimetabolitentherapie ($p=0,002$; exakter Test nach Fisher) und Patienten mit niedrig dosierter Antimetabolitentherapie ($p=0,046$; exakter Test nach Fisher).

3.2.1.2 Erosionsbeginn, -dauer und -grösse

Untersucht wurde hier, wann sich die Erosiones entwickelten, wie groß sie waren, wie lange sie andauerten und welchen Einfluss die zuvor verabreichte 5-FU-Dosis auf sie hatte.

Die erste Erosio trat im Durchschnitt am 22. postoperativen Tag auf. Zwischen den Untersuchungsgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (Kontrollgruppe 17., Niedrigdosisgruppe 26. und Hochdosisgruppe 22. postoperativer Tag, $p=0,761$, Kruskal-Wallis-Test).

Die Analyse der zeitlichen und räumlichen Ausdehnung der aufgetretenen Erst-Erosiones zeigte, dass alle Augen im Durchschnitt etwa 10 Tage benötigten, um diese zu verschliessen. In der Kontroll-, Niedrigdosis- und Hochdosisgruppe dauerte die kürzeste Erosionsperiode zwei, einen bzw. einen Tag, die längste 15, 28 bzw. 23 Tage. Hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,897$, Kruskal-Wallis-Test).

Die maximale Erosionsgröße beschreibt die quantitativ größte Ausdehnung, gemessen an der Hornhautoberfläche, wobei ein punktförmiger Defekt der kleinste und die Einbeziehung der ganzen Hornhaut (HH) der größte zu beobachtende Zustand war.

Wie in der Tab. 3-3 zu entnehmen ist, war der Schwerpunkt in der Hochdosisgruppe geringfügig zu Gunsten der Erosioquantität „größer als halbe Hornhautoberfläche“ verschoben (55,3%), in der Niedrigdosisgruppe dagegen eher in Richtung „kleiner als halbe Hornhautoberfläche“ (54,6%). Die Kontrollgruppe zeigte eine Gewichtung hin zu Ausdehnungen „größer als halbe Hornhautoberfläche“ (66,7%), war aber wegen der geringen Fallzahl (drei Erosiones insgesamt) vermutlich nicht repräsentativ. Statistisch gesehen sind die beschriebenen Differenzen jedoch nicht signifikant ($p=0,661$, Chi²-Test).

	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	
Pat. mit Erosion	3 (30%)	22 (63%)	47 (81%)	p=0,003
Beginn der Erosio (postop. Tag)	17.±11,3	26.±19,2	22.±15,1	p=0,761
Dauer der Erosio (in Tagen)	10,33±7,23	9,86±7,5	9,15±5,45	p=0,897
Max. Erosionsgröße				p=0,661
kleiner als halbe HH	1 (33,3%)	12 (54,6%)	21 (44,7%)	
größer als halbe HH	2 (66,7%)	10 (45,4%)	26 (55,3%)	

Tab. 3-3: Beginn und Dauer der ersten Erosion und maximale Ausdehnung dieser Erosion

Dauer der Erosion in Abhängigkeit zur postoperativen 5-FU-Dosis bis Erosionseintritt

Hier wurden ausschließlich die Patienten betrachtet, die postoperativ eine Antimetaboliten-Therapie erhielten *und* eine Erosio entwickelten, das heißt nur die Mitglieder der Niedrigdosis- und der Hochdosisgruppe (69 Augen insgesamt).

Im Mittel trat die Erosio nach $29,1 \pm 10,7$ mg 5-FU auf und dauerte $9,38 \pm 6,13$ Tage.

Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen Erosionsdauer und Dosisgruppe (siehe Tab. 3-3) auftrat, interessierte dennoch der Zusammenhang zwischen der Erosionsdauer und der 5-FU-Dosis, die gegeben wurde, bis die erste Erosion auftrat (Abb. 3-2).

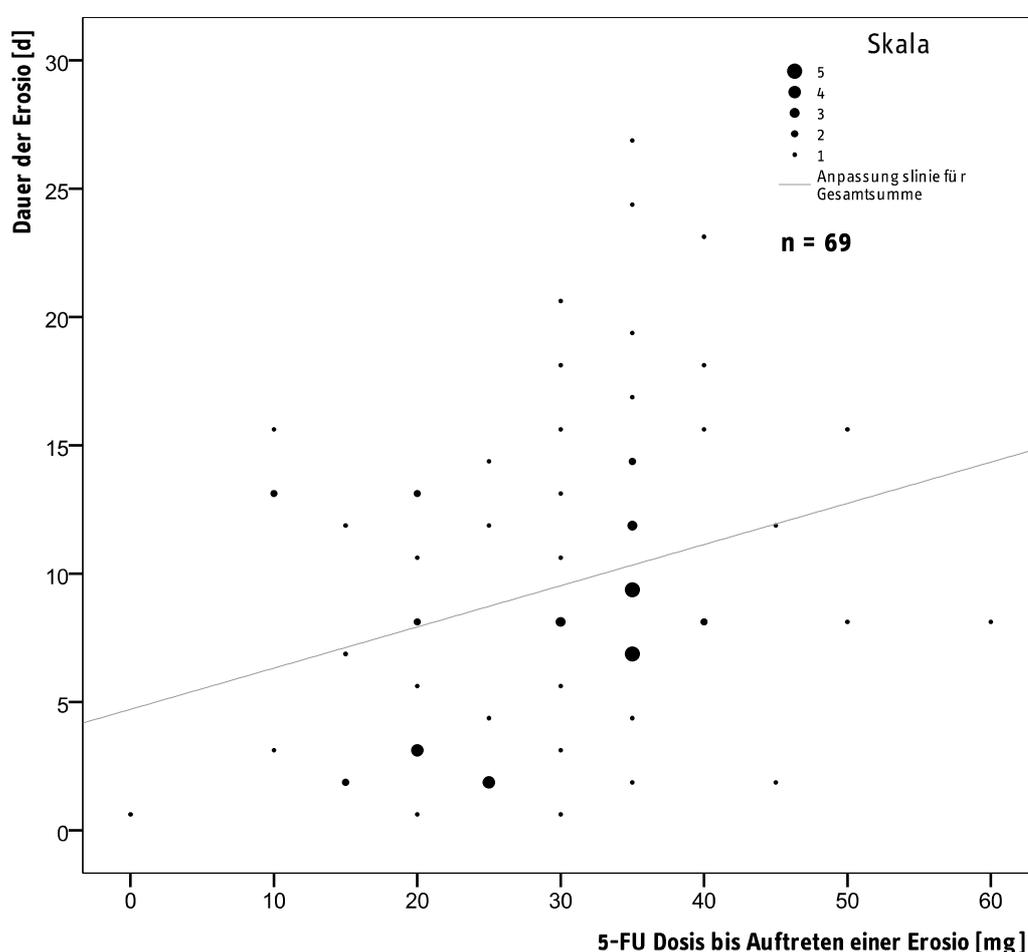


Abb. 3-2: Die Erosionsdauer in Abhängigkeit zur postoperativ verabreichten 5-FU-Dosis bis Erosionsbeginn

Es zeigte sich, dass die Dauer der ersten Erosion moderat positiv mit der 5-FU-Dosis korreliert (Korr.koeff.=0,310, $p=0,009$; Spearman-Rho), die postoperativ bis zum Zeitpunkt des Erosionseintritts gegeben wurde.

Größe der Erosion in Abhängigkeit zur postoperativen 5-FU-Dosis bis Erosionseintritt

	kleiner als Hälfte der Hornhaut	größer als Hälfte der Hornhaut
Patienten	33	36
5-FU-Dosis bis Erosionseintritt	29,03±10,1 mg	29,24±11,5 mg

Tab. 3-4: Erosionsgröße in Abhängigkeit zur postoperativ verabreichten 5-FU-Dosis bis Erosionsbeginn

Die 5-FU-Dosis, die bis zum Eintreten der ersten Erosion appliziert wurde hatte keinen Einfluss auf die Größe der Erosion ($p=0,985$, Mann-Whitney-U-Test).

3.2.1.3 Epithel und postoperative 5-FU-Dosis

Da die Kontrollgruppe kein 5-FU postoperativ erhielt, beschränkte sich die Auswertung der frühpostoperativen Epithelbefunde in Bezug auf die postoperativ verabreichte 5-FU-Dosis auf die Niedrig- und die Hochdosisgruppe.

In Tab. 3-5 sind die Epitheliopathien (Stippungen und Erosionen) der beiden Antimetaboliten-therapierten Gruppen während der frühen postoperativen Phase dargestellt. In dieser Zeit fand die Applikation des 5-FU statt, die durchschnittlich am 14. ($\pm 12,7$) postoperativen Tag in der Niedrigdosisgruppe und am 10. ($\pm 10,9$) postoperativen Tag in der Hochdosisgruppe begann. Der Zeitraum, über den sich die 5-FU-Therapie erstreckte, war in der Hochdosisgruppe mit durchschnittlich 55 ± 25 Tagen länger als in der Niedrigdosisgruppe mit $17,74 \pm 16,7$ Tagen ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Die niedrig dosiert behandelten Patienten entwickelten zu 88,6% eine Hornhautstippung während der 5-FU-Applikation, was aber nicht signifikant weniger war als die 93,1% der hoch dosiert behandelten Patienten. Erosionen dagegen kamen mit 81% signifikant häufiger in der Hochdosisgruppe vor als mit 62,8% in der Niedrigdosisgruppe ($p = 0,046$, exakter Test nach Fisher).

	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	
Patienten	35	58	
Beginn der 5-FU-Injektionen (postoperativer Tag)	14 $\pm 12,7$ Tag	10,53 $\pm 10,9$ Tag	p=0,076
Zeitraum der 5-FU-Injektionen	17,74 $\pm 16,7$ Tage	55 ± 25 Tage	<u>p<0,001</u>
Patienten mit Epitheliopathie			
Stippung der Hornhaut	88,6% (n=31)	93,1% (n=54)	p=0,469
Erosio	62,8% (n=22)	81 % (n=47)	<u>p=0,046</u>
Epitheliopathie nach wieviel 5-FU			
Stippung der Hornhaut	12 $\pm 8,3$ mg	19,6 $\pm 13,6$ mg	<u>p=0,009</u>
Erosio	22,5 $\pm 9,2$ mg	32,2 ± 10 mg	<u>p<0,001</u>

Tab. 3-5: frühpostoperative Epitheliopathien

Die Stippungen und Erosionen traten in der Niedrigdosisgruppe nach signifikant geringerer 5-FU-Dosis als in der Hochdosisgruppe auf ($p=0,009$ bzw. $p<0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Die Erosiones beider Untersuchungsgruppen traten hauptsächlich während der Injektionsintervalle auf (56 Patienten). Nur 13 Patienten entwickelten erst nach Abschluss der Antimetaboliten-Therapie eine Erosio, wobei das Maximum bei 8 Tagen nach der letzten Injektion lag.

Der Startzeitpunkt der Antimetaboliten-Therapie schien keinen Einfluss auf die Gesamt-5-FU-Dosis zu haben, wie in Tab. 3-6 dargestellt ist.

	Beginn der 5-FU-Injektionen innerhalb von 4 Wochen postoperativ	Beginn der 5-FU-Injektionen später als 4 Wochen postoperativ	
Niedrigdosisgruppe	31	4	
Gesamt-5-FU-Dosis [mg]	27,42±8,83 (Min 5 - Max 35)	28,75±1,26 (Min 20 - Max 35)	p=0,940
Hochdosisgruppe	56	2	
Gesamt-5-FU-Dosis [mg]	57,59±12,02 (Min 40 - Max 90)	55±14,14 (Min 45 - Max 65)	p=0,849

Tab. 3-6: Beginn der Antimetaboliten-Therapie nach Trabekulektomie und Gesamt-5-FU-Dosis

3.2.2 Spätpostoperativer Epithelbefund

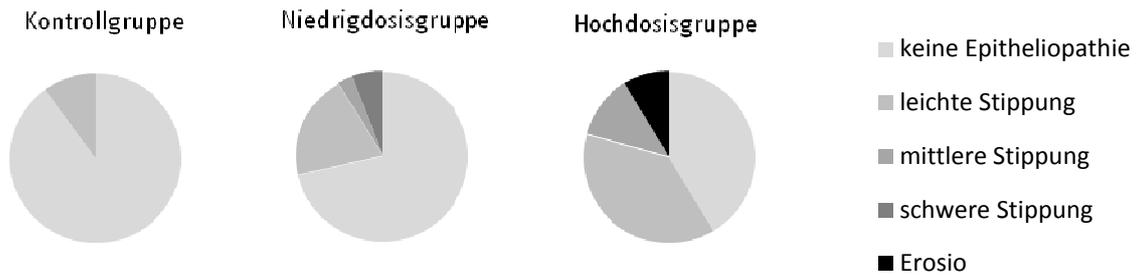
Neben den oben beschriebenen Betrachtungen ob und wie lang es zum Auftreten einer Erosio kam, interessierte der Epithelbefund zu den definierten Untersuchungszeitpunkten - drei bzw. zwölf Monate postoperativ im Vergleich zu den Befunden vor Trabekulektomie.

Da eines der Einschlusskriterien die Unversehrtheit der Hornhautoberfläche vor der OP war, wiesen alle Augen einen unauffälligen präoperativen Befund auf. Abb. 3-3 zeigt die Befunde zu den postoperativen Kontrollterminen.

Drei Monate nach Trabekulektomie trat bei 10% der Augen der Kontrollgruppe ein pathologischer Hornhautbefund auf, in der Niedrigdosisgruppe lag der Anteil bei 28,6% und in der Hochdosisgruppe bei 58,6%. In letzterer Gruppe wurde bei fünf Augen (8,6%) sogar noch eine Erosio festgestellt. Die übrigen pathologischen Befunde definierten sich als Hornhaut-Stippung leichten, mittleren oder schweren Ausmaßes.

Augen ohne postoperative 5-FU-Gabe hatten signifikant weniger Epitheldefekte als Augen mit Antimetabolit-Therapie ($p=0,005$; exakter Test nach Fisher) und ebenso hatten Patienten, deren Gesamtdosis gleich oder weniger als 35mg betrug, signifikant weniger pathologische Befunde nach drei Monaten als Patienten mit höherer Gesamtdosis ($p=0,005$; exakter Test nach Fisher).

Ein Jahr postoperativ finden sich nur noch in der Hochdosisgruppe Epitheliopathien (21,4%), allerdings keine Erosiones, die jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Dosisgruppen darstellen.

Drei Monate postoperativ**Zwölf Monate postoperativ****Abb. 3-3: Hornhautbefunde drei und zwölf Monate postoperativ**

Die obigen statistischen Aussagen hatten den gruppenübergreifenden Vergleich zu den drei Befundzeitpunkten zum Gegenstand.

Betrachtet man die Gruppen isoliert und bezüglich ihrer drei zeitlich definierten Befunde, kann man Aussagen über die Veränderungen der pathologischen Befundanzahl treffen.

Hier fällt auf, dass es in der Hochdosisgruppe eine signifikante Verschlechterung zwischen dem Befund präoperativ und dem nach drei Monaten gibt ($p < 0,001$; McNemar Test), aber eine signifikante Verbesserung zwischen dem nach drei und nach zwölf Monaten ($p = 0,016$; McNemar Test), jedoch keine signifikante Veränderung zwischen dem präoperativen und dem Befund nach einem Jahr. Die Niedrigdosisgruppe hat nach drei Monaten einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Epitheliopathie als präoperativ ($p = 0,002$; McNemar-Test). Nach einem Jahr gibt es keinen Unterschied mehr. Die Kontrollgruppe weist keine statistisch relevanten Differenzen bezüglich der Untersuchungszeitpunkte und deren Bewertungen auf.

3.3 Sickerkissenbefund

Der morphologische Befund beschreibt die Form und Gestalt des Sickerkissens drei und zwölf Monate nach Trabekulektomie.

Bedauerlicherweise wiesen nicht alle, den Einschlusskriterien entsprechenden Patientenakten postoperativ einen verwertbaren Sickerkissenscore auf, so dass hier nur die Augen mit vollständigen Angaben ausgewertet wurden.

3.3.1 Korkenziehergefäße

Abb. 3-4 stellt die Befunde mit sehr guten bis guten Bewertungen dar, d.h. den prozentualen Anteil der Augen, die die Note „0“, „0,5“ oder „1“ erhalten haben.

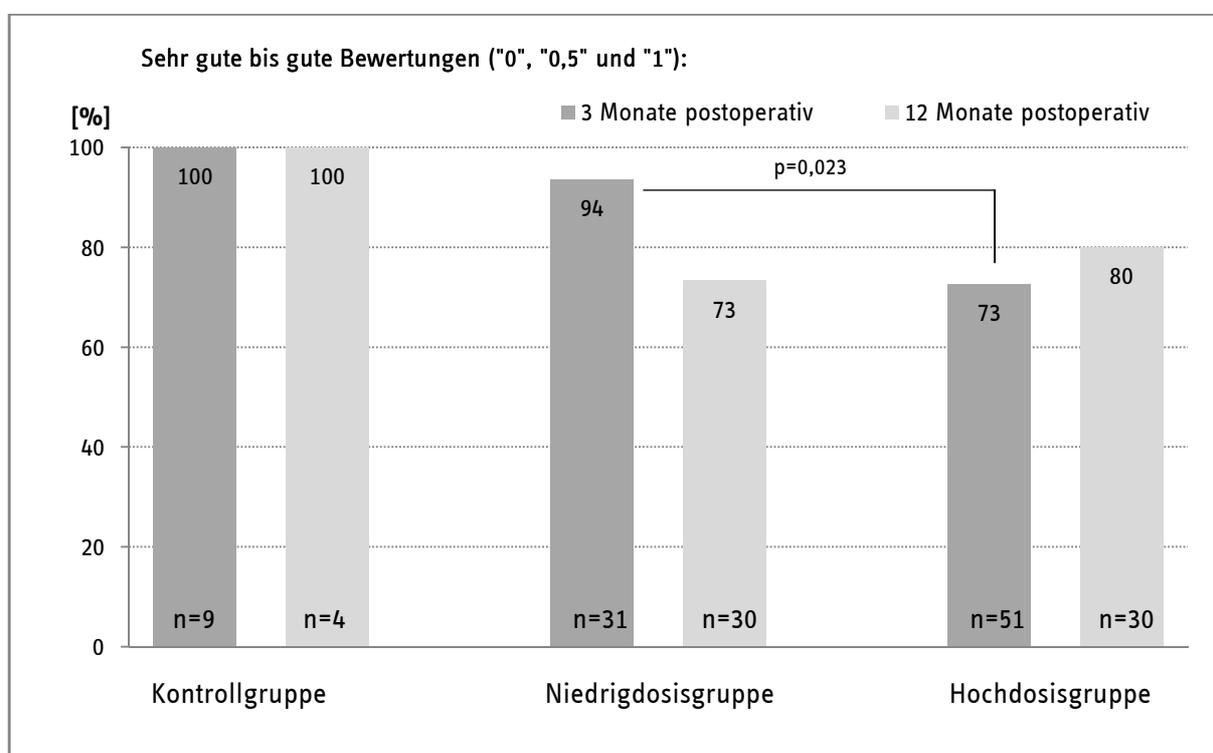


Abb. 3-4: Befunde der Korkenziehergefäße, drei und zwölf Monate postoperativ

Die Kontrollgruppe wies nach drei, wie auch nach zwölf Monaten keine Bewertungen der Kategorie „mittel bis schlecht“ auf. In der Niedrigdosisgruppe ist der Anteil der „sehr gut bis gut“-Bewertungen nach drei Monaten höher (73%) als nach zwölf Monaten (94%). In der Hochdosisgruppe steigt der Anteil dieser Bewertungen von 73% nach drei Monaten auf 80% nach einem Jahr.

Nur der Unterschied zwischen Niedrig- und Hochdosisgruppe nach drei Monaten ist statistisch

signifikant, d.h. die Hochdosisgruppe hat signifikant weniger positive Korkeziehergefäß-Bewertungen als die Niedrigdosisgruppe ($p=0,023$, exakter Test nach Fisher). Nach einem Jahr konnten keine signifikanten Differenzen mehr festgestellt werden.

3.3.2 Mikrozysten

Abb. 3-5 stellt die Befunde mit sehr guten bis guten Bewertungen dar, d.h. den prozentualen Anteil der Augen, die die Note „3“, „2,5“ oder „1“ erhalten haben.

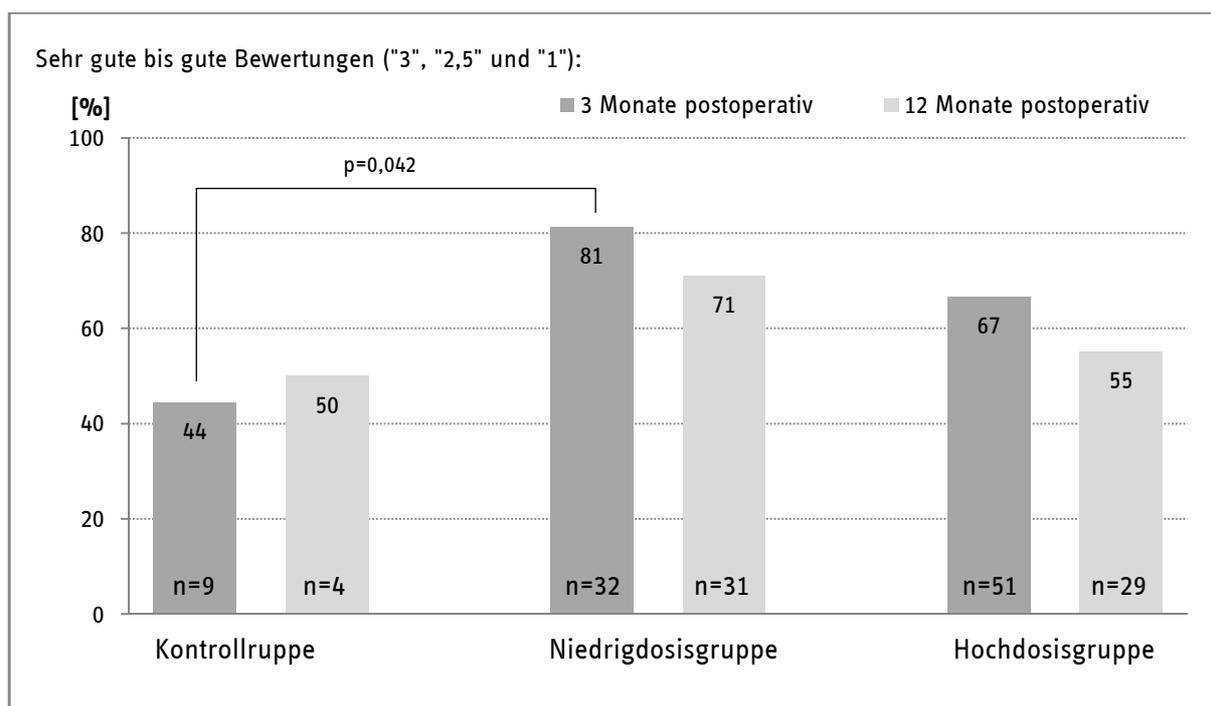


Abb. 3-5: Befunde der Mikrozysten drei und zwölf Monate postoperativ

Die Niedrigdosisgruppe weist hier nach drei als auch nach zwölf Monaten den höchsten Anteil an positiven Bewertungen auf (81% bzw. 71%), wobei der Unterschied zur Kontrollgruppe drei Monate postoperativ statistisch signifikant war ($p=0,042$, exakter Test nach Fisher). Die Kontrollgruppe hat nach einem Jahr einen dezent höheren Anteil an guten Mikrozystenbewertungen (50%) als nach drei Monaten (44%), während bei der Niedrig- und Hochdosisgruppe die später erhobenen Befunde (71% bzw. 55%) schlechter bewertet wurden als die früheren (81% bzw. 67%).

3.4 Operationserfolg

Entscheidende Parameter für die Bewertung des Operationserfolges sind der Visus und der Augeninnendruck. Damit vergesellschaftet ist die Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung des operierten Auges.

3.4.1 Visus

Die Sehschärfe wurde präoperativ und nach drei bzw. zwölf Monaten postoperativ ausgewertet.

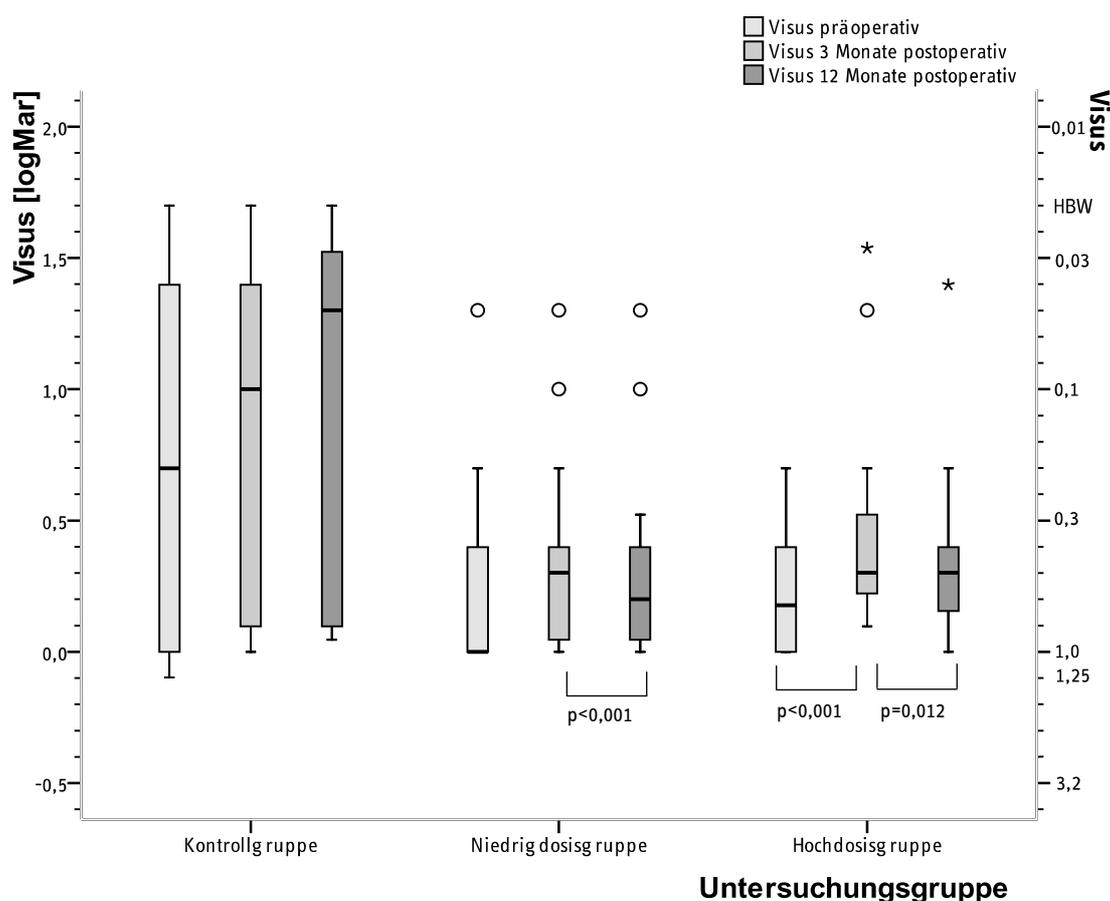


Abb. 3-6: Visus präoperativ, drei und zwölf Monate postoperativ

Abb. 3-6 zeigt graphisch die Messdatenverteilung, also die Mediane, die Quartile (25% der Daten überhalb und 25% der Daten unterhalb des Medians), sowie Maximal- und Minimalwerte (Ende der Whisker oder entfernteste Ausreißer).

Der mittlere präoperative Visus der Kontrollgruppe ($0,64 \pm 0,68$ logMar) war schlechter als der der Niedrigdosisgruppe ($0,32 \pm 0,48$ logMar) und dieser wiederum leicht schlechter als der der

Hochdosisgruppe ($0,26 \pm 0,33$ logMar). Ebenso verhielt es sich mit Werten der vierteljährlichen Kontrolluntersuchung (Kontrollgruppe $0,74 \pm 0,63$ logMar, Niedrigdosisgruppe $0,51 \pm 0,47$ logMar und Hochdosisgruppe $0,53 \pm 0,43$ logMar), jedoch ließ sich keine Signifikanz nachweisen. Die Jahresuntersuchung zeigte in der Kontrollgruppe einen schlechteren Visus ($0,93 \pm 0,78$ logMar) als in der Niedrigdosis- ($0,3 \pm 0,38$ logMar) und in der Hochdosisgruppe ($0,37 \pm 0,36$ logMar).

Die Veränderung der Sehschärfe im Beobachtungszeitraum, isoliert in den drei Untersuchungsgruppen betrachtet, zeigte insgesamt eine postoperative Verschlechterung. Statistisch signifikant war dabei die Verschlechterung der Sehschärfe der Augen der Niedrigdosisgruppe zur 3-Monatskontrolle (Mittelwert $0,51 \pm 0,48$ logMar) in Bezug auf den präoperativen Wert (Mittelwert $0,32 \pm 0,48$ logMar; $p < 0,001$; Wilcoxon-Test).

Die Hochdosisgruppe zeigte ebenfalls einen signifikanten Visusabfall von präoperativ (Mittelwert $0,25 \pm 0,33$ logMar) zu drei Monaten (Mittelwert $0,52 \pm 0,43$ logMar ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test)) und von präoperativ zu zwölf Monaten postoperativ (Mittelwert $0,37 \pm 0,36$ logMar ($p = 0,012$; Wilcoxon-Test)).

Allerdings ließ sich bei Niedrig- und Hochdosisgruppe wieder eine moderate Verbesserung der Sehschärfe vom Wert drei Monate postoperativ zum Wert nach einem Jahr feststellen, in der Hochdosisgruppe signifikant von $0,52 \pm 0,43$ auf $0,37 \pm 0,36$ logMar ($p = 0,012$, Wilcoxon-Test) und in der Niedrigdosisgruppe zumindest mit einem deutlichen Trend von $0,51 \pm 0,48$ auf $0,3 \pm 0,38$ logMar ($p = 0,062$, Wilcoxon-Test). Der Visus verschlechterte sich also postoperativ in den 5-FU-Untersuchungsgruppen.

Wie zu Beginn dieses Kapitels festgestellt wurde, unterlag die Sehschärfe in allen drei Untersuchungsgruppen einer postoperativen Verschlechterung. Um zu beurteilen, ob es Unterschiede bezüglich des Ausmaßes dieser Verschlechterung gab, wurden die durchschnittlichen Visusdifferenzen, d.h. der Wert des präoperativen Visus abzüglich des Wertes nach drei bzw. zwölf Monaten, der Untersuchungsgruppen miteinander verglichen.

Visusdifferenz (logMar)	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
Präoperativ zu 3 Monaten postoperativ	-0,1±0,12	-0,17±0,18	-0,27±0,3
Präoperativ zu 12 Monaten postoperativ	-0,19±0,24	-0,08±0,1	-0,12±0,19

Tab. 3-7: Visusdifferenz zwischen präoperativen und postoperativen Werten

Das Ausmaß der Visusminderung nach drei Monaten war in der Kontrollgruppe am niedrigsten (-0,1±0,12) und in der Hochdosisgruppe am stärksten (-0,27±0,3). Der Vergleich der Differenzen zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Visus nach einem Jahr zeigte in der Kontrollgruppe die stärkste Ausprägung (-0,19±0,24) und die der Niedrigdosisgruppe die schwächste (-0,08±0,01), jedoch konnten zu beiden Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.4.2 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck war erwartungsgemäß vor der Trabekulektomie am höchsten und nahm postoperativ ab (vgl. Abb. 3-7).

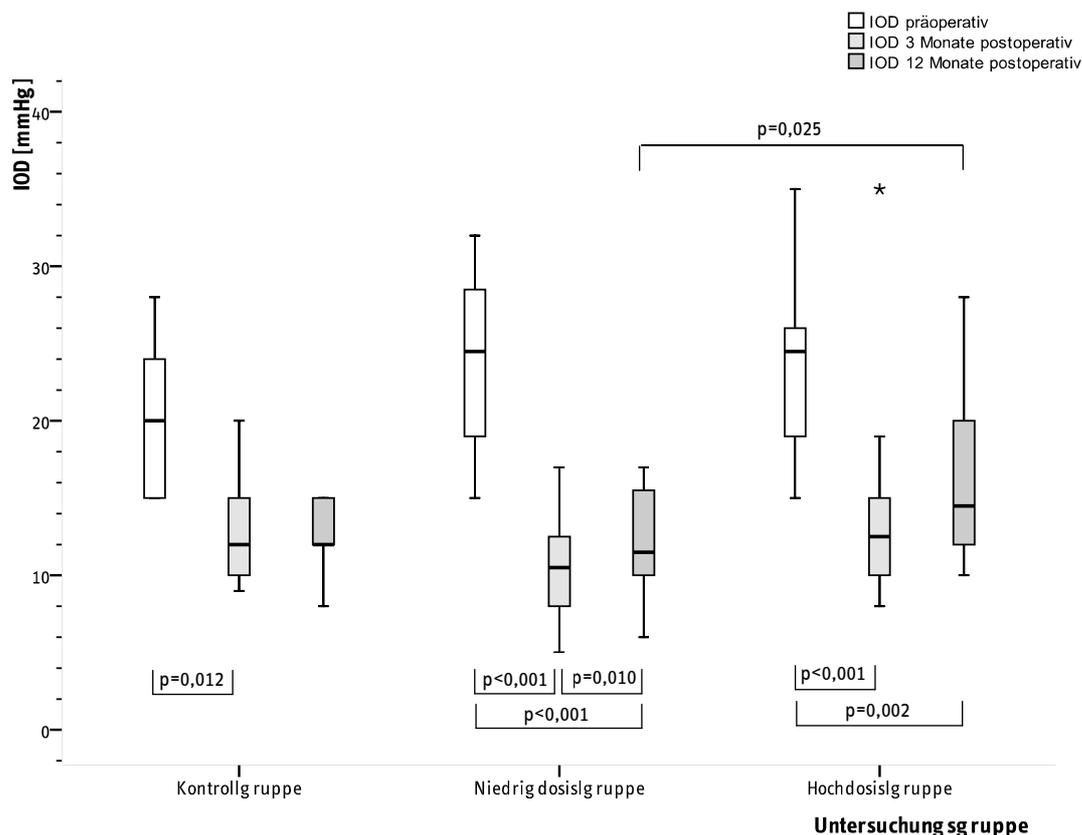


Abb. 3-7: Intraokularer Druck (IOD) präoperativ, drei Monate und zwölf Monate postoperativ

Es wird ersichtlich, dass der mittlere Ausgangsdruck (präoperativ) in der Kontrollgruppe am niedrigsten ($20,9 \text{ mmHg} \pm 4,7$) und in der Hochdosisgruppe am höchsten ($24,9 \text{ mmHg} \pm 7,2$) war. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,182$; Kruskal-Wallis-Test). Lediglich die Druckwerte der Niedrigdosisgruppe ($12,3 \pm 3,3$) nach zwölf Monaten waren statistisch signifikant niedriger als die der Hochdosisgruppe zum gleichen Zeitpunkt ($16,5 \pm 5,5$; Mann-Whitney-U-Test).

Weiterhin ist erkennbar, dass therapiekonform in allen drei Untersuchungsgruppen nach drei Monaten ein signifikanter Druckabfall gegenüber präoperativ zu verzeichnen war ($12,5 \pm 4,1$ - Kontrollgruppe ($p=0,012$), $11,4 \pm 3,3$ - Niedrigdosisgruppe ($p<0,001$), $13,2 \pm 5,1$ -

Hochdosisgruppe ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test)). Neun Monate später zeigten Niedrig- und Hochdosisgruppe wieder eine Druckzunahme, die jedoch nur in der Niedrigdosisgruppe signifikant war ($12,3 \pm 3,3$ ($p = 0,010$; Wilcoxon-Test)). Die intraokulare Druckminderung ein Jahr nach OP, in Bezug auf die präoperativen Werte, war nur in der Niedrig- und Hochdosisgruppe statistisch signifikant ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,002$; Wilcoxon-Test). Die Kontrollgruppe verzeichnete ebenfalls eine Druckminderung nach einem Jahr, was allerdings der geringen Anzahl an Patientendaten zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe geschuldet sein könnte.

Die Betrachtung der Drucksenkung bereinigt um ihren Ausgangswert ermöglicht die Untersuchung der prozentualen Drucksenkung. Hierbei wurden die postoperativen Druckwerte als prozentualer Ausdruck, gemessen am präoperativen Ausgangswert, berechnet. Tab. 3-8 zeigt die durchschnittlichen Ergebnisse.

proz. Drucksenkung	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
drei Monate postoperativ [%]	35,6\pm27,6	48,2\pm19,5	44,5\pm19,9
	p=0,162		p=0,414
	p=0,267		
zwölf Monate postoperativ [%]	32,8\pm31,4	45,4\pm20,5	27,9\pm20,2
	p=0,389		p=0,031
	p=0,754		

Tab. 3-8: Prozentuale Drucksenkung, ausgehend vom präoperativen Wert, nach drei und zwölf Monaten postoperativ

Der Untersuchungsgruppenvergleich wies lediglich zwölf Monate postoperativ einen signifikanten Unterschied auf. Hier war die prozentuale Drucksenkung der Hochdosisgruppe ($27,9\% \pm 20,2$) deutlich geringer als die der Niedrigdosisgruppe ($45,4\% \pm 20,5$; $p = 0,031$; Mann-Whitney-U-Test).

3.4.3 Berechnung des Operationserfolges

Die Bewertung des Operationserfolges wurde mit Hilfe der Parameter „prozentuale Drucksenkung“, „erreichter Augeninnendruck“ und „topische/systemische Medikation“, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, vorgenommen (vgl. Tab. 2-1, Seite 11).

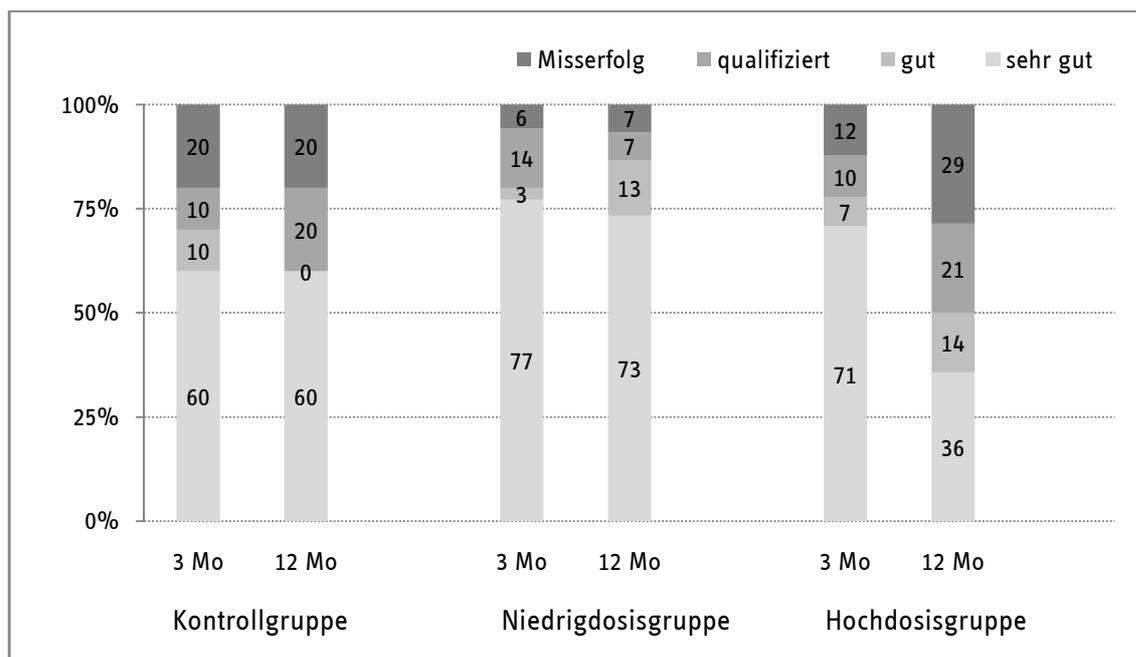


Abb. 3-8: OP-Erfolg

Der OP-Erfolg wurde nach einem viertel und nach einem ganzen Jahr bewertet. Hier fällt auf, dass die Niedrigdosisgruppe an beiden Kontrollterminen den höchsten Anteil an Patienten mit guten und sehr guten OP-Erfolgen aufwies, wenn auch nicht signifikant (drei Monate: $p=0,749$; zwölf Monate: $p=0,455$; χ^2 -Test).

Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt Augentropfen zur Drucksenkung benötigten, wurden der Kategorie „qualifizierter Erfolg“ zugeordnet, sofern ihr errechneter OP-Erfolg besser war. Als „Misserfolg“ wurde bewertet, wenn die Drucksenkung durch systemische Medikamentengabe reguliert werden musste (vgl. Kapitel 2.3).

Tab. 3-9 gibt eine Übersicht über die Patienten, die aufgrund ihrer Medikation einen schlechteren OP-Erfolg erzielten als mittels ihrer prozentualen Drucksenkung und des erreichten Druckes errechnet.

	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
Drei Monate postoperativ	n= 10	n=35	n=58
„qualifizierter Erfolg“ aufgrund Drucktropfen	1 (10%)	5 (14,3%)	6 (10,3%)
„Misserfolg“ aufgrund syst. Drucksenkung	0	0	2 (3,5%)
Zwölf Monate postoperativ	n=5	n=15	n=14
„qualifizierter Erfolg“ aufgrund Drucktropfen	1 (20%)	0	3 (21,4%)
„Misserfolg“ aufgrund syst. Drucksenkung	0	0	0

Tab. 3-9: Patienten, die aufgrund ihrer Medikation einen schlechteren OP-Erfolg erzielten

3.5 Begleitende Einflussfaktoren

3.5.1 Medikation

3.5.1.1 Topisch angewandte Medikation

Ein wichtiger Indikator für den OP-Erfolg ist die Notwendigkeit der Anwendung von druckregulierenden Medikamenten. Die Manipulation des Auges durch topische Medikamentengabe im Allgemeinen und die Anwendung von Augentropfen zur Oberflächenpflege im Speziellen spiegeln die Pflegebedürftigkeit der Hornhaut wider und geben damit indirekt Auskunft über ihren Gesundheitszustand.

Tab. 3-10 gibt einen Überblick darüber, wie viele Patienten zu den gegebenen Untersuchungszeitpunkten ganz allgemein lokal angewendete Medikamente bekamen und welcher Prozentsatz Medikamente zur Druckeinstellung und zur Oberflächenpflege benötigte.

Medikation	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
präoperativ			
Pat.	10	35	58
mit Medikation	50%	97,14%	91,38%
mit Druckmedikation	50%	71,43%	67,24%
mit Oberflächenpflege	0%	11,43%	13,79%
nach 3 Monaten			
Pat.	10	35	58
mit Medikation	50%	74,29%	82,76%
mit Druckmedikation	10%	14,29%	12,07%
mit Oberflächenpflege	40%	65,71%	72,41%
nach 12 Monaten			
Pat.	5	16	15
mit Medikation	20%	31,25%	46,67%
mit Druckmedikation	20%	0%	20%
mit Oberflächenpflege	0%	31,25%	33,33%

Tab. 3-10: Patienten mit topischer Medikation präoperativ, nach drei und zwölf Monaten

Von Interesse ist der Vergleich der Untersuchungsgruppen präoperativ, drei und zwölf Monate postoperativ (z.B. präoperative Oberflächenpflege: Kontroll- vs. Niedrigdosis- vs. Hochdosisgruppe). Aber auch der Vergleich der drei zeitlich definierten

Untersuchungsergebnisse pro Gruppe, d.h. wie verändert sich der Wert von prä- zu postoperativ wurde angestellt (z.B. Oberflächenpflege in der Kontrollgruppe: präoperativ vs. drei Monate postoperativ vs. zwölf Monate postoperativ).

Topisch angewandte Medikamente insgesamt

In der Niedrig- und Hochdosisgruppe ist der präoperative Anteil an Patienten mit Augentropfenkonsum mit über 90% aller Augen stark vertreten. Lediglich 50% der Patienten der Kontrollgruppe bekamen Augentropfen vor der Trabekulektomie. Dieser Unterschied ist sowohl im Vergleich mit der Niedrigdosis- als auch mit der Hochdosisgruppe signifikant ($p=0,001$ bzw. $p=0,004$; exakter Test nach Fisher).

Der Anteil an Patienten mit Augentropfenbedarf hatte am dreimonatigen Untersuchungstermin in Niedrig- und Hochdosisgruppe abgenommen (74,3% bzw. 82,8%), in der Kontrollgruppe blieb er konstant. Hochdosis- und Kontrollgruppe unterschieden sich dabei signifikant ($p=0,035$; exakter Test nach Fisher). Die Verminderung des Patientenanteils mit topischer Medikamentengabe von präoperativ mit 97,1% auf drei Monate postoperativ mit 74,3% in der Niedrigdosisgruppe war signifikant ($p=0,008$; McNemar-Test).

Ein Jahr nach der OP sank der prozentuale Anteil an Patienten mit Augentropfen weiter in allen Untersuchungsgruppen. Die Verringerung im Vergleich zum präoperativen Bedarf ist in der Niedrigdosis- und in der Hochdosisgruppe (97,1% auf 31,3% bzw. 91,4% auf 46,7%) signifikant ($p=0,001$ bzw. $p=0,008$; McNemar-Test). Die Minderung des Anteils an Patienten mit Augentropfeneinnahme im Vergleich zu drei Monate postoperativ ist nur in der Hochdosisgruppe (82,8% auf 46,7%) signifikant ($p=0,031$; McNemar-Test).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen war drei und zwölf Monate nach Trabekulektomie nicht nachweisbar ($p=0,071$ bzw. $p=0,484$; Chi²-Test).

Druckregulierenden Augentropfen

Ein großer Teil der Patienten erhielt präoperativ Augentropfen mit dem Ziel, den Augeninnendruck zu senken (Kontrollgruppe 50%, Niedrigdosisgruppe 71,4%, Hochdosisgruppe 67,2%), ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,445$; Chi²-Test). Das bedeutet gleichzeitig, dass über 30% unmittelbar präoperativ keine druckregulierenden Augentropfen bekamen, was vermutlich mit dem Konzept der

präoperativen Lokalmedikation-Reduktion zusammenhängt, welches die postoperative Vernarbungsreaktion des Sickerkissens günstig beeinflussen soll^[11]. Analog dazu erhielten etwa 30% der Patienten eine systemische Drucksenkung (Kontrollgruppe 10%, Niedrigdosisgruppe 37,1%, Hochdosisgruppe 32,8%).

Drei Monate postoperativ sank der Anteil in allen Untersuchungsgruppen erwartungsgemäß stark ab. Jedoch war das nur in der Niedrig- und Hochdosisgruppe signifikant (je $p < 0,001$; McNemar-Test), in der Kontrollgruppe ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen. Der Vergleich der Untersuchungsgruppen bezüglich der Patienten, die drei Monate postoperativ druckregulierende Tropfen einnahmen, wies keine Signifikanz auf.

Zwölf Monate postoperativ zeigte die Kontrollgruppe einen Anstieg der Patienten mit Drucktropfen auf 20%, in der Niedrigdosisgruppe benötigte kein Auge mehr entsprechende Medikamente und die Hochdosisgruppe zeigte ebenfalls einen Anstieg auf 20%. Jedoch ist diese Veränderung im Vergleich zu drei Monaten postoperativ in keiner Gruppe signifikant. Niedrig- und Hochdosisgruppe wiesen aber zum präoperativen Wert (71,4% bzw. 67,2%) eine signifikante Verringerung des Anteils an Patienten mit Druckmedikamenten auf ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,039$; McNemar-Test). Zwischen den Untersuchungsgruppen ließ sich zur jährlichen Kontrolle kein signifikanter Unterschied feststellen.

Oberflächenpflegende Medikamente

Vor Operation bekam nur ein geringer Anteil der Patienten oberflächenpflegende Augentropfen (Kontrollgruppe 0%, Niedrigdosisgruppe 11,4%, Hochdosisgruppe 13,8%), ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,454$; Chi²-Test).

Ein viertel Jahr nach der OP stieg der prozentuale Anteil stark an (Kontrollgruppe 40%, Niedrigdosisgruppe 65,7%, Hochdosisgruppe 72,4%). Auch hier gab es keine signifikante Verschiedenheit unter den Gruppen, jedoch war der Anstieg vom präoperativen Anteil zum drei-Monats-Anteil in der Niedrig- und Hochdosisgruppe signifikant (jeweils $p < 0,001$; McNemar-Test).

Die jährliche postoperative Kontrolluntersuchung ergab wiederum ein Absinken des Anteils an Patienten die eine Oberflächenpflege benötigten (Kontrollgruppe 0%, Niedrigdosisgruppe 31,3%, Hochdosisgruppe 33,3%). Es konnte aber weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, noch zu den Untersuchungszeitpunkten präoperativ und drei Monate postoperativ

nachgewiesen werden.

3.5.1.2 Systemisch angewandte Medikation

Die systemische Medikation bestand aus der oralen Gabe von Karboanhydrasehemmern. Tab. 3-11 gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten mit systemischer Drucksenkung in den drei Untersuchungsgruppen.

Medikation	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
präoperativ			
Pat.	10	35	58
mit syst. Medikation	10%	37,1%	32,8%
nach 3 Monaten			
Pat.	10	35	58
mit syst. Medikation	0%	0%	3,5%
nach 12 Monaten			
Pat.	5	16	15
mit syst. Medikation	0%	0%	0%

Tab. 3-11: Patienten mit systemischer Medikation präoperativ, nach drei und zwölf Monaten

Die Niedrigdosisgruppe erhielt präoperativ prozentual am häufigsten, jedoch nicht signifikant mehr Karboanhydrasehemmer per os. Drei Monate postoperativ ist die Tabletteneinnahme zur Augeninnendrucksenkung nur noch in der Hochdosisgruppe zu beobachten, aber auch hier von so geringem Ausmaß, dass kein statistischer Unterschied nachweisbar war.

Nach einem Jahr nahm kein Patient systemische Drucksenkungsmittel mehr ein.

3.5.1.3 Tropfen- und Wirkstoffanzahl

Präoperativ

Die präoperative Medikation hinsichtlich durchschnittlicher täglicher Tropfenapplikation und Wirkstoffe pro Tag ist in Tab. 3-12 zusammengefasst. Es wurde die Gesamtheit aller Augentropfen, Tropfen mit druckregulierenden Eigenschaften und Tropfen zur Oberflächenpflege betrachtet. Die Durchschnittswerte wurden aus der individuellen präoperativen stationären Verweildauer ermittelt, um die Tropfen- und Medikamentenanzahlen pro Tag vergleichen zu können. Diese betrug in der Kontrollgruppe durchschnittlich $2,9 \pm 1,7$ Tage, in der Niedrigdosisgruppe $3,3 \pm 2,1$ Tage und in der Hochdosisgruppe $3,4 \pm 2,7$ Tage.

	Kontroll- gruppe	Niedrig- dosisgruppe	Hoch- dosisgruppe
Patienten	10	35	58
präop. stat. Verweildauer (Tage)	2,9±1,7 (Min 1 - Max 7)	3,3±2,1 (Min 1 - Max 10)	3,4±2,7 (Min 1 - Max 13)
Zahl der Tropfen (alle) / Tag	2,83±3,42 (Min 0 - Max 9,3)	5,94±3,48 (Min 0 - Max 16)	6,57±4,97 (Min 0 - Max 30,5)
Zahl der Wirkstoffe (alle) / Tag	1,49±1,65 (Min 0 - Max 4)	2,77±1,47 (Min 0 - Max 6)	2,79±1,73 (Min 0 - Max 6)
Zahl der Drucktropfen / Tag	2,40±2,72 (Min 0 - Max 7)	2,95±2,76 (Min 0 - Max 9)	3,19±2,84 (Min 0 - Max 10)
Zahl der Druckwirkstoffe / Tag	1,36±1,54 (Min 0 - Max 4)	1,94±1,64 (Min 0 - Max 4,2)	1,95±1,72 (Min 0 - Max 4,6)
Zahl der Oberflächenpflegetropfen / Tag	0	0,44±1,52 (Min 0 - Max 6,4)	0,37±1,04 (Min 0 - Max 5)
Zahl der Oberflächenpflgewirkstoffe / Tag	0	0,12±0,4 (Min 0 - Max 2)	0,21±0,72 (Min 0 - Max 4,3)

Tab. 3-12: Durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation präoperativ

Die einzig feststellbaren statistisch signifikanten Unterschiede lagen hier in der durchschnittlich applizierten Gesamttropfen- und Wirkstoffanzahl. Die Niedrigdosisgruppe bekam mit 5,94 Tropfen täglich signifikant mehr als die Kontrollgruppe mit 2,83 Tropfen ($p=0,024$; Mann-Whitney-U-Test). Ähnliches gilt für die Hochdosisgruppe mit 6,57 Tropfen im Mittel pro Tag ($p=0,014$; Mann-Whitney-U-Test). Ähnliches konnte für die applizierte Wirkstoffanzahl festgestellt werden: Die Niedrigdosis- und die Hochdosisgruppe bekamen mit 2,77 bzw. 2,79

Wirkstoffen täglich signifikant mehr als die Kontrollgruppe mit 1,49 Wirkstoffen ($p=0,033$ bzw. $p=0,031$; Mann-Whitney-U-Test). Alle anderen Parameter waren nicht signifikant verschieden.

Drei Monate postoperativ

Die Kontrollgruppe erhielt mit durchschnittlich 2,3 Tropfen am Tag deutlich weniger Augenmedikamente als die Niedrigdosisgruppe mit 6,74 Tropfen und die Hochdosisgruppe mit 8,22 Tropfen. Der Unterschied zwischen Kontroll- und Hochdosisgruppe ($p=0,003$; Mann-Whitney-U-Test) und Niedrigdosis- und Hochdosisgruppe ($p=0,04$; Mann-Whitney-U-Test) war signifikant.

	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
Patienten	10	35	58
Tropfen (alle)	2,3±2,91 (Min 0 - Max 8)	6,74±8,86 (Min 0 - Max 36)	8,22±6,42 (Min 0 - Max 23)
Wirkstoffe (alle)	0,6±0,7 (Min 0 - Max 2)	1,66±1,26 (Min 0 - Max 4)	1,88±1,27 (Min 0 - Max 5)
Drucktropfen	0,2±0,63 (Min 0 - Max 2)	0,66±1,76 (Min 0 - Max 6)	0,31±1,08 (Min 0 - Max 6)
Druckwirkstoffe	0,1±0,32 (Min 0 - Max 1)	0,34±0,91 (Min 0 - Max 3)	0,22±0,7 (Min 0 - Max 3)
Oberflächenpflegetropfen	1,7±2,63 (Min 0 - Max 8)	5,4±8,73 (Min 0 - Max 36)	6,74±6,13 (Min 0 - Max 23)
Oberflächenpflegewirkstoffe	0,4±0,52 (Min 0 - Max 1)	1,03±0,95 (Min 0 - Max 4)	1,26±0,98 (Min 0 - Max 3)

Tab. 3-13: tägliche durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation drei Monate postoperativ

Auch die applizierte Wirkstoffanzahl war in der Kontrollgruppe signifikant geringer als in der Niedrigdosisgruppe ($p=0,01$; Mann-Whitney-U-Test) und in der Hochdosisgruppe ($p=0,002$; Mann-Whitney-U-Test).

Es war zwar eine erhöhte Drucktropfen und -wirkstoffanzahl in der Niedrigdosisgruppe erkennbar, dies war jedoch nicht signifikant.

Die Intensität der Oberflächenpflege stieg mit zunehmender 5-FU-Dosis an. Die Hochdosisgruppe benötigte mit durchschnittlich 6,74 Tropfen signifikant mehr als die Niedrigdosisgruppe ($p=0,041$; Mann-Whitney-U-Test) und die Kontrollgruppe ($p=0,01$; Mann-

Whitney-U-Test). Auch die Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe zur Oberflächenpflege war in der Hochdosisgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p=0,009$; Mann-Whitney-U-Test).

Zwölf Monate postoperativ

Die beiden mit Antimetaboliten therapierten Gruppen erhielten mehr Oberflächenpflege ($p=0,332$ (Tropfen) bzw. $p=0,335$ (Wirkstoffe); Kruskal-Wallis-Test) und damit auch mehr Gesamttropfen und -wirkstoffe ($p=0,356$ (Tropfen) bzw. $p=0,392$ (Wirkstoffe); Kruskal-Wallis-Test) als die Kontrollgruppe, jedoch nicht in signifikantem Maße.

	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe
Patienten	5	16	15
Tropfen (alle)	0,2±0,45 (Min 0 - Max 1)	2,19±5,26 (Min 0 - Max 21)	2,4±3,14 (Min 0 - Max 7)
Wirkstoffe (alle)	0,2±0,45 (Min 0 - Max 1)	0,5±0,89 (Min 0 - Max 3)	0,87±1,13 (Min 0 - Max 3)
Drucktropfen	0,2±0,45 (Min 0 - Max 1)	0	0,27±0,59 (Min 0 - Max 2)
Druckwirkstoffe	0,2±0,45 (Min 0 - Max 1)	0	0,2±0,41 (Min 0 - Max 1)
Oberflächenpflegetropfen	0	1,94±4,31 (Min 0 - Max 17)	1,93±2,96 (Min 0 - Max 7)
Oberflächenpflegewirkstoffe	0	0,44±0,73 (Min 0 - Max 2)	0,6±0,99 (Min 0 - Max 3)

Tab. 3-14: tägliche durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation ein Jahr postoperativ

Lediglich der Niedrigdosisgruppe gehörte ein Jahr postoperativ kein Auge mit druckregulierender medikamentöser Therapie an. Es war dennoch kein signifikanter Unterschied feststellbar (jeweils $p=0,174$ (Tropfen+Wirkstoffe); Kruskal-Wallis-Test).

3.5.1.4 Topische Medikation und Epitheliopathie

Die Anzahl der durchschnittlich angewendeten Tropfen und Wirkstoffe in Abhängigkeit zum postoperativen Hornhautbefund ist in Tab. 3-15 dargestellt.

	Drei Monate postoperativ		Zwölf Monate postoperativ	
Patienten	103		35	
Hornhautbefund	unauffällig 56,3%	auffällig 43,7%	unauffällig 91,4%	auffällig 8,6%
Tropfen gesamt	4,97±5,63	9,96±8,21	1,63±4,05	4,67±3,21
Wirkstoffe gesamt	1,52±1,33	1,89±1,17	0,47±0,88	1,67±1,15
Tropfen zur Drucksenkung	0,48±1,38	0,33±1,26	0,09±0,39	0,67±0,58
Wirkstoffe zur Drucksenkung	0,29±0,82	0,2±0,66	0,06±0,25	0,67±0,58
Tropfen zur Oberflächenpflege	3,47±4,67	8,8±8,33	1,41±3,47	3±3
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege	0,86±0,85	1,4±1,03	0,38±0,79	0,67±0,58

Tab. 3-15: durchschnittliche Medikation in Abhängigkeit zum Hornhautbefund drei und zwölf Monate postoperativ

Hier wurde das Patientengut anhand des Hornhautbefundes drei und zwölf Monate postoperativ in je zwei Untersuchungsgruppen, einmal mit pathologischem und einmal mit unauffälligem Befund, unterteilt.

Drei Monate postoperativ

Die Augen mit auffälligem Hornhautbefund erhielten täglich signifikant mehr Augentropfen (9,95 Tropfen) als diejenigen mit gesunder Oberfläche (4,97 Tropfen) ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test), wobei sich die Anzahl der Wirkstoffe (1,51 bzw. 1,88 Wirkstoffe) nicht signifikant unterschied.

Die Menge an druckregulierenden Medikamenten wies keinen Zusammenhang mit dem Zustand der Hornhautoberfläche auf.

Die Pflege dieser dagegen war signifikant gesteigert bei auffälligem Befund, sowohl die mittlere Anzahl der Tropfen (8,8) als auch die der Wirkstoffe (1,4) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,008$; Mann-

Whitney-U-Test).

Zwölf Monate postoperativ

Ein Jahr nach der Trabekulektomie ließ sich nur noch ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Gesamttropfen- und Gesamtwirkstoffanzahl nachweisen. So erhielten Augen mit pathologischem Befund mehr Tropfen und Wirkstoffe (4,66 bzw. 1,66) als Augen mit unauffälliger Hornhaut (1,63 bzw. 0,47) ($p=0,038$ bzw. $p=0,045$; Mann-Whitney-U-Test).

Medikamente zur Druckregulierung und Oberflächenpflege und ihre Dosierungen waren aus statistischer Sicht nicht verschieden.

3.5.2 Glaukomart

Inwieweit die Art der zugrundeliegenden Glaukomerkrankung (POWG = primäres Offenwinkelglaukom, PEX = Pseudoexfoliationsglaukom) Einfluss auf das Auftreten von Epitheliopathien und den Visus, sowie den Augennendruck postoperativ hatte, stellt Tab. 3-16 dar.

	POWG	PEX	Andere	Signifikanz
Epitheliopathie				
Erosio	70,4%	61,3%	83,3%	p=0,267
Patienten	54	31	18	
auffälliger Hornhautbefund				
3 Monate postop	38,9%	51,6%	44,4%	p=0,522
Patienten	54	31	18	
12 Monate postop	9,5%	14,3%	0%	p=0,615
Patienten	21	7	7	
Visus				
3 Monate postop	0,54±0,48	0,54±0,5	0,57±0,44	p=0,871
Patienten	48	26	14	
12 Monate postop	0,4±0,5	0,27±0,12	0,58±0,63	p=0,173
Patienten	22	6	7	
IOD				
3 Monate postop	12,36±4,41	13,48±5,09	11,39±3,66	p=0,388
Patienten	53	31	18	
12 Monate postop	13,64±4,29	16±5,04	12,83±5,08	p=0,502
Patienten	22	8	6	

Tab. 3-16: Epitheliopathie, durchschnittlicher Visus und IOD der verschiedenen Glaukomarten

Ob die Patienten ein primäres Offenwinkelglaukom (POWG), ein Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) oder ein anderes Glaukom hatten, wirkte sich statistisch gesehen nicht auf die oben genannten Parameter aus.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Demographische Daten

103 Augen wurden, auf drei Untersuchungsgruppen verteilt, betrachtet. Befundzeitpunkte waren der unmittelbare Zeitraum vor der Trabekulektomie, frühpostoperativ während der 5-FU-Applikationen und spätpostoperativ nach drei und 12 Monaten. Die Patienten der Kontroll-, der Niedrigdosis- und der Hochdosisgruppe unterschieden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, linkes oder rechtes Auge und diagnostizierter Glaukomart nicht.

Epithelbefunde

Die Erosioinzidenz war unter Betrachtung der Gesamtdosis in der Hochdosisgruppe signifikant größer als in der Niedrigdosis- und der Kontrollgruppe.

Alle drei Patientengruppen zeigten bei der Erosionsdauer und -größe keine statistisch nachweisbaren Unterschiede, jedoch korrelierte die Erosionsdauer positiv mit der vor Erosio verabreichten 5-FU-Dosis, d.h. je mehr 5-FU gegeben wurde bis die Erosio auftrat, desto länger dauerte diese an.

Die Hornhaut war gemäß Einschlußkriterien bei allen Patienten präoperativ gesund. Frühpostoperativ zeigte die Hochdosisgruppe mehr, aber nicht in signifikantem Maße, Stippungen als die Niedrigdosisgruppe und signifikant mehr Erosionen. Allerdings war in der Niedrigdosisgruppe signifikant weniger 5-FU notwendig um Epitheliopathien auszulösen, als in der Hochdosisgruppe.

Im Vergleich der Untersuchungsgruppen hatten die Hochdosis-Augen drei Monate postoperativ signifikant mehr Epitheldefekte als die Niedrigdosis-Augen und die Augen ohne 5-FU-Therapie. Erosionen traten nur noch in der Hochdosisgruppe auf. Ein Jahr nach OP traten nur noch in der Hochdosisgruppe vereinzelt Epitheliopathien auf. Im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte nahm die Anzahl der Keratopathien in der Niedrig- und Hochdosisgruppe signifikant von prä- zu mittelfristig postoperativ zu. In der Hochdosisgruppe ging dieser Befund nach zwölf Monaten gegenüber drei Monaten signifikant wieder zurück.

Morphologischer Befund und Operationserfolg

Drei Monate postoperativ zeigten die Sickerkissen in der Hochdosisgruppe mehr Korkenziehergefäße als in der Niedrigdosisgruppe. Die Mikrozysten waren nach drei Monaten in der Kontrollgruppe weniger ausgeprägt als in der Niedrigdosisgruppe. Nach einem Jahr fanden sich keine Unterschiede mehr. Insgesamt gesehen, zeigte die Niedrigdosisgruppe postoperativ die besten Sickerkissen-Bewertungen.

Die Sehschärfe und der beobachtete postoperative Visusverlust nach drei und zwölf Monaten unterschieden sich zwischen den Untersuchungsgruppen nicht. Eine Verbesserung der Sehschärfe von der Drei- zur Zwölf-Monats-Kontrolle ergab sich statistisch nur in der Hochdosisgruppe.

Bezüglich des Augeninnendrucks und der errechneten prozentualen Drucksenkung gab es keine signifikanten Unterschiede der Untersuchungsgruppen. Es fiel jedoch auf, dass die Niedrigdosisgruppe zu beiden postoperativen Kontrollen die größte prozentuale Drucksenkung erreichte.

Der Druckabfall von prä- zu drei Monate und von prä- zu zwölf Monate postoperativ war in Niedrig- und Hochdosisgruppe signifikant. Ein geringer Wiederanstieg des Druckes von drei zu zwölf Monaten postoperativ lag nur in der Niedrigdosisgruppe vor.

Medikation und andere begleitende Einflussfaktoren

Die Medikation wurde zum einen nach der Frage ob Patienten Medikamente bekamen und zum anderen hinsichtlich der durchschnittlichen Tropfen- und Wirkstoffanzahl untersucht.

Die Medikation war präoperativ hinsichtlich Gesamt-, Tropfen- und Wirkstoffanzahl in der Kontrollgruppe am geringsten. Nach drei Monaten erhielt die Kontrollgruppe signifikant seltener Medikamente als die Hochdosisgruppe, letztere dafür entsprechend die meisten Tropfen. Die Wirkstoffanzahl war in den Antimetabolitengruppen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Hochdosisgruppe bekam signifikant mehr Tropfen zur Oberflächenpflege als die Anderen, die entsprechende Wirkstoffanzahl unterschied sich allerdings nur zur Kontrollgruppe.

Die Niedrigdosisgruppe erhielt postoperativ signifikant weniger Medikamente als präoperativ, insbesondere lokale und systemische Drucksenker. Die Oberflächenpflege dagegen nahm nach drei Monaten signifikant zu.

Auch die Hochdosisgruppe bekam nach drei Monaten weniger Medikamente als präoperativ und zusätzlich signifikant weniger Medikamente nach einem Jahr als nach drei Monaten. Lokale und systemische Drucksenker nahmen postoperativ signifikant ab, letztere jedoch nur zur Drei-Monats-Kontrolle. Die Oberflächenpflege war nach drei Monaten ebenfalls signifikant vermehrt.

Die Betrachtung der Medikation im Hinblick auf den Zustand der Hornhaut ergab, dass Augen mit Epitheliopathien zur Drei-Monats-Kontrolle signifikant mehr Tropfen, insbesondere mehr oberflächenpflegende Tropfen und Wirkstoffe erhielten. Auch nach einem Jahr bekamen diese Augen signifikant mehr Tropfen und Wirkstoffe als gesunde Augen.

Die Art der diagnostizierten Glaukomerkrankung hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Epitheliopathien, den Visus oder den Augeninnendruck.

4. Diskussion und Beantwortung der Fragestellung

In der Literatur sind vielfältige Beobachtungen zu finden, die sich mit der Identifikation der verantwortlichen Parameter für einen Operationserfolg beschäftigen. So scheinen voroperierte Augen, vorgeschädigtes korneales Epithel und eine ausgedehnte präoperative antiglaukomatöse Therapie den Erfolg einer Trabekulektomie negativ zu beeinflussen ^{[27], [30], [31]}. Eine Ergebnisverzerrung durch die beiden ersten Punkte wurde mit der Wahl der Einschlusskriterien dieser Studie ausgeschlossen.

Häufig postuliert wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und dem OP-Erfolg, wobei jüngere Menschen eine schlechtere Prognose zu haben scheinen als ältere ^{[32], [27], [23]}. Auch die Glaukomart soll eine Rolle spielen, was der Diagnose „Neovaskularisationsglaukom“ eine besondere Härte verleiht ^[23]. Die Auswertung der Patientendaten hinsichtlich Alter und Glaukomart ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen.

Im Folgenden werden die eingangs (siehe S. 4) gestellten Fragen beantwortet.

Frage 1: *Wie hoch ist die Inzidenz einer früh- bzw. spätpostoperativen Hornhaut-Epitheliopathie nach postoperativer 5-FU-Gabe?*

Oberflächenstörungen der Hornhaut sind häufig Befunde weitreichenderer Erkrankungen, wie z.B. keratinisierte Plaques, Ulzera und Perforationen, die in ihrem Verlauf zu irreversiblen Schäden wie Narben, dauerhafter Keratokonjunktivitis sicca, opaker Hornhaut und letztendlich zur Erblindung führen können ^[31].

Dass 5-Fluorouracil epitheltoxische Effekte induziert, wurde in der Literatur mehrfach beschrieben ^{[12], [19], [22], [23], [31], [33], [34]}. Die Auswirkungen speziell auf das korneale Epithel waren Beobachtungsgegenstand dieser Studie.

Ausgeprägte korneale Epitheliopathien wie Erosiones traten erwartungsgemäß dosisabhängig mit 81% am häufigsten in der Hochdosisgruppe auf (durchschnittlich am 22. postoperativen Tag), gefolgt von der Niedrigdosisgruppe mit 63% (26. postoperativer Tag) und der Kontrollgruppe mit 30% (17. postoperativer Tag). Dass diese, postoperativ 5-FU-freie Untersuchungsgruppe vergleichsweise häufig eine Erosio entwickelte, scheint durch das OP-Trauma begründet sein.

Während der postoperativen 5-FU-Injektionen traten bei etwa 90% der Patienten kleinere Epithelstörungen in Form von Stippungen auf. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt, dass es in der hier vorgestellten Studie etwas häufiger zu kornealen Epitheliopathien kam, was am ehesten von der verwendeten Definition einer Epithelstörung abhängig sein könnte. So berichten ROCKWOOD ET AL. ^[33] bei einer 5-FU-Gesamtdosis von 62-87mg bei 55% ihres Patientenguts von auftretenden Epitheliopathien und HEUER ET AL. in ihrer Pilot-Studie ^[17] von 45% Patientenanteil bei einer Gesamtdosis von 0-125mg, bzw. in der Folgestudie ^[22] von 50% bei einer Gesamtdosis von 0-140mg.

Im eigenen Patientengut zeigten nach drei Monaten 10% der Kontrollgruppe, 27% der Niedrigdosisgruppe und 59% der Hochdosisgruppe Hornhaut-Irritationen (signifikant mehr als die beiden ersteren Gruppen), meist in Form von Stippungen. Nur in letzterer Gruppe konnten noch bei 9% Erosiones beobachtet werden.

Spätpostoperativ, ein Jahr nach OP, konnte bei allen Patienten der Kontroll- und Niedrigdosisgruppe ein reizfreier Hornhautbefund festgestellt werden. 21% der Hochdosisgruppe zeigten noch Hornhautstippungen, aber keine Erosiones mehr, ohne signifikanten Unterschied zu den beiden ersteren Gruppen, was aber möglicherweise der geringen Gruppengröße geschuldet sein könnte.

Da alle drei Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen ihrem präoperativen und spätpostoperativen (ein Jahr nach OP) Hornhaut-Status aufwiesen, kann das Risiko von Langzeitschäden der Kornea durch 5-FU als sehr gering eingeschätzt werden. Das steht im Einklang mit anderen Studien ^{[35], [17]}, die ebenfalls keine Spätkomplikationen durch den Antimetaboliten nachweisen konnten. Die von HEUER ET AL. berichteten kornealen Epitheldefekte bei 45-50% des Patientenguts heilten innerhalb von wenigen Wochen nach Absetzen der 5-FU-Injektionen aus ^{[17], [22]}. TICHÓ ET AL. ^[35] berichteten, dass die meisten der frühen Komplikationen (darunter 36,2% mit kornealen Epitheldefekten) ohne irreversiblen Schaden ausheilten. Die beschriebenen Spätkomplikationen (ab dem vierten postoperativen Monat) standen allerdings im Zusammenhang mit zu dünnen und zystischen Sickerkissen und nicht mit der Hornhautoberfläche. THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP gab in ihrem „One Year Follow-up“ an, dass 98% der Patienten mit postoperativer 5-FU-Gabe innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage Stippungen und 64% Erosiones aufwiesen. Bei 21% der Patienten dauerten diese Erosiones über den 14. postoperativen Tag hinaus an. Es wird zwar nicht beschrieben, wann diese Epitheldefekte genau ausheilten, es ist jedoch anhand der Zahlen eine

deutliche Heilungstendenz erkennbar ^[19]. RUDERMAN ET AL. fanden zu ähnlichen Ergebnissen wie HEUER ET AL. Auch sie stellten bei 50% ihrer 5-FU-Patienten (35mg 5-FU-Gesamt-Dosis) epitheliale Defekte fest und postulierten, dass keine Langzeitschäden zu beobachten waren ^[13]. Die Untersuchung von 263 Augen durch ARAIE ET AL. kam zu einem ähnlichen Ergebnis: 38,8% korneale Epitheldefekte traten auf und es waren keine Langzeitschäden durch die Anwendung von postoperativem 5-FU festzustellen ^[36].

Die erhöhte Inzidenz der Epitheliopathien frühpostoperativ und drei Monate postoperativ durch 5-FU in der Hochdosisgruppe ist dennoch kritisch zu betrachten, da eine höhere Dosis des Antimetaboliten auch häufigere Injektionen und damit verbundene Lokalanästhetika-Applikationen verlangt. Lokalanästhetika verfügen ihrerseits ebenfalls über epitheltoxische Effekte, besonders bei Langzeit-Anwendung ^{[37], [38]}.

Fazit zu Frage 1:

Die frühpostoperative Inzidenz einer Hornhaut-Epitheliopathie liegt bei Anwendung von 5-FU mit 81% signifikant höher als in der Niedrigdosisgruppe und der Kontrollgruppe ohne 5-FU-Anwendung. Auch mittelfristig zeigt die Hochdosisgruppe mit 59% signifikant mehr kleinere Hornhaut-Epitheliopathien als Niedrigdosis- und Kontrollgruppe mit 29% bzw. 10%. Spätpostoperativ ist statistisch keine Inzidenzbeeinflussung von Hornhaut-Epitheliopathien durch die postoperative 5-FU-Gabe mehr nachweisbar.

Frage 2: *Gibt es einen Dosis-Wirkungseffekt bezüglich 5-FU-Gabe und Augenoberflächenstörungen?*

Die Beobachtung, dass die Niedrigdosisgruppe nach geringerer 5-FU-Dosis (bei 12mg Stippungen bzw. bei 22,5mg Erosionen) ihre Oberflächenstörungen entwickelte als die Hochdosisgruppe (20mg bzw. 32mg), mag eine Begründung darin finden, dass die Antimetaboliten-Therapie dem klinischen Zustand des behandelten Auges angepasst wurde, wie schon 1987 von WEINREB ^[39] empfohlen wurde, und Augen mit einem höheren Risiko für eine Epitheliopathie möglicherweise weniger 5-FU erhielten, also häufiger der Niedrigdosisgruppe zugeordnet wurden. Andererseits zeigte diese Gruppe eine geringere Vernarbungstendenz, erhielt deswegen vermutlich weniger 5-FU und entwickelte weniger Hornhaut-Epitheldefekte.

Obwohl geringfügigere Epitheliopathien (Stippungen) vergleichbar häufig auftraten, waren, wie oben bereits beschrieben, signifikant mehr Erosiones in der Hochdosis- (81%), als in der

Niedrigdosis- (63%) und Kontrollgruppe (30%) zu beobachten. Ebenfalls auffällig war der Epithelbefund nach drei Monaten, die Hochdosisgruppe hatte mit 59% signifikant mehr korneale Defekte als die Niedrigdosis- und die Kontrollgruppe. *Ein Dosis-Wirkungseffekt ist in dieser Studie damit kurz- und mittelfristig klar feststellbar.*

Dies steht im Einklang mit TRAVERSE ET AL. ^[40], die feststellten, dass korneale Komplikationen mit einer Reduktion des Kontakts von 5-FU und der Hornhautoberfläche abnehmen. Dass dies nicht universal auf alle Patienten zutrifft, zeigt die Studie von HICKEY-DWYER ET AL. ^[34], die von einem Fall berichten, bei dem eine intraoperative und eine nur einmalige postoperative Gabe von 5-FU zu einem fulminanten Verlauf (Erosio, kornealer Abszess, persistierende Stromanarbe) führte. Hier war jedoch die Hornhaut durch eine Katarakt-OP vorgeschädigt und der Patient war Diabetiker. Das verdeutlicht, dass die Hornhaut umso bessere Chancen hat postoperative 5-FU-Injektionen zu verkraften, je weniger sie zu Beginn der Behandlung kompromittiert ist ^{[27], [30]}.

Nach neun Monaten ohne Antimetaboliten-Therapie, also ein Jahr nach Trabekulektomie, gab es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Hornhautoberfläche mehr. *Ein langfristiger Dosis-Wirkungseffekt scheint hier nicht gegeben.* ARAIE ET AL. ^[36] stellten in ihrer Studie zunächst mehr korneale Defekte in ihrer 5-FU-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest, konnten aber ebenfalls keine Langzeitschäden nachweisen.

Gegensätzlich verhielt es sich bei RUDERMAN ET AL. ^[13], die in ihrer Studie die Dosis auf 35mg 5-FU herabsetzten, bei 50% ihrer Patienten korneale Defekte feststellten und die Ergebnisse mit HEUER ET AL. ^{[17], [22]} verglichen, die bei Dosen bis 125mg ähnliche Komplikationsraten beobachteten. Die Gründe dafür sind unter anderem sicherlich in unterschiedlichen Einschlusskriterien und Bewertungsmaßstäben zu suchen, was aber für nahezu alle Vergleiche von Studien miteinander gilt. Dass jedoch zahlreiche Studien ^{[8], [27], [39], [34]} existieren, die reduzierte 5-FU-Dosen einsetzen um eben unerwünschte Nebeneffekte wie Epitheliopathien zu mindern und der epitheltoxische Effekt von 5-FU ^{[12], [19], [22], [23], [31], [33], [34]} hinreichend dokumentiert ist, unterstützt das Ergebnis dieser Studie.

Fazit zu Frage 2:

Die Hornhaut-Epitheliopathien nehmen mit steigender 5-FU-Gesamtdosis kurz- und mittelfristig zu. Hohe Dosen 5-FU postoperativ erhöhen die Anzahl und Ausprägung von Oberflächenstörungen signifikant, während bei niedrigeren Dosen der Wirkungseffekt auf die Hornhaut nur geringfügig höher zu sein scheint, als ohne postoperative 5-FU-Gabe. Langfristig konnte kein signifikanter Dosis-Wirkungseffekt beobachtet werden.

Frage 3: *Welchen Einfluss hat die 5-FU-Dosis auf die Dauer und Größe der Oberflächenstörung?*

Entwickelten Patienten eine Erosio, so dauerte diese umso länger (im Durchschnitt 9,38 Tage), je mehr 5-FU (im Durchschnitt 29,13mg) präerosiv verabreicht worden war. Die räumliche Ausdehnung der Epitheliopathie wurde davon aber nicht beeinflusst.

Die Wundheilung der Kornea ist geprägt von Zellverschiebungen und einem darauffolgendem Anstieg der Mitoserate ^{[41], [42]}. Der Wirkmechanismus von 5-FU beruht auf einem inhibierenden Effekt auf die DNA-Synthese ^[43], bewirkt damit einen Rückgang der Zellteilung und hält so lange an, wie 5-FU appliziert wird ^[44]. Dass die präerosive 5-FU-Dosis einen Einfluss auf die Dauer des Epitheldefekts hatte, könnte damit erklärt werden, dass eine höhere Dosis des Antimetaboliten auch eine höhere Anzahl an Zellen erreicht und deren Mitose stoppt. Somit stehen beim Absetzen des Agens weniger teilungsfähige Zellen für die einsetzenden Reparaturvorgänge zur Verfügung und die Wundheilung dauert damit länger.

Die Größe der Erosion dagegen war in dieser Studie unabhängig von der präerosiven 5-FU-Dosis, was unterschiedliche Ursachen haben könnte. Es ist anzunehmen, dass die 5-FU-Gabe vom Behandler in etwa im gleichen Stadium der Epithelschädigung abgesetzt wurde, um eine weitere Progredienz zu vermeiden.

Fazit zu Frage 3:

Die Ergebnisse zeigen, dass die 5-FU-Dosis wohl einen Einfluss auf die zeitliche, nicht aber auf die räumliche Ausdehnung einer Erosio hat.

Frage 4: *Welchen Einfluss hat die postoperative 5-FU-Dosis auf die langfristige Senkung des Augeninnendrucks, besonders bei Patienten, welche laut einer validierten Klassifikation ein hohes Risiko für eine Vernarbung des Sickerkissens aufweisen und damit auf den Operationserfolg?*

Das Sickerkissen ist durch seine Filterfunktion maßgeblich verantwortlich für die Augeninnendrucksenkung. Eine validierte Klassifikation dient der Einschätzung der Vernarbungstendenz^[24] und erlaubt eine Prognose des kurzfristig zu erwartenden OP-Erfolgs zu stellen^[45]. Sie bildet damit die Grundlage postoperativer Therapie-Entscheidungen, die auch Dosis-Anpassungen der 5-FU-Therapie beinhalten. Ein negativ bewertetes Sickerkissen wird also eher eine höhere 5-FU-Dosis erhalten, als ein positiv bewertetes, was die Vermutung nahelegt, dass in dieser Studie die Patienten, die ein höheres Risiko für eine Vernarbung des Sickerkissens aufwiesen, tendenziell mehr 5-FU erhielten. Aber auch Patienten der Kontrollgruppe könnten einer unkontrollierten Vernarbungstendenz unterlegen sein, unter der Annahme, dass sie aufgrund diverser klinischer Kontraindikationen (wie z.B. Unverträglichkeiten) keine Antimetabolitentherapie erhielten. Spätpostoperativ zeigten die Sickerkissen der Niedrigdosisgruppe insgesamt die besten Bewertungen (nach drei Monaten 93,6% gute bis sehr gute Bewertungen für Korkenziehergefäße und 81,3% für Mikrozysten, nach zwölf Monaten 92,3% gute bis sehr gute Bewertungen für Korkenziehergefäße und 78,6% für Mikrozysten). Alle drei Untersuchungsgruppen erreichten spätpostoperativ eine Senkung des Augeninnendrucks, die mit Ausnahme der Kontrollgruppe (aufgrund des relativ niedrigen präoperativen Ausgangsdruckes von durchschnittlich 20,9mmHg) deutlich und signifikant war.

Erstes Fazit zu Frage 4:

Eine Senkung des Augeninnendrucks ist auch bei Patienten mit einer hohen Vernarbungstendenz des Sickerkissens zu erzielen, jedoch nicht in dem Maße wie bei den Patienten, die gut kontrollierbare Sickerkissen aufweisen.

Die prozentuale Drucksenkung, also die Drucksenkung in Relation zum Ausgangsdruck war, wenn auch nicht signifikant, in der Niedrigdosisgruppe nach einem Jahr mit 45% am höchsten. Hochdosis- und Kontrollgruppe erzielten mit annähernd 30% eine geringere langfristige Augeninnendrucksenkung. LIEBMANN ET AL.^[46] fanden in einer Zwei-Jahres-Studie heraus, dass

Patienten mit postoperativer 5-FU-Therapie einen signifikant niedrigeren IOD erreichten als eine Kontrollgruppe. Die eigene Auswertung kommt zwar nicht zu einem so klaren Ergebnis, doch widerspricht sie diesem auch nicht. Ein niedriger Augeninnendruck bedeutet für den Nervus opticus eine Prävention vor Druckschäden und für den Glaukompatienten ein verlangsamtes Fortschreiten des Gesichtsfeldverlustes ^{[32], [47]}.

Zweites Fazit zu Frage 4:

Die postoperative Anwendung von 5-FU verbessert die langfristige Augeninnendrucksenkung, jedoch nicht proportional zur Dosis. Das günstigere IOD-Ergebnis scheint bei nur moderat notwendigem Einsatz des Antimetaboliten zu resultieren.

Entsprechend war der OP-Erfolg nach drei und zwölf Monaten in der Niedrigdosisgruppe (sehr guter und guter Erfolg: 80% bzw. 86,6%) besser als in der Hochdosis- und der Kontrollgruppe (sehr guter und guter Erfolg: 77,6% bzw. 50% und 70% bzw. 60%). Der positive Effekt von 5-FU auf den Operationserfolg ist mehrfach untersucht und belegt worden ^{[48], [22], [17]}. REINTHAL ET AL. ^[27] kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine höhere 5-FU-Dosis nicht zu einem Anstieg der OP-Erfolgsrate führt, ebenso wie FRANKS ET AL. ^[23], die nachweisen konnten, dass eine reduzierte Gesamt-5-FU-Dosis (50 mg) ähnliche Erfolgsraten erzielt, wie in früheren Studien mit höheren Dosen (100mg) beschrieben wurde. Gleiches hatten RABOWSKY ET AL. ^[49] zu berichten, die mit Gesamtdosen von 40mg 5-Fluorouracil gute Operationserfolge erzielten.

Drittes Fazit zu Frage 4:

Damit ist die Vermutung zulässig, dass eine Konstellation, die nur eine niedrigdosierte postoperative Therapie mit 5-FU benötigt, die beste Ausgangssituation für einen Operationserfolg aufweist.

Frage 5: Welche Auswirkung hat die postoperative 5-FU-Anwendung auf den postoperativen Visus?

Der Visus verschlechterte sich postoperativ in allen drei Untersuchungsgruppen. Weder prä- noch postoperativ existierte *zwischen* den Gruppen ein nachweisbarer Unterschied, so dass die 5-FU-Dosis nicht direkt für den postoperativen Verlust an Sehschärfe verantwortlich zu sein scheint. *Innerhalb* der Untersuchungsgruppen beeindruckte die signifikante Verschlechterung der präoperativen (Niedrigdosisgruppe: 0,32 logMar, Hochdosisgruppe: 0,25 logMar) zur postoperativen Sehschärfe nach drei Monaten (0,51 logMar bzw. 0,52 logMar) in den beiden 5-FU-Gruppen. Da die Sehschärfe nach einem Jahr (0,3 logMar bzw. 0,37 logMar) keinen statistischen Unterschied mehr zum Ausgangswert aufwies, ergibt sich die Schlussfolgerung, dass der postoperative Visusverlust eher von kurz- bis mittelfristiger Natur ist ^[50]. Am wahrscheinlichsten ist ein Zusammenhang mit dem Hornhautstatus nach drei Monaten, der in der Kontrollgruppe besser war (90% unauffällig) als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen (Niedrigdosisgruppe: 71,4% unauffällig, Hochdosisgruppe: 41,4% unauffällig). Die Höhe des Visusverlustes in den ersten drei Monaten scheint also vom postoperativen Zustand der Hornhaut abzuhängen, der wiederum von der 5-FU-Dosis beeinflusst wird. Auch THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP ^[19] kam zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit postoperativer antiproliferativer Therapie häufiger Epitheliopathien entwickeln und einen höheren Visusverlust haben als Patienten ohne diese Behandlung. Jedoch scheint laut MEMBREY ET AL. der Antimetabolit 5-Fluorouracil einen weniger negativen Einfluss auf den Visus zu haben als Mitomycin C, ebenfalls ein antiproliferatives Medikament, welches in ihren Studien ^{[51], [52]} mehr postoperative Komplikationen, z.B. spät fistelnde Sickerkissen und spät eintretende Hypotonie (12% bzw. 28% der MMC-Augen im Vergleich zu 0% der 5-FU-Augen) und damit verbunden visuelle Verschlechterungen (40% der MMC-Augen verloren zwei Snellen-Zeilen im Vergleich zu 15% der 5-FU-Augen nach zwei Jahren) aufwies. Interessant ist ferner, dass die Hochdosisgruppe nach einem Jahr einen signifikant besseren Visus (0,37 logMar) als nach drei Monaten (0,52 logMar) hatte, der mittelfristig stärkere Visusverlust also wieder ausgeglichen wurde. In der Literatur lässt sich keine Studie finden, die den Visusverlust im Zusammenhang mit der 5-FU-Dosierung zum Gegenstand hat. WORMALD ET AL. identifizieren dagegen die Operation an sich als Grund für einen kurzfristigen Visusverlust ^[12].

Fazit zu Frage 5:

5-FU hat durch Induktion von Hornhaut-Oberflächenstörungen einen mittelfristigen, aber keinen langfristigen Einfluss auf die Sehschärfe.

Frage 6: *Besteht ein Zusammenhang zwischen der postoperativen 5-FU-Dosis und der postoperativ notwendigen Medikation und benötigen Patienten mit einer Epitheliopathie eine höhere Anzahl und Dosis an Medikamenten und wenn ja, welche?*

In der Kontrollgruppe bekamen präoperativ signifikant weniger Patienten (50%) topische Medikamente, als Patienten der beiden 5-FU-Gruppen (97,1% der Niedrigdosis- und 91,4% der Hochdosisgruppe), was basierend auf dem inhomogenen Patientengut dieser Gruppe mannigfaltige Gründe, von Unverträglichkeiten über Therapiepausen, dem niedrigen Ausgangsdruck bis hin zu anderen Medikamenten-Kontraindikationen haben kann. Ebenfalls könnte die Tatsache, dass bei dieser Gruppe am ehesten eine präoperative Tropfpause (gegebenenfalls unter systemischer Drucksenkung) möglich ist, eine Rolle spielen. Im postoperativen Vergleich war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen mehr feststellbar, wobei Patienten der Hochdosisgruppe erwartungsgemäß etwas häufiger druckregulierende Medikamente (drei Monate postoperativ 12,1% mit Tropfen, sowie 3,5% mit systemischer Medikation und 12 Monate postoperativ 20% mit Tropfen) benötigten, als Patienten der Niedrigdosis- und der Kontrollgruppe. Die (relativ kleine) Kontrollgruppe war aber hinsichtlich Druckkontrolle keineswegs besser gestellt (drei Monate postoperativ 10% mit Tropfen und 12 Monate postoperativ 20% mit Tropfen), nur die Niedrigdosisgruppe (drei Monate postoperativ 14,3% mit Tropfen) kam langfristig ganz ohne druckregulierende Medikamente aus. Das Patientengut dieser Studie bekam deutlich weniger antiglaukomatöse Medikamente nach drei Monaten, als die Patienten der Studie von K.B. MILLS (1981) ^[53]. Sie untersuchte Patienten ohne Antimetabolitentherapie und berichtete von einem Patientenanteil von 57,9% mit drucksenkender Medikation während der ersten drei Monate nach der Trabekulektomie. Kritisch anzumerken ist, dass die spätpostoperativen Daten dieser Studie einem repräsentativen Tag drei Monate postoperativ entsprechen, während MILLS von einem Zeitraum von drei Monaten spricht. Mittelfristig scheint also der OP-Erfolg, gemessen am drucksenkenden Medikamentenbedarf in der Kontrollgruppe (die während der OP einmalig 5-FU erhielt) und in den beiden anderen Untersuchungsgruppen größer zu sein, als der solcher

Patienten, die weder intra- noch postoperativ ein antiproliferatives Agens erhielten. Dagegen erwähnt die besagte Studie, dass nach einem Jahr nur noch 19,3% der Patienten oben beschriebene Medikation einnahm. Das entspricht den Patientenanteilen der Kontroll- und Hochdosisgruppe der eigenen Studie (beide 20%). Nur die Niedrigdosisgruppe konnte nach einem Jahr komplett auf eine adjuvante Medikation verzichten. Analog zur Drucksenkung und dem OP-Erfolg, zeigt sich am Beispiel der Glaukommedikation auch hier wieder ein überlegener Therapieerfolg in der Niedrigdosisgruppe.

Die Oberflächenpflege war in der Hochdosisgruppe am häufigsten (drei Monate postoperativ 72,4% der Patienten, 12 Monate postoperativ 33,3%) und in der Kontrollgruppe am wenigsten notwendig (drei Monate postoperativ 40% der Patienten und zwölf Monate postoperativ keine Patienten mit entsprechenden Tropfen). Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten der Hochdosisgruppe zum einen mehr therapiebedürftige Epitheliopathien entwickelten und zum anderen ein höheres Vernarbungsrisiko aufwiesen, was die zusätzliche medikamentöse Druckregulierung nötig gemacht haben könnte. Da aber keine signifikanten Differenzen zwischen den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden konnten, spiegeln die erwähnten Beobachtungen hier eher Tendenzen wider. Die Betrachtung der Untersuchungszeitpunkte zeigte eine therapiekonforme (Trabekulektomie) Entwicklung der Medikation, wie etwa der postoperative Rückgang der Patientenzahl mit Augentropfen und damit der Patientenzahl mit topischer und auch mit systemischer Druckregulierung. Der mittel- aber nicht langfristige Anstieg der Oberflächenpflege in allen drei Untersuchungsgruppen unterstützt den eigenen Befund, dass 5-FU zumeist keine Langzeitschäden der Augenoberfläche verursacht.

Analog zur Auswertung ob Patienten Medikamente bekamen, verhält sich die statistisch aussagekräftigere Auswertung der Dosierung dieser Medikamente. Die Hochdosisgruppe erhielt nach drei Monaten in signifikantem Maße mehr Tropfen (8,22 pro Tag), besonders solche zur Oberflächenpflege (6,74 pro Tag), als die beiden anderen Untersuchungsgruppen (Niedrigdosisgruppe: 6,74 Gesamttropfen und 5,4 Tropfen zur Oberflächenpflege pro Tag, Kontrollgruppe: 2,3 Gesamttropfen und 1,7 Tropfen zur Oberflächenpflege). Die Zahl der verwendeten Wirkstoffe war in der Kontrollgruppe deutlich niedriger (0,6 Wirkstoffe) als in den 5-FU-Gruppen (Niedrigdosisgruppe 1,66 und Hochdosisgruppe 1,88 Wirkstoffe pro Tag). Die Kontrollgruppe war daher mittelfristig das Patientengut mit dem geringsten medikamentösen

Therapiebedarf, während die Hochdosisgruppe besonders pflegeintensiv war. Da sich nach einem Jahr aber die Tropfen- und Wirkstoffapplikation auf ein nicht mehr signifikant unterschiedliches Niveau regulierte, untermauert die Auswertung der Medikamentendosierung ebenfalls die Annahme einer langfristig komplikationsarmen 5-FU-Wirkung. Nur Kontroll- und Hochdosisgruppe benötigen nach 12 Monaten noch antiglaukomatöse Tropfen (0,2 Wirkstoffe), ähnlich den Ergebnissen von SMITH ET AL. ^[47], deren 5-FU-Untersuchungsgruppe durchschnittlich nach 19,4 Monaten noch 0,22 antiglaukomatöse Medikamente erhielt.

Augen mit einer Epitheliopathie drei Monate postoperativ erhielten signifikant mehr Augentropfen (9,96 Tropfen pro Tag) als epithelgesunde Augen (4,97 Tropfen pro Tag). In der genaueren Betrachtung waren das vorrangig Tropfen mit oberflächenpflegender Wirkung (8,8 Tropfen pro Tag) und auch die Anzahl der verwendeten pflegenden Wirkstoffe war höher (1,4 Wirkstoffe zu 0,86 Wirkstoffe am Tag). Auch nach einem Jahr erhielten Patienten mit Oberflächenschädigung immer noch signifikant mehr Augentropfen (4,67 zu 1,63 Tropfen am Tag) und Wirkstoffe (1,67 zu 0,47 Wirkstoffe am Tag) als Patienten mit unauffälliger Hornhaut.

Fazit zu Frage 6:

Die postoperative Medikation richtet sich nach Pflege- und Druckregulierungsbedürftigkeit des therapierten Auges. So resultiert ein erhöhter Bedarf an pflegenden Augentropfen aus einer vorhandenen Epithelschädigung der Hornhautoberfläche. Vermutlich in Folge einer 5-FU-Therapie. Die Notwendigkeit, mit Medikamenten regulierend auf den Augeninnendruck einzuwirken, ist wiederum Ausdruck für ein mangelhaft filterndes Sickerkissen, als Folge einer erhöhten Vernarbungstendenz, die wiederum eine höher dosierte 5-Fu-Therapie erforderlich macht.

Patienten mit Epitheliopathien benötigen mehr Wirkstoffe und höhere Dosen und hier mittel- bis langfristig insbesondere oberflächenpflegende Präparate.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Die zytotoxische Wirkung von 5-Fluorouracil auf Bindehaut-Fibroblasten wird gezielt eingesetzt, um die Vernarbung des Sickerkissens zu reduzieren. Zu den dabei auftretenden Nebenwirkungen zählen Epitheliopathien der Hornhaut. Deren Inzidenz und Verlauf sind Gegenstand dieser Arbeit, ebenso wie der Einfluss von 5-FU auf OP-Erfolg und damit vergesellschaftet die Drucksenkung, den Visus, die Sickerkissenentwicklung und die notwendige Medikation.

Methoden

103 nicht voroperierte Augen mit präoperativ gesunder Hornhaut wurden eingeschlossen. Alle Augen erhielten während der Trabekulektomie 5mg 5-FU und wurden anhand ihrer postoperativen Behandlung ohne oder mit 5-FU einer unbehandelten Kontrollgruppe, einer Niedrigdosisgruppe (bis max. 35mg) oder einer Hochdosisgruppe (über 35mg) zugeteilt. Dokumentiert wurden Auftreten, Ausdehnung und Dauer von postoperativen Erosionen und das Auftreten und Ausmass von Stippungen während der 5-FU-Serien. Sickerkissenbefund, Visus, IOD und Medikation wurden präoperativ, drei und zwölf Monate postoperativ ausgewertet, ebenso der Hornhautbefund nach drei und zwölf Monaten.

Ergebnisse

Die Erosioinzidenz war in der Hochdosisgruppe mit 81% signifikant höher als in der Niedrigdosis- (63%) und in der Kontrollgruppe (10%; $p=0,046$ bzw. $p=0,002$). Die Erosiones traten durchschnittlich am 21. postoperativen Tag auf, waren durchschnittlich bei 44% der Patienten kleiner als die halbe Hornhaut und nach durchschnittlich zehn Tagen ausgeheilt. Es zeigte sich, dass die Erosionsdauer moderat positiv mit der bis zum Auftritt injizierten 5-FU-Dosis korrelierte ($p=0,009$). Hornhautstippungen traten bei 90% der Patienten mit postoperativer 5-FU-Gabe während der Injektionsserien auf. Drei Monate postoperativ hatte die Hochdosisgruppe signifikant mehr Hornhaut-Epitheliopathien (59%, davon 9% Erosiones) als die Niedrigdosis- (29%) und die Kontrollgruppe (10%; $p=0,001$) zu verzeichnen. Ein Jahr nach Trabekulektomie wies nur noch die Hochdosisgruppe noch einen Trend zu Epitheliopathien in

Form von Stippungen auf (21%; $p=0,09$).

Der Sickerkissenbefund war in der Niedrigdosisgruppe nach drei und nach zwölf Monaten am Besten ($p=0,023$ bzw. $p=0,042$). Der Visus unterschied sich an den Untersuchungszeitpunkten zwischen den Gruppen nicht, er wurde in allen drei Gruppen insgesamt postoperativ schlechter, zeigte jedoch nach einem Jahr eine Besserungstendenz zum Drei-Monatswert, in der Hochdosisgruppe in signifikantem Ausmass ($p=0,012$). Der Augeninnendruck wurde von präoperativ zu drei Monate postoperativ durchschnittlich um 43% und von präoperativ zu zwölf Monate postoperativ durchschnittlich um 35% gesenkt, letzteres in der Niedrigdosisgruppe (um 45,4%) signifikant stärker als in der Hochdosisgruppe (um 27,9%; $p=0,031$). Gute und sehr gute OP-Erfolge wurden nach drei Monaten bei durchschnittlich 76% (70%, 80% und 78% in Kontroll-, Niedrig- und Hochdosisgruppe) beobachtet und nach zwölf Monaten bei durchschnittlich 66% der Patienten (60%, 87% und 50% in Kontroll-, Niedrig- und Hochdosisgruppe). Die topische Gesamtmedikation, d.h. Glaukommedikation zuzüglich Oberflächenpflege, war nach drei Monaten in der Hochdosisgruppe signifikant höher als in der Niedrigdosis- und Kontrollgruppe ($p=0,003$ bzw. $p=0,04$). Dies galt insbesondere für die Oberflächenpflege ($p=0,01$ bzw. $p=0,041$). Eine systemische medikamentöse Drucksenkung war nach drei Monaten nur noch in der Hochdosisgruppe erforderlich (3,45%) und ein Jahr postoperativ war allein die Niedrigdosisgruppe frei von antiglaukomatösen Tropfen.

Schlussfolgerung

Unerwünschte Komplikationen durch 5-FU-Anwendung treten mit zunehmender Dosierung häufiger auf. Höhere 5-FU-Dosen sind jedoch in Abhängigkeit von der Sickerkissenentwicklung teilweise erforderlich. Bei Hochdosis-Therapie mit 5-FU kann bei erhöhter Nebenwirkungsrate dennoch bei bis zu 50% der Patienten (nach einem Jahr) ein OP-Erfolg gesichert werden. Eine Langzeitschädigung des Epithels durch 5-FU konnte, unabhängig von der Dosis, nicht nachgewiesen werden. Damit ist der postoperative Einsatz von 5-FU nach individueller Abwägung des Risiko-Nutzen-Faktors gerechtfertigt.

6. Fazit, Kritik und Ausblick

Der Erfolg einer Trabekulektomie ist eng an ein postoperativ gut filterndes Sickerkissen gebunden. Um die natürlich einsetzende Wundheilung zu unterdrücken, können antiproliferative Präparate eingesetzt werden, die aber erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen. Mitomycin-C und 5-Fluorouracil sind derzeit hier die führenden Antimetaboliten ^[47]. Diese Studie konnte zeigen, dass 5-FU einen dosisabhängigen temporären Epithelschaden, der bei hoher Dosis auch in geringer Ausprägung nach einem Jahr postoperativ vorliegen kann (ca. 20% der Hochdosis-Patienten) verursacht. Allerdings resultieren ganz überwiegend keine schweren Langzeitschäden der Hornhautoberfläche. In mäßiger Dosis werden solche Schäden nicht beobachtet, während das Medikament jedoch entscheidend zum Operationserfolg mit seinen vielfältigen Parametern beiträgt.

Es stellt sich die Frage, ob diese Schäden von der Wahl des intraoperativen Antimetaboliten abhängen. In einer Schwesterstudie von A. Schultheiß werden derzeit Patienten untersucht, die intraoperativ Mitomycin C erhielten.

Kritisch am vorliegenden Studiendesign ist die Patientenzahl der Kontrollgruppe zu sehen. Mit zehn Teilnehmern bildet sie ein vergleichsweise kleines Referenz-Patientengut zu den beiden anderen Untersuchungsgruppen mit 35 und 58 Mitgliedern.

Die in der Natur retrospektiver Studien liegende Abhängigkeit von der Dokumentation der klinischen Befunde, die zuweilen durch ihre Inhomogenität eine Auswertung recht diffizil gestaltete, stellt eine weitere Schwachstelle dar.

Eine prospektive klinische Studie zum vorliegenden Thema würde den Ergebnissen ein noch größeres Gewicht verleihen.

7. Literaturverzeichnis

- [1]. **Watson, PG.** When to operate an open angle glaucoma. *Eye (Lond.)*. 1987, 1, S. 51-54.
- [2]. **Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP.** Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the world health organization*. 2004, 82, S. 844-851.
- [3]. **Grehn, F.** *Augenheilkunde*. 29. Auflage. Würzburg, Heidelberg : Springer, 2005. S. 326-350.
- [4]. **Kuerzinger GRK, Eckert S.** Verfügbare Lasersysteme und Wirkprinzip der Lasertrabekuloplastik. *Der Ophthalmologe*. Okt. 2009, 107, S. 8-12.
- [5]. **Lang, GK.** *Augenheilkunde*. 3. Auflage. Stuttgart, New York : Thieme, 1998. S. 266.
- [6]. **Migdal C, Gregory W, Hitchings R.** Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1994, 101, S. 1651-1656.
- [7]. **Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, Skuta GL, Musch DC, Bergstrom TJ, Johnson AT.** Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery: extended follow-up. *Ophthalmology*. 1995, 102, S. 1263-1269.
- [8]. **Rothman RF, Liebmann JM, Ritch R.** Low-dose 5-fluorouracil trabeculectomy as initial surgery in uncomplicated glaucoma: long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2000, 107, S. 1184-1190.
- [9]. **Wong T, Khaw P, Aung T et al.** The singapore 5-Fluorouracil trabeculectomy study: effects on intraocular pressure control and disease progression at 3 years. *Ophthalmology*. 2009, 116, S. 175-184.
- [10]. **Suzuki R, Dicknes CJ, Iwach AG, Hoskins HD, Hetherington J, Juster RP, Wong PC, Klufas MT, Leong CJ, Nguyen N.** Long-term follow-up of initially successful trabeculectomy with 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. 109, 2002, 10, S. 1921-1924.
- [11]. **Klink T, Guthoff R, Grehn F, Schlunck G.** Nachsorge nach filtrierenden Glaukomoperationen. *Der Ophthalmologe*. 2006, 9, S. 815-826.
- [12]. **Wormald R, Wilkins M, Bunce C.** Postoperative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *The Cochrane Library*. [Online] 21. Jan. 2009. [Zitat vom: 27. Dec. 2010.] www.thecochranelibrary.com.
- [13]. **Ruderman JM, Welch DB, Smith MF, Shoch DE.** A prospective, randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1987, 85, S. 238-253.
- [14]. **The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group.** Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *American Journal of Ophthalmology*. 1996, 121, S. 349-366.
- [15]. **Marquardt D, Lieb WE, Grehn F.** Intensified postoperative care versus conventional follow-up: a retrospective long-term analysis of 177 trabeculectomies. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004, 242, S. 106-113.

- [16]. **Dushinsky R, Plevan E, Heidelberger C.** The synthesis of 5-Fluoropyrimidines. *Journal of the American Chemical Society.* 79, 1957, 16, S. 4559-4560.
- [17]. **Heuer DK, Parrish RK, Gressel MG et al.** 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II. A pilot study. *Ophthalmology.* 1984, 91, S. 384-394.
- [18]. **Lee, DA.** Antifibrosis agents and glaucoma surgery. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1994, 35, S. 3789-3791.
- [19]. **The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group.** Fluorouracil Filtering Surgery Study One Year Follow Up. *American Journal of Ophthalmology.* Dec. 1989, 108, S. 625-635.
- [20]. Wikipedia. *5-Fluorouracil.* [Online] [Zitat vom: 2. Januar 2011.] <http://de.wikipedia.org/wiki/5-Fluorouracil>.
- [21]. **Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB.** Comparative Toxicity of Mitomycin C and 5-Fluorouracil In Vitro. *American Journal of Ophthalmology.* Sept. 1994, 118, S. 332-337.
- [22]. **Heuer DK, Parrish RK, Gressel MG et al.** 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology.* 1986, 93, S. 1537-1546.
- [23]. **Franks WA, Hitchings RA.** Complications of 5-fluorouracil after trabeculectomy. *Eye.* 1991, 5, S. 385-389.
- [24]. **Klink T, Schrey S, Elsesser U, et al.** Interobserver variability of the Würzburg bleb classification score. *Ophthalmologica.* 2008, 222, S. 408-413.
- [25]. **Picht G, Grehn F.** Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Current Opinion in Ophthalmology.* 1998, 9, S. 2-8.
- [26]. **Picht G, Grehn F.** Sickerkissenentwicklung nach Trabekulektomie. *Der Ophthalmologe.* 1998, 95, S. 380-387.
- [27]. **Reinthal EK, Denk PO, Grüb M, Besch D, Martz-Schmidt KU.** Dose, timing and frequency of subconjunctival 5-fluorouracil injections after glaucoma filtering surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007, 245(3), S. 369-375.
- [28]. **Messmer E, Zapp D, Mackert M, Thiel M, Kampik A.** In Vivo Confocal Microscopy of Filtering Blebs After Trabeculectomy. *Archives of Ophthalmology.* 2006, 124, S. 1095-1103.
- [29]. **Sacu S, Rainer G, Findl O, Georgopoulos M, Vass C.** Correlation between the Early Morphological Appearance of Filtering Blebs and Outcome of Trabeculectomy with Mitomycin C. *Journal of Glaucoma.* 2003, 12, S. 430-435.
- [30]. **Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA.** The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* Nov. 1990, 108, S. 1543-1548.

- [31]. **Knapp A, Heuer DK, Stern GA, Driebe WT Jr.** Serious Corneal Complications of Glaucoma Filtering Surgery With Postoperative 5-Fluorouracil. *American Journal of Ophthalmology*. Febr. 1987, 103, S. 183-187.
- [32]. **Elsevier Science Inc.** The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. Oct. 2000, 130(4), S. 429-440.
- [33]. **Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK, Skuta GL, Hodapp E, Palmberg PF, Gressel MG, Feuer W.** Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. Sep. 1987, 94, S. 1071-1078.
- [34]. **Hickey-Dwyer M, Wishart PK.** Serious corneal complication of 5-fluorouracil. *British Journal of Ophthalmology*. 1993, 77, S. 250-251.
- [35]. **Ticho U, Ophir A.** Late Complications After Glaucoma Filtering Surgery With Adjunctive 5-Fluorouracil. *American Journal of Ophthalmology*. Apr. 1993, 115, S. 506-510.
- [36]. **Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y.** Postoperative subconjunctival 5-fluorouracil injections and success probability of trabeculectomy in Japanese: results of 5-year follow-up. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 36, 1992, S. 158-168.
- [37]. **Grant R, Acosta D.** Comparative Toxicity of Tetracaine, Proparacaine and Cocaine Evaluated with Primary Cultures of Rabbit Corneal Epithelial Cells. *Experimental Eye Research*. 58, April 1994, 4, S. 469-478.
- [38]. **Judge A, Najafi K, Lee DA, Miller KM.** Corneal epithelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology*. 2007, 104, S. 1373-1379.
- [39]. **Weinreb, RN.** Adjusting the dose of 5-fluorouracil after filtration surgery to minimize side effects. *Ophthalmology*. Mai 1987, 94, S. 564-570.
- [40]. **Traverse CE, Facino M, Muriaino U, Corazza M, Gandolfo E, Calabria G.** Decreased corneal complications after no-reflux, low-dose 5 fluorouracil subconjunctival injection following trabeculectomy. *International Ophthalmology*. 1994, 18, S. 247-250.
- [41]. **Hanna C, O'Brien JE.** Cell production and migration in the epithel layer of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 64, 1960, S. 536.
- [42]. **Lowe, RF.** Recurrent erosion of the cornea. *British Journal of Ophthalmology*. 54, 1970, S. 805-809.
- [43]. **Pratt WB, Ruddow RW.** The Anticancer Drugs. *Oxford University Press*. 1979, S. 126.
- [44]. **Shapiro MS, Thoft RA, Friend J, Parrish RK, Gressel MG.** 5-Fluorouracil toxicity to the ocular surface epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. April 1985, 26, S. 580-583.
- [45]. **Klink T, Kann G, Ellinger P, Klink J, Grehn F, Guthoff R.** The Prognostic Value of the Wuerzburg Bleb

- Classification Score for the Outcome of Trabeculectomy. *Ophthalmologica*. 225, 2011, 1, S. 55-60.
- [46]. **Liebmann JM, Ritch R, Marmor M, Nunez J, Wolner B.** Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in uncomplicated glaucoma. *Ophthalmology*. Juli 1991, 98, S. 1036-1041.
- [47]. **Smith MF, Doyle JW, Nguyen QH, Sherwood MB.** Results of Intraoperative 5-Fluorouracil or Lower Dose Mitomycin-C Administration on Initial Trabeculectomy Surgery. *Journal of Glaucoma*. 1997, 6, S. 104-110.
- [48]. **Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, Wong PC, Rosenberg LF, Ritch R, Liebman JM, Gieser DK.** 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology*. 1994, 101, S. 1024-1029.
- [49]. **Rabowsky JH, Ruderman JM.** Low-dose 5-fluorouracil and glaucoma filtering surgery. *Ophthalmic Surgery*. Mai 1989, 20, S. 347-349.
- [50]. **Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I.** The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs*. 2007, 67, S. 237-255.
- [51]. **Membrey WL, Poinosawmy DP, Bunce C, Hitchings RA.** Glaucoma surgery with or without adjunctive antiproliferatives in normal tension glaucoma: 1 Intraocular pressure control and complications. *British Journal of Ophthalmology*. 2000, 84, S. 586-590.
- [52]. **Membrey WL, Bunce C, Poinosawmy DP, Fitzke FW, Hitchings RA.** Glaucoma surgery with or without adjunctive antiproliferatives in normal tension glaucoma: 2 Visual field progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2000, 85, S. 696-701.
- [53]. **Mills, KB.** Trabeculectomy: a retrospective long-term follow-up of 444 cases. *British Journal of Ophthalmology*. 1981, 65, S. 790-795.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1-1: Chemische Struktur von 5-Fluorouracil (Quelle: Wikipedia)	2
Abb. 2-1: Bindehautschwellung unmittelbar nach subkonjunktivaler 5-FU-Injektion	7
Abb. 2-2: Sickerkissen	7
Abb. 2-3: Hornhaut mit fluoreszeingelber Erosio	9
Abb. 2-4: Gesunde Hornhaut	9
Abb. 2-5: Klassifizierung der Epithelbefunde anhand der aktenseitigen Dokumentation	9
Abb. 2-6: Klassifizierung des Sickerkissen-Scores.....	10
Abb. 3-1: Erosioinzidenz in den drei Dosisgruppen.....	16
Abb. 3-2: Die Erosionsdauer in Abhängigkeit zur postoperativ verabreichten 5-FU-Dosis bis Erosionsbeginn	19
Abb. 3-3: Hornhautbefunde drei und zwölf Monate postoperativ	24
Abb. 3-4: Befunde der Korkenziehergefäße, drei und zwölf Monate postoperativ.....	25
Abb. 3-5: Befunde der Mikrozysten drei und zwölf Monate postoperativ	26
Abb. 3-6: Visus präoperativ, drei und zwölf Monate postoperativ.....	27
Abb. 3-7: Intraokularer Druck (IOD) präoperativ, drei Monate und zwölf Monate postoperativ.....	30
Abb. 3-8: OP-Erfolg	32
Tab. 2-1: Definition des Operationserfolges	11
Tab. 3-1: durchschnittliche Gesamt-5-FU-Dosis	14
Tab. 3-2: Patientenpopulation	15
Tab. 3-3: frühpostoperative Epitheliopathien	21
Tab. 3-4: Beginn der Antimetaboliten-Therapie nach Trabekulektomie und Gesamt-5-FU-Dosis.....	22
Tab. 3-5: Dauer der ersten Erosion und maximale Ausdehnung dieser Erosion	18
Tab. 3-6: Erosionsgröße in Abhängigkeit zur postoperativ verabreichten 5-FU-Dosis bis Erosionsbeginn.....	20
Tab. 3-7: Visusdifferenz zwischen präoperativen und postoperativen Werten.....	29
Tab. 3-8: Prozentuale Drucksenkung, ausgehend vom präoperativen Wert, nach drei und zwölf Monaten postoperativ	31
Tab. 3-9: Patienten, die aufgrund ihrer Medikation einen schlechteren OP-Erfolg erzielten	33
Tab. 3-10: Patienten mit topischer Medikation präoperativ, nach drei und zwölf Monaten	34
Tab. 3-11: Patienten mit systemischer Medikation präoperativ, nach drei und zwölf Monaten	37
Tab. 3-12: Durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation präoperativ	38
Tab. 3-13: tägliche durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation drei Monate postoperativ.....	39
Tab. 3-14: tägliche durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffapplikation ein Jahr postoperativ	40
Tab. 3-15: durchschnittliche Medikation in Abhängigkeit zum Hornhautbefund drei und zwölf Monate postoperativ.....	41
Tab. 3-16: Epitheliopathie, durchschnittlicher Visus und IOD der verschiedenen Glaukomarten	43

9. Anhang

A. LogMar-Tabelle

Visus	Visus [logMar]
LSP ¹	1,8
HBW ²	1,7
0,03	1,52
0,05	1,30
0,1	1,00
0,16	0,80
0,2	0,70
0,3	0,52
0,32	0,49
0,4	0,40
0,5	0,30
0,6	0,22
0,63	0,20
0,7	0,15
0,8	0,10
0,9	0,05
1	0,00
1,25	-0,10
1,25	-0,10

Übersicht 1: Umrechnung des Visus in logMar-Einheiten

B. Definition des OP-Erfolges

Definition des OP-Erfolges				
	prozentuale Drucksenkung	erreichter Augeninnendruck	lokale Drucksenkung (Augentropfen)	systemische Drucksenkung
sehr gut	≥ 30%	≤ 18mmHg	nein	nein
gut	≥ 20%	≤ 21mmHg	nein	nein
qualifiziert	> 30%	≤ 25mmHg	nein	nein
	> 30%	≤ 21mmHg	ja	nein
Misserfolg	< 20%			nein
				ja

Übersicht 2: Definition des OP-Erfolges

¹ Lichtsensibilität positiv

² Handbewegung

C. Übersicht der Ergebnisse und ihrer statistischen Berechnungen

Demographische Daten				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	KG ³ vs. NG ⁴ vs. HG ⁵	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
Patienten	10	35	58				
Alter				0,261	0,162	0,349	0,242
Durchschnitt [Jahre]	65,3±12,2	59±12,8	61,6±12,6	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median [Jahre]	68	61	63,5				
	Min 40, Max 82	Min 31, Max 80	Min 27, Max 80				
Geschlecht				0,625	0,710	1,000	0,383
männlich	60% (n=6)	68,6% (n=24)	58,6% (n=34)	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
weiblich	40% (n=4)	31,4% (n=11)	41,4% (n=24)				
Operiertes Auge				0,499	0,473	0,314	1,000
links	30% (n=3)	48,6% (n=17)	50% (n=29)	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
rechts	70% (n=7)	51,4% (n=18)	50% (n=29)				
Glaukomart				0,933	0,681	0,737	0,946
POWG	50% (n=5)	51,4% (n=18)	53,5% (n=31)	Chi ² -Test	Chi ² -Test		
PEX	40% (n=4)	28,6% (n=10)	29,3% (n=17)				
andere	10% (n=1)	20% (n=7)	17,2% (n=10)				

Übersicht 3: Demographische Daten und deren statistische Berechnungen

³ Kontrollgruppe⁴ Niedrigdosisgruppe⁵ Hochdosisgruppe

Epithelbefunde frühpostoperativ				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
Patienten	10	35	58				
Gesamt-5-FU-Dosis							
Durchschnitt [mg]	-	27,6 ± 8,6 mg	55,5 ± 11 mg				
Median [mg]	-	30 Min 5, Max 35	55 Min 40, Max 80				
Beginn der 5-FU-Inj.							0,076
Durchschnitt [Tage]	-	13,4 ± 13,1	8,9 ± 8,3		Mann-Whitney-U-Test		
Median [Tage]	-	11 Min 1, Max 57	5,5 Min 1, Max 30				
innerhalb 4 Wo. postop [Pat]	-	31	57				
Gesamt-5-FU-Dosis [mg]	-	27,42 Min 5, Max 35	56,58 Min 40, Max 80				
später als 4 Wo. postop [Pat]	-	4	1				
Gesamt-5-FU-Dosis [mg]	-	28,75 Min 20, Max 35	65 Min 65, Max 65				
Mann-Whitney-U-Test		p=0,940	p=0,849				
Zeitraum der 5-FU-Inj.							0,000
Durchschnitt [Tage]	-	17,74 ± 16,7	55 ± 25		Mann-Whitney-U-Test		
Median [Tage]	-	7 Min 1, Max 59	52,6 Min 10, Max 117				
Erosion				0,003	0,069	0,002	0,046
ja	30% (n=3)	63% (n=22)	81% (n=47)	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
nein	70% (n=7)	37% (n=13)	19% (n=11)				
Erosionsbeginn				0,761	0,446	0,614	0,737
Durchschnitt [postop. Tag]	17.±11,3	26.±19,2	22.±15,1	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median [postop. Tag]	23,5 Min 4, Max 24	15 Min 1, Max 64	23 Min 5, Max 69				
Erosionsdauer				0,897	0,723	0,671	0,985
Durchschnitt [Tage]	10,33 ± 7,23	9,86 ± 7,5	9,15 ± 5,45	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median [Tage]	14 Min 2, Max 15	9 Min 1, Max 28	8 Min 1, Max 23				
Erosionsgröße				0,661	0,593	0,591	0,306
kleiner als halbe HH	33,3% (n=1)	54,6% (n=12)	44,7% (n=21)	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
größer als halbe HH	66,7% (n=2)	45,4% (n=10)	55,3% (n=26)				
Stippung während 5-FU-Gabe							0,469
ja	-	88,6% (n=31)	93,1% (n=54)		exakter Test nach Fisher		
nein	-	11,4% (n=4)	6,9% (n=4)				
5-FU bis Stippung							0,009
Durchschnitt [mg]	-	12 ± 8,3	19,57 ± 13,6		Mann-Whitney-U-Test		
Median [mg]	-	10 Min 0, Max 25	15 Min 0, Max 55				
5-FU bis Erosio							0,000
Durchschnitt [mg]	-	22,5 ± 9,2	32,23 ± 9		Mann-Whitney-U-Test		
Median [mg]	-	20 Min 0, Max 35	35 Min 10, Max 60				

Übersicht 4: Epithelbefunde frühpostoperativ und in Abhängigkeit zur 5-FU-Dosis und deren statistische Berechnungen

Epithelbefunde spätpostoperativ				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
Hornhautbefund präoperativ				n.m.			
Patienten	10	35	58				
unauffällig	100% (n=10)	100% (n=35)	100% (n=58)				
Hornhautbefund 3 Monate postoperativ				0,001	0,409	0,005	0,005
Patienten	10	35	58	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
unauffällig	90% (n=9)	71,4% (n=25)	41,4% (n=24)				
auffällig	10% (n=1)	28,6% (n=10)	58,6% (n=34)				
davon Erosio	-	-	8,6% (n=5)				
Hornhautbefund 12 Monate postoperativ				0,085	n.m.	0,376	0,09
Patienten	5	16	14	Chi ² -Test			
unauffällig	100% (n=5)	100% (n=16)	88,6% (n=11)				
auffällig	-	-	21,4% (n=3)				
davon Erosio	-	-	-				
Test innerhalb der Gruppe							
präop vs. 3 Mo	1,000	0,002	0,000				
präop vs. 12 Mo	n.m.	n.m.	0,250				
3 Mo vs. 12 Mo	1,000	1,000	0,016				
	McNemar-Test	McNemar-Test	McNemar-Test				

Übersicht 5: Epithelbefunde spätpostoperativ und deren statistische Berechnungen

5-FU-Dosis und Erosionsdauer				Test aller Variablen	
69 Patienten					
Niedrigdosis- + Hochdosisgruppe					
	5-FU bis Erosionseintritt	Dauer der Erosion		0,31	0,009
Durchschnitt	29,13±10,7mg	9,38±6,13 Tage		Korrelationskoeffizient (Spearman-Rho)	Signifikanz (p=)
Median	30mg	8 Tage			
	Min 0, Max 60	Min 1, Max 28			

Übersicht 6: Die 5-FU-Dosis und Erosionsdauer und deren statistische Berechnungen

5-FU-Dosis und Erosionsgröße			Test der zwei Variablen
	kleiner als Hälfte der Hornhaut	größer als Hälfte der Hornhaut	kleiner vs. größer als die Hälfte der Hornhaut
Patienten	47,8% (n=33)	52,2% (n=36)	
5-FU-Dosis bis Erosionseintritt [mg]			0,985
Durchschnitt	29,03±10,1	29,24±11,5	Mann-Whitney-U-Test
Median	30	30	
	Min 10, Max 50	Min 0, Max 60	

Übersicht 7: Die 5-FU-Dosis und Erosionsgröße und deren statistische Berechnungen

Sickerkissenbefund				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
					KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe				
Drei Monate postoperativ							
Korkenziehergefäße				0,018	1	0,1	0,023
<i>Patienten</i>	9	31	51	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
sehr gute bis gute Bewertung „0, 0,5, 1“	100% (n=9)	93,6% (n=29)	72,6% (n=37)				
mittel bis schlechte Bewertung „1,5, 2, 2,5, 3“	-	6,4% (n=2)	27,4% (n=14)				
Mikrozysten				0,084	0,042	0,267	0,203
<i>Patienten</i>	9	32	51	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
sehr gute bis gute Bewertung „3, 2,5, 2“	44,4% (n=4)	81,3% (n=26)	66,7% (n=34)				
mittel bis schlechte Bewertung „1,5, 1, 0,5, 0“	55,6% (n=5)	18,7% (n=6)	33,3% (n=17)				
Zwölf Monate postoperativ							
Korkenziehergefäße				0,811	1,000	1,000	1,000
<i>Patienten</i>	4	13	30	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
sehr gute bis gute Bewertung „0, 0,5, 1“	100% (n=4)	92,3% (n=12)	80% (n=24)				
mittel bis schlechte Bewertung „1,5, 2, 2,5, 3“	-	7,7% (n=1)	20% (n=6)				
Mikrozysten				0,458	0,533	0,520	1,000
<i>Patienten</i>	4	14	29	Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
sehr gute bis gute Bewertung „3, 2,5, 2“	50% (n=2)	78,6% (n=11)	55,2% (n=16)				
mittel bis schlechte Bewertung „1,5, 1, 0,5, 0“	50% (n=2)	21,4% (n= 3)	44,8% (n=13)				

Übersicht 8: Der Sickerkissenbefund und dessen statistische Berechnungen

Visus				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosis-Gruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ				0,434	0,250	0,224	0,791
<i>Patienten</i>	10	35	58	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [logMar]	0,64±0,68	0,32±0,48	0,25±0,33				
Median [logMar]	0,55 Min -0,1, Max 1,7	0,1 Min -0,1, Max 1,7	0,15 Min -0,1, Max 1,7				
drei Monate postoperativ				0,9	0,695	0,731	0,806
<i>Patienten</i>	10	32	46	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [logMar]	0,74±0,63	0,51±0,48	0,52±0,43				
Median [logMar]	0,61 Min 0, Max 1,7	0,4 Min 0, Max 1,7	0,4 Min 0,1, Max 1,7				
zwölf Monate postoperativ				0,104	0,062	0,298	0,173
<i>Patienten</i>	5	16	14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [logMar]	0,93±0,8	0,3±0,38	0,37±0,36				
Median [logMar]	1,3 Min 0,05, Max 1,7	0,5 Min 0, Max 1,3	0,3 Min 0, Max 1,4				
Test aller Variablen							
präop vs. 3 Mo. vs. 12 Mo.	0,105	0,012	0,011	Friedman-Test	Friedman-Test	Friedman-Test	
Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)							
präop vs. 3 Mo	0,674	0,000	0,000	Wilcoxon-Test	Wilcoxon-Test	Wilcoxon-Test	
präop vs. 12 Mo	0,068	0,309	0,271				
3 Mo vs. 12 Mo.	0,144	0,062	0,012				

Übersicht 9: Der Visus und dessen statistische Berechnungen

Visusdifferenz				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosis-Gruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ zu 3 Monate postoperativ				0,206	0,096	0,094	0,879
<i>Patienten</i>	10	32	46	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [logMar]	-0,1±0,12	-0,17±0,18	-0,27±0,3				
Median [logMar]	-0,08 Min -0,3, Max 0	-0,14 Min -0,7, Max 0	-0,2 Min -1,35, Max 0				
präoperativ zu 12 Monate postoperativ				0,510	0,275	0,343	0,984
<i>Patienten</i>	5	16	14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [logMar]	-0,19±0,24	-0,08±0,1	-0,12±0,19				
Median [logMar]	-0,12 Min -0,6, Max 0	-0,05 Min -0,3, Max 0	-0,02 Min -0,7, Max 0				

Übersicht 10: Die Visusdifferenz und deren statistische Berechnungen

Augeninnendruck				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosis-Gruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ				0,182	0,286	0,087	0,305
<i>Patienten</i>	10	35	58	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [mmHG]	20,9±4,7	23,34±6	24,88±7,15				
Median [mmHG]	20	23	25				
	Min 15, Max 28	Min 15, Max 41	Min 14, Max 51				
drei Monate postoperativ				0,243	0,396	0,909	0,097
<i>Patienten</i>	10	35	58	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [mmHG]	12,5±4,1	11,4±3,3	13,2±5,1				
Median [mmHG]	12,5	11	13				
	Min 5, Max 20	Min 5, Max 19	Min 5, Max 35				
zwölf Monate postoperativ				0,072	0,905	0,187	0,025
<i>Patienten</i>	5	16	14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [mmHG]	12,4±2,9	12,3±3,3	16,5±5,5				
Median [mmHG]	12	11,5	14,5				
	Min 8, Max 15	Min 6, Max 17	Min 10, Max 28				
Test aller Variablen							
präop vs. 3 Mo vs. 12 Mo	0,057	0,000	0,000				
	Friedman-Test	Friedman-Test	Friedman-Test				
Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)							
präop vs. 3 Mo	0,012	0,000	0,000				
präop vs. 12 Mo	0,102	0,001	0,002				
3 Mo vs. 12 Mo	0,713	0,010	0,269				
	Wilcoxon-Test	Wilcoxon-Test	Wilcoxon-Test				

Übersicht 11: Der Augeninnendruck und dessen statistische Berechnungen

prozentuale Drucksenkung				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosis-Gruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ zu 3 Monate postoperativ				0,315	0,162	0,267	0,414
<i>Patienten</i>	10	35	58	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [%]	35,6±27,6	48,2±19,5	44,5±19,9				
Median [%]	32,5	51,7	46,3				
	Min 0, Max 80,8	Min 0, Max 80,5	Min 0, Max 78,4				
präoperativ zu 12 Monate postoperativ				0,103	0,398	0,754	0,031
<i>Patienten</i>	5	16	14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert [%]	32,8±31,4	45,4±20,5	27,9±20,2				
Median [%]	40	50	29				
	Min 0, Max 66,7	Min 0, Max 68	Min 0, Max 63				

Übersicht 12: Die prozentuale Drucksenkung und deren statistische Berechnungen

Operationserfolg				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosis-Gruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
drei Monate postoperativ				0,749	0,620	0,728	0,563
<i>Patienten</i>	10	35	58	Chi ² -Test	Chi ² -Test		
sehr gut [%]	60% (n=6)	77,1% (n=27)	70,7% (n=41)				
gut [%]	10% (n=1)	2,9% (n=1)	6,9% (n=4)				
qualifiziert [%]	10% (n=1)	14,3% (n=5)	10,3% (n=6)				
Misserfolg [%]	20% (n=2)	5,7% (n=2)	12,1% (n=7)				
12 Monate postoperativ				0,455	0,553	0,720	0,170
<i>Patienten</i>	5	15	14	Chi ² -Test	Chi ² -Test		
sehr gut [%]	60% (n=3)	73,3% (n=11)	35,7% (n=5)				
gut [%]	-	13,3% (n=2)	14,3% (n=2)				
qualifiziert [%]	20% (n=1)	6,7% (n=1)	21,4% (n=3)				
Misserfolg [%]	20% (n=1)	6,7% (n=1)	28,6% (n=4)				

Übersicht 13: Der OP-Erfolg und dessen statistische Berechnungen

Topische und systemische Medikation				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ							
<i>Patienten</i>	10	35	58				
mit Tropfen allgemein	50 % (n=5)	97,14 % (n=34)	91,38 % (n=53)	0,001	0,001	0,004	0,263
mit Tropfen zur Drucksenkung	50 % (n=5)	71,43 % (n=25)	67,24 % (n=39)	0,445	0,186	0,240	0,427
mit Tropfen zur Oberflächenpflege	-	11,43 % (n=4)	13,79 % (n=8)	0,454	0,351	0,259	0,504
mit systemischer Drucksenkung	10% (n=1)	37,14% (n=13)	32,76% (n=19)	0,264	0,102	0,138	0,416
				Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
drei Monate postoperativ							
<i>Patienten</i>	10	35	58				
mit Tropfen allgemein	50 % (n=5)	74,29 % (n=26)	82,76 % (n=48)	0,071	0,142	0,035	0,235
mit Tropfen zur Drucksenkung	10 % (n=1)	14,29 % (n=5)	12,07 % (n=7)	0,920	0,598	0,666	0,496
mit Tropfen zur Oberflächenpflege	40 % (n=4)	65,71 % (n=23)	72,41 % (n=42)	0,129	0,137	0,052	0,325
mit systemischer Drucksenkung	-	-	3,45% (n=2)	0,453	n.m.	0,726	0,386
				Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
zwölf Monate postoperativ							
<i>Patienten</i>	5	16	15				
mit Tropfen allgemein	20 % (n=1)	31,25 % (n=5)	46,67 % (n=7)	0,484	0,550	0,307	0,305
mit Tropfen zur Drucksenkung	20 % (n=1)	-	20 % (n=3)	0,165	0,238	0,718	0,101
mit Tropfen zur Oberflächenpflege	-	31,25 % (n=5)	33,33 % (n=5)	0,325	0,215	0,194	0,602
mit systemischer Drucksenkung	-	-	-	n.m.	n.m.	n.m.	n.m.
				Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
Tropfen allgemein							
präop vs. 3 Mo	1,0	0,008	0,267				
präop vs. 12 Mo	1,0	0,001	0,008				
3 Mo vs. 12 Mo	1,0	0,065	0,031				
	McNemar-Test	McNemar-Test	McNemar-Test				
Tropfen zur Drucksenkung							
präop vs. 3 Mo	0,125	0,000	0,000				
präop vs. 12 Mo	1,0	0,000	0,039				
3 Mo vs. 12 Mo	1,0	1,0	1,0				
	McNemar-Test	McNemar-Test	McNemar-Test				
Tropfen zur Oberflächenpflege							
präop vs. 3 Mo	0,125	0,000	0,000				
präop vs. 12 Mo	n.m.	0,687	1,0				
3 Mo vs. 12 Mo	0,5	0,065	0,7				
	McNemar-Test	McNemar-Test	McNemar-Test				
Systemische Drucksenkung							
präop vs. 3 Mo	1,0	0,000	0,000				
präop vs. 12 Mo	1,0	0,016	0,125				
3 Mo vs. 12 Mo	n.m.	n.m.	1,0				
	McNemar-Test	McNemar-Test	McNemar-Test				

Übersicht 14: Die Medikation und deren statistische Berechnungen

durchschnittliche Tropfen- und Wirkstoffanzahl				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	Kontrollgruppe	Niedrigdosisgruppe	Hochdosisgruppe	KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
präoperativ							
<i>Patienten</i>	10	35	58				
stationäre Verweildauer [Tage]				0,893	0,638	0,993	0,701
Mittelwert	2,9±1,7	3,3±2,1	3,4±2,7	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	2,5 Min 1, Max 7	3 Min 1, Max 10	2,5 Min 1, Max 13				
Tropfen gesamt				0,038	0,024	0,014	0,549
Mittelwert	2,83±3,42	5,94±3,48	6,57±4,97	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	1,5 Min 0, Max 9,3	5,2 Min 0, Max 16	6 Min 0, Max 30,5				
Wirkstoffe gesamt				0,074	0,033	0,031	0,906
Mittelwert	1,49±1,65	2,77±1,47	2,79±1,73	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	1 Min 0, Max 4	3 Min 0, Max 6	3 Min 0, Max 6				
Tropfen zur Drucksenkung				0,686	0,527	0,387	0,794
Mittelwert	2,40±2,72	2,95±2,76	3,19±2,84	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	1,5 Min 0, Max 7	2 Min 0, Max 4,2	3,5 Min 0, Max 4,6				
Wirkstoffe zur Drucksenkung				0,552	0,352	0,282	0,980
Mittelwert	1,36±1,54	1,94±1,64	1,95±1,72	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	1 Min 0, Max 4	2 Min 0, Max 4,2	2 Min 0, Max 4,6				
Tropfen zur Oberflächenpflege				0,419	0,697	0,261	0,538
Mittelwert	-	0,44±1,52	0,37±1,04	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	-	0 Min 0, Max 6,4	0 Min 0, Max 5				
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege				0,457	0,799	0,291	0,443
Mittelwert	-	0,12±0,4	0,21±0,72	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	-	0 Min 0, Max 2	0 Min 0, Max 4,3				
drei Monate postoperativ							
<i>Patienten</i>	10	35	58				
Tropfen gesamt				0,004	0,073	0,003	0,040
Mittelwert	2,3±2,91	6,74±8,86	8,22±6,42	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	1 Min 0, Max 8	4 Min 0, Max 36	8 Min 0, Max 23				
Wirkstoffe gesamt				0,01	0,015	0,002	0,433
Mittelwert	0,6±0,7	1,66±1,26	1,88±1,27	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0,5 Min 0, Max 2	2 Min 0, Max 4	2 Min 0, Max 5				
Tropfen zur Drucksenkung				0,866	0,799	0,865	0,658
Mittelwert	0,2±0,63	0,66±1,76	0,31±1,08	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 2	0 Min 0, Max 6	0 Min 0, Max 6				
Wirkstoffe zur Drucksenkung				0,881	0,799	0,816	0,708
Mittelwert	0,1±0,32	0,34±0,91	0,22±0,7	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	0 Min 0, Max 3	0 Min 0, Max 3				
Tropfen zur Oberflächenpflege				0,010	0,146	0,010	0,041
Mittelwert	1,7±2,63	5,4±8,73	6,74±6,13	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 8	3 Min 0, Max 36	6 Min 0, Max 23				
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege				0,024	0,069	0,009	0,238
Mittelwert	0,4±0,52	1,03±0,95	1,26±0,98	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	1 Min 0, Max 4	1 Min 0, Max 3				

	Kontroll- gruppe	Niedrigdosis- gruppe	Hochdosis- Gruppe	Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
				KG vs. NG vs. HG	KG vs. NG	KG vs. HG	NG vs. HG
zwölf Monate postoperativ							
<i>Patienten</i>	5	16	15				
Tropfen gesamt				0,356	0,603	0,266	0,423
Mittelwert	0,2±0,45	2,19±5,26	2,4±3,14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	0 Min 0, Max 21	0 Min 0, Max 7				
Wirkstoffe gesamt				0,392	0,660	0,306	0,401
Mittelwert	0,2±0,45	0,5±0,89	0,87±1,13	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	0 Min 0, Max 3	0 Min 0, Max 3				
Tropfen zur Drucksenkung				0,174	0,548	1,0	0,358
Mittelwert	0,2±0,45	-	0,27±0,59	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	-	0 Min 0, Max 2				
Wirkstoffe zur Drucksenkung				0,174	0,548	1,0	0,358
Mittelwert	0,2±0,45	-	0,2±0,41	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	0 Min 0, Max 1	-	0 Min 0, Max 1				
Tropfen zur Oberflächenpflege				0,332	0,313	0,306	0,8
Mittelwert	-	1,94±4,31	1,93±2,96	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	-	0 Min 0, Max 17	0 Min 0, Max 7				
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege				0,335	0,313	0,306	0,83
Mittelwert	-	0,44±0,73	0,6±0,99	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Median	-	0 Min 0, Max 2	0 Min 0, Max 3				

Übersicht 15: Die Medikationsdosierung und deren statistische Berechnungen

Topische Medikation und Epitheliopathie			Test der zwei Variablen
Hornhautbefund	unauffällig	auffällig	unauffällig vs. auffällig
Drei Monate postoperativ			
Patienten (n=103)	56,3% (n=58)	43,7% (n=45)	
Tropfen gesamt			<u>0,000</u>
Mittelwert	4,97±5,63	9,96±8,21	Mann-Whitney-U-Test
Median	4	8	
	Min 0, Max 28	Min 0, Max 36	
Wirkstoffe gesamt			<u>0,117</u>
Mittelwert	1,52±1,33	1,89±1,17	Mann-Whitney-U-Test
Median	1,5	2	
	Min 0, Max 5	Min 0, Max 4	
Tropfen zur Drucksenkung			<u>0,625</u>
Mittelwert	0,48±1,38	0,33±1,26	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	0	
	Min 0, Max 6	Min 0, Max 6	
Wirkstoffe zur Drucksenkung			<u>0,633</u>
Mittelwert	0,29±0,82	0,2±0,66	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	0	
	Min 0, Max 3	Min 0, Max 3	
Tropfen zur Oberflächenpflege			<u>0,000</u>
Mittelwert	3,47±4,67	8,8±8,33	Mann-Whitney-U-Test
Median	3	7	
	Min 0, Max 22	Min 0, Max 36	
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege			<u>0,008</u>
Mittelwert	0,86±0,85	1,4±1,03	Mann-Whitney-U-Test
Median	1	1	
	Min 0, Max 3	Min 0, Max 4	
Zwölf Monate postoperativ			
Patienten (n=35)	91,4% (n=32)	8,6% (n=3)	
Tropfen gesamt			<u>0,038</u>
Mittelwert	1,63±4,05	4,67±3,21	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	6	
	Min 0, Max 21	Min 1, Max 7	
Wirkstoffe gesamt			<u>0,045</u>
Mittelwert	0,47±0,88	1,67±1,15	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	1	
	Min 0, Max 3	Min 1, Max 3	
Tropfen zur Drucksenkung			<u>0,109</u>
Mittelwert	0,09±0,39	0,67±0,58	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	1	
	Min 0, Max 2	Min 0, Max 1	
Wirkstoffe zur Drucksenkung			<u>0,096</u>
Mittelwert	0,06±0,25	0,67±0,58	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	1	
	Min 0, Max 1	Min 0, Max 1	
Tropfen zur Oberflächenpflege			<u>0,264</u>
Mittelwert	1,41±3,47	3 ± 3	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	3	
	Min 0, Max 17	Min 0, Max 6	
Wirkstoffe zur Oberflächenpflege			<u>0,318</u>
Mittelwert	0,38±0,79	0,67±0,58	Mann-Whitney-U-Test
Median	0	1	
	Min 0, Max 3	Min 0, Max 1	

Übersicht 16: Medikation und Epitheliopathien und deren statistische Berechnungen

Glaukomarten				Test aller Variablen	Test je zweier Variablen (Posthoc-Analyse)		
	POWG	PEX	Andere	POWG vs. PEX vs. Andere	POWG vs. PEX	POWG vs. Andere	PEX vs. Andere
Epitheliopathie							
Erosio	70,4% (n=38 von 54)	61,3% (n=19 von 31)	83,3% (n=15 von 18)	0,267	0,867	0,224	0,096
auffälliger Hornhautbefund				Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
drei Monate postop	38,9% (n=21 von 54)	51,6% (n=16 von 31)	44,4% (n=8 von 18)	0,565	0,2	0,464	0,426
zwölf Monate postop	9,5% (n=2 von 21)	14,3% (n=1 von 7)	0% (n=0 von 7)	0,615	0,594	0,556	0,5
				Chi ² -Test	exakter Test nach Fisher		
Visus							
drei Monate postop				0,871	0,927	0,488	0,585
Patienten	48	26	14	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert	0,54±0,48	0,54±0,5	0,57±0,44				
Median	0,4 Min 0, Max 1,7	0,4 Min 0, Max 1,7	0,52 Min 0, Max 1,4				
zwölf Monate postop				0,173	0,566	0,901	0,731
Patienten	22	6	7	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert	0,4±0,5	0,27±0,12	0,58±0,63				
Median	0,25 Min 0, Max 1,7	0,26 Min 0,1, Max 0,4	0,52 Min 0, Max 1,52				
Augennendruck							
drei Monate postop				0,388	0,387	0,511	0,163
Patienten	53	31	18	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert	12,36±4,41	13,48±5,09	11,39±3,66				
Median	12 Min 5, Max 28	13 Min 8, Max 35	11 Min 5, Max 19				
zwölf Monate postop				0,502	0,258	0,849	0,445
Patienten	22	8	6	Kruskal-Wallis-Test	Mann-Whitney-U-Test		
Mittelwert	13,64±4,29	16±5,04	12,83±5,08				
Median	12 Min 8, Max 28	14,5 Min 10, Max 26	14 Min 6, Max 20				

Übersicht 17: Die Glaukomarten und deren statistische Berechnungen

D. Fragebogen

Patientendaten

Nachname: _____ Vorname: _____ Pat.-ID: _____
 Geburtsdatum: ____ . ____ . ____
 Geschlecht: m w

Eigenanamnese

allgemein

unauffällig auffällig: systemische Grunderkrankungen:
 nein ja
 welche?: Diabetes mellitus
 Rheuma
 Immunerkrankung
 sonstiges: _____

speziell (in Bezug auf oculäre Erkrankungen)

krankes Auge: links rechts

Diagnose: POWG PEX NEOV⁶ WKBG⁷ KonG⁸ sonstige: _____

Therapie: medikamentös: nein ja:

Präparat:	Anz./Tag

operativ: nein ja:

OP:	Monat/Jahr

Präoperativer Befund

stationärer Aufenthalt von: _____ bis: _____

IOD: _____ mmHg (Max) _____ mmHg (Ø)

Visus: _____ s.c. c.c.

Hornhautstatus: unauffällig Stippung Substanzdefekt Narben
 (gl/kl/sp⁹) sonstiges:

⁶ Neovaskularisationsglaukom

⁷ Winkelblockglaukom

⁸ kongenitales Glaukom

⁹ glatt/klar/spiegelnd

präoperative Medikation (stationär)

Präparat	Anz/d	d	Anz/d	d	Anz/d	d	Anz/d	d

Operation

Datum: _____ Auge: L R Operateur: _____

Technik: fornixbasal limbusbasal

intraoperative Medikation:

- 5-FU:** Konz (mg/ml) _____ Standard (Dexamethason, Atropin AS, Refobacin)
- Anz. Tropfen: _____ sonstiges: _____
- Fläche (mm): _____
- Anw.dauer(min): _____

5-FU-Behandlung (5mg in 0,5ml NaCl)

Inj. ¹⁰	Datum	postop. Tag	Stippg.	+ / ++ / +++	Epitheliopathie aufgetreten?	
1					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
2					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
3					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
4					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
5					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
6					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
7					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
8					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
9					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
10					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
11					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
12					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
13					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
14					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
15					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
16					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
17					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
18					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
19					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
20					<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja

¹⁰ Injektion

Erosio

Datum Beginn: _____ Datum Ende: _____

Hornhaut: max. Stippung: leicht mittel stark
 max. Erosio: $\frac{1}{3}$ $\frac{2}{3}$ ganze HH

Anzahl der vorausgegangenen 5-FU-Injektionen: _____

weitere Erosio

Datum Beginn: _____ Datum Ende: _____

Hornhaut: max. Stippung: leicht mittel stark
 max. Erosio: $\frac{1}{3}$ $\frac{2}{3}$ ganze HH

Anzahl der vorausgegangenen 5-FU-Injektionen: _____

Nachkontrolle nach 3 Monaten

Datum: _____

Sickerkissenmorphologie: _____

Vaskularisation	0	1	2	3
Korkenziehergefäße	0	1	2	3
Mikrozysten	0	1	2	3
Abkapselungen	0	1	2	3
Verschieblichkeit (BH-Tenon)	nein		ja	
Prominenz	HH-Dicken			

IOD: _____ mmHG

Visus: _____ s.c. c.c.

Hornhautstatus:

k.A. unauffällig auffällig: Stippg.:
 (gl/kl/sp) leicht mittel stark

Erosio:
 $\frac{1}{3}$ $\frac{2}{3}$ ganze HH

sonstiges: _____

derzeitige Medikation:

Name	Anz./d	Dosis geändert (Anz./d)	abgesetzt
neu verordnete Medikamente:			

E. Medikamenteneinteilung

Hauptgruppe	Wirkstoff	Präparat (Handelsname)
Steroide		
	Dexamethason	Dexamethason-AS ¹² , -AT ¹³ Dexapos-AT DexaEDO-AT Dexagel-AT Dexasine-AT Dexasine-SE-AT Spersadex-AT
	Prednisolon	Inflanefran-AT, forte -AT Ultracortenol-AT, -AS Predni-Ophtal-AG ¹⁴ Predni-POS-AT Prednisolon-AS Decortin-Tbl
	Fluocortolon	Ultralan-Tbl
	Hydrocortison	Hydrocortison_POS-AS
fluorierte Steroide		
	Rimexolon	Vexol-AT
	Fluorometholon	Efflumidex-AT
Antibiotika		
	Ofloxacin	Floxal-AS, -AT, EDO-AT
	Gentamycin	Gentamycin-AS, -AT Refobacin-AS, -AT
	Azidamfenicol	Thilocanfol-AT, -AS
	Erythromycin	Ecolicin-AS, -AT
	Polymyxin-B	Polyspectran-AS, -AT
Antibiotika + Steroide		
	Dexamethason + Gentamycin	Dexamytrex-AS, -AT
	Dexamethason + Neomycinsulfat	Isopto-Max-AS, -AT
Lokalanästhetika		
	Tetracain	Ophtocain-AT
	Oxybuprocain	Novesine-AT Conjucaain-EDO-AT
Mydriatika		
	Atropin	Atropin-EDO-AT, -POS-AT

¹² Augensalbe¹³ Augentropfen¹⁴ Augengel

	Scopolamin	Boroscopol-AT
	Cyclopentolat	Zyclolat-EDO-AT
	Tropicamid	Mydriaticum-Stulln-AT
	Phenylephrin	Neosynephrin-POS-AT
nichtsteroidale Antiphlogistika		
	Flurbiprofen	Ocuflur-AT
Antiglaukomatosa		
<i>Betablocker</i>		
	Betaxolol	Betoptima-AT
	Carteolol	Arteoptic-AT
	Levobunolol	Vistagan-Liquifilm-AT
	Metipranolol	Betamann-AT, -EDO-AT
	Pindolol	Glauco-Stulln-AT
	Timolol	Chibro-Timoptol-AT Timosine-AT, -mite-AT Tim-Ophtal-AT, -sine-AT Timomann-AT Timohehexal-AT Timocomod-AT TimoEDO-AT Timolol-POS-AT Timo-Stulln-AT
<i>Sympathomimetika</i>		
	Dipivefrin	Claucothil-AT
	Clonidin	Isoglaucon-AT Clonid-Ophtal-AT, -sine-AT
	Apraclonidin	Iopidine-AT
	Brimonidin	Alphagan-AT
<i>Karboanhydrasehemmer</i>		
	Dorzolamid	Trusopt-AT
	Brinzolamid	Azopt-AT
	Acetazolamid	Diamox-Tbl ¹⁵ Glaupax-Tbl
<i>Prostaglandin-Derivate</i>		
	Latanoprost	Xalatan-AT
	Travoprost	Travatan-AT
	Bimatoprost	Lumigan-AT

¹⁵ Tabletten

Parasympathomimetika		
	Pilocarpin	Pilomann-AT, -EDO-AT Pilopos-AT Pilocarpin-AT, AÖl ¹⁶ Spersacarpin-AT
	Carbachol	Carbamann-AT Isopto-Carbachol-AT
	Neostigmin	Neoeserin-AT
Kombinationen		
<i>Karboanhydrasehemmer + Betablocker</i>	Dorzolamid + Timolol	Cosopt-AT
<i>Parasympathomimetika + Betablocker</i>	Pilocarpin + Timolol Pilocarpin + Metipranolol	Fotil-AT, -sine-AT Normoglaucan-AT, -mite-AT
<i>Prostaglandin-Derivate + Betablocker</i>	Latanoprost + Timolol	Xalacom-AT
Virustatika		
	Aciclovir	Zovirax-AS
Oberflächenpflege		
	Polivinylalkohol	Liquifilm-AT Lacrimonal-AT
	Hydroxypropyl-Methylcellulose	Artelac-AT, -EDO-AT
	Dexpanthenol	Corneregel-Fluid-AT, -Edo-AT, -AG, -EDO-AG Bepanthen-AS
	Povidon	Protagent-AT Vidisept-AT, -EDO-AT
	Vitamin A	Regepithel-AS
	Hyaluronsäure	Hylo-Comod-AT Vislube-AT
	hochvisköse Carbomere	Liposic-AT, -AG Thilo-Tears-AG
	Bibrocathol	Noviform-AS Posiform-AS

¹⁶ Augenöl

10. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
HH	Hornhaut
PEX	Pseudoexfoliationsglaukom
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
WKBG	Winkelblockglaukom
NEOV	Neovaskularisationsglaukom
KonG	kongenitales Glaukom
gl/kl/sp	glatt/klar/spiegelnd
LSP	Lichtsensibilität positiv
HBW	Handbewegung
KG	Kontrollgruppe
NG	Niedrigdosisgruppe
HG	Hochdosisgruppe
Inj.	Injektion
AT	Augentropfen
AS	Augensalbe
AG	Augengel
AÖl	Augenöl
Tbl	Tabletten
k.A.	keine Angabe
n.m.	(statistischer Test) nicht möglich

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Gerd Geerling für die Überlassung des Themas und die unermüdliche Unterstützung während der Entstehung der Arbeit.

Herrn PD Dr. Thomas Klink und Herrn Dr. Constantin Reiter, die stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herrn Johannes Hain, von der studentischen statistischen Beratung der Universität Würzburg, für sein unerschöpfliches Wissen und dessen Anwendung rund um die Statistik.

Mein persönlicher Dank gilt:

Carsten, für sein Vertrauen, seine Liebe und seinen Blick für die andere Seite.

Sandra, für ihre Geduld, ihr Lachen und ihr Talent, den Fokus scharf zu stellen.

Meiner Familie, für alles.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 13.03.1980
Geburtsort: Hildburghausen (Thüringen)
Staatsangehörigkeit: deutsch

AKTUELLE POSITION

01. Juni 10 - heute **MKG-Gemeinschaftspraxis Schmetzer, Ermich, Hertler, Ludwigsburg**
Weiterbildung Fachzahnärztin für Oralchirurgie

09. Nov. 09 – 31. Apr. 10 **Zahnarztpraxis Dr. A. Bordewieck, Uhingen**
Assistenz Zahnärztin

17. Sep. 07 – 16. Sep. 09 **Oralchirurgische Praxis Falk Müller, Schleiz**
Zahnärztliche Vorbereitungs- und Entlastungsassistentin

AUSBILDUNG

Oktober 2001 – Juni 2007 **Julius-Maximilians-Universität, Würzburg**
Studium der Zahnmedizin, Staatsexamen

März 2001 – Juli 2001 **Kern-Dental, Suhl, Würzburg**
Praktikum im Dentalhandel

Oktober 1998 – März 2001 **Universität Bayreuth, Bayreuth**
Studium der Gesundheitsökonomie

August 1991 – August 1998 **Gymnasium „Georg Ernst“, Schleusingen**
Abitur