

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Martin Spitzer

Wirksamkeit von topischem Ciclosporin A in der Behandlung von Glaukompatienten nach tiefer Sklerektomie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt

von

Iyad Zuheir Said Afaneh

geboren am 19.11.1992 in Hamburg

Hamburg 2023

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.09.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Herr Prof. Dr. Olaf Hellwinkel

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Frau Prof. Dr. Maren Klemm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Primär chronisches Offenwinkelglaukom.....	6
1.2 Glaukomdiagnostik.....	7
1.2.1 Intraokularer Druck.....	7
1.2.2 Applanationstonometrie.....	8
1.2.3 Gesichtsfelduntersuchung.....	9
1.2.4 Untersuchung des Sehnervenkopfes (Papille).....	9
1.3 Medikamentöse Therapie.....	10
1.3.1 Kammerwasser-abflussverbessernde Medikamente.....	10
1.3.2 Produktionssenkende Medikamente.....	11
1.3.3 Konservierungsmittel.....	12
1.4 Chirurgische Glaukomtherapie.....	13
1.4.1 Trabekulektomie.....	14
1.4.2 Tiefe Sklerektomie.....	15
1.4.3 Postoperative Therapie.....	18
1.4.4 Kortikosteroide.....	18
1.5 Ciclosporin A (CyA).....	20
1.6 Einfluss der Wundheilung und Vernarbung auf den Operationserfolg.....	24
1.7 Hypothese und Ziel der Arbeit.....	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Ausgewertete Glaukomparameter.....	30
2.1.1 Applanatorische Druckmessung (IOD).....	31
2.1.2 Visus.....	31
2.1.3 Gesichtsfelduntersuchung.....	32
2.1.4 Heidelberger Retina Tomografie (HRT).....	32
2.1.5 Ophthalmologische Medikation prä- und postoperativ.....	32

2.1.6 Nachbehandlungen.....	32
2.1.7 Postoperative Komplikationen.....	33
2.1.8 Definition Erfolg.....	33
2.2 Methoden der statistischen Auswertung.....	33
3. Ergebnisse.....	35
3.1 Deskriptive Statistik.....	35
3.2 Augeninnendruck (IOD).....	36
3.3 Drucksenkende Wirkstoffe.....	38
3.4 Visus.....	41
3.5 Gesichtsfeld.....	42
3.6 Postoperative Komplikationen.....	42
3.7 Goniopunktion und weitere drucksenkende Eingriffe.....	43
4. Diskussion.....	44
5. Zusammenfassung.....	55
6. Abkürzungsverzeichnis.....	59
7. Tabellenverzeichnis.....	60
8. Abbildungsverzeichnis.....	61
9. Literaturverzeichnis.....	62
10. Danksagung.....	73
11. Lebenslauf.....	74
12. Eidesstattliche Erklärung.....	75

1. Einleitung

Das Glaukom beschreibt eine Anzahl ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten, deren gemeinsame Kennzeichen eine progressive Optikusneuropathie und entsprechende Gesichtsfelddefekte sind. Bei ausbleibenden Therapiemaßnahmen kann ein Glaukom zur vollständigen und irreversiblen Erblindung führen. Als wichtigster Risikofaktor der Schädigung wird ein individuell zu hoher Augeninnendruck angesehen (Shields and Krieglstein, 1993, Höhn and Pfeiffer, 2017). Im Jahre 2010 waren weltweit 8,4 Millionen Menschen betroffen (Höhn and Pfeiffer, 2017). Für das Jahr 2013 wurde eine weltweite Gesamtzahl von circa 65 Millionen an Glaukom erkrankten Menschen diagnostiziert, mit steigender Tendenz, sodass bis ins Jahr 2040 von circa 112 Millionen erkrankten Menschen ausgegangen werden muss (Shields and Krieglstein, 1993, Kanski et al., 2012, Erb, 2012, Höhn and Pfeiffer, 2017). Die Prävalenz des Glaukoms in Deutschland bei den über 50-jährigen Patienten lag im Jahr 2005 bei 0,86%. Es wird angenommen, dass sich die Prävalenz im Jahr 2050 bis auf 1,60% verdoppelt (Michelson et al., 2008).

Die Erkrankung verläuft in den meisten Fällen völlig schmerzfrei und symptomlos. Die Erkrankten bemerken erste Anzeichen erst, wenn deutliche Gesichtsfeldausfälle auftreten. Dieses bedeutet bereits den Untergang großer Anteile von retinalen Ganglienzellen (Schrems et al., 2016). Pathogenetisch ist das Glaukom auf eine gestörte Homöostase der Kammerwasserproduktion, der Kammerwasserzirkulation und des Kammerwasserabflusses im Auge zurückzuführen. Reicht die maximale medikamentöse Therapie zur IOD-Senkung nicht aus bzw. wird diese nicht vertragen, sind operative Verfahren indiziert (Plange, 2017).

Es gibt eine Vielzahl von operativen Behandlungsansätzen sowie von postoperativ unterstützenden Maßnahmen. Die tiefe Sklerektomie (TS) ist eine schonende Operationstechnik, bei der ein künstlicher Kammerwasserabfluss geschaffen wird, indem ein tiefer Skleralappen exzidiert und der Schlemmsche Kanal in diesem Bereich entdacht wird. Hierdurch verringert sich der Abflusswiderstand im Trabekelwerk und im Schlemmschen Kanal ohne eine Eröffnung der Vorderkammer. Durch dieses nichtpenetrierende Verfahren konnte die postoperative

Komplikationsrate im Vergleich zu penetrierenden Verfahren wie der Trabekulektomie (TE) deutlich

gesenkt werden und die tiefe Sklerektomie hat sich als effektive drucksenkende Maßnahme etablieren können (Klemm, 2015, Reznicek et al., 2016).

Trotz der geringeren Komplikationsrate bei der tiefen Sklerektomie, entstehen bei einigen Patienten im postoperativen Verlauf unerwünschte Komplikationen. Zu diesen gehört in erster Linie die Vernarbung mit postoperativen IOD-Anstieg (Klemm, 2015, Mendrinos et al., 2008). Zur Aufrechterhaltung des operativ geschaffenen Kammerwasserabflusses und das Verhindern von frühzeitigen Vernarbungen werden postoperativ hauptsächlich lokale Kortikosteroide verabreicht.

Das immunsuppressive Ciclosporin A (CyA) ist ein neutrales, hydrophobes Stoffwechselprodukt aus dem Pilz „*Tolypocladium inflamus*“ und hemmt die Expression von Interleukin-2 aus den T-Helferzellen und reguliert somit entscheidend Abwehrmechanismen im Körper (Tatlipinar and Akpek, 2005). Vergleicht man Wirkung und Nebenwirkung von CyA mit Steroiden, so stellt die Gabe von lokal verabreichten CyA Augentropfen eine Alternative bzw. Zusatztherapie zu herkömmlichen Therapieansätzen dar und scheint bei entsprechender Indikation in der postoperativen Nachbehandlung nach TS gewünschte Effekte zu erzielen (Lockwood et al., 2013, Holló, 2017).

1.1 Primär chronisches Offenwinkelglaukom

Grundsätzlich werden die Glaukome nach verschiedenen Gesichtspunkten unterteilt. Es wird zwischen einer primären idiopathischen Form und einer sekundären erworbenen Form unterschieden. Das primäre Glaukom kann unerwartet auftreten und steht mit anderen Krankheiten nicht im Zusammenhang. Bei den sekundären Formen handelt es sich um die Folge einer anderen ophthalmologischen oder systemischen Krankheit (Lang, 2008). Hauptrisikofaktoren für ein Glaukom sind ein erhöhter Augeninnendruck und das fortgeschrittene Alter des Patienten (Kanski et al., 2012, Lütjen-Drecoll and Kruse, 2007).

Ein konsekutiv erhöhter IOD kann einerseits die Folge einer im Verhältnis zum Abfluss relativen Überproduktion oder andererseits eines gestörten Abflusses des Kammerwassers sein. Bei der häufigsten Form der Glaukomerkrankungen, dem primär chronischen Offenwinkelglaukom (PCOWG), sind sogenannte Plaques

unter

der Innenwand des Schlemm-Kanals im Vergleich zu normalen altersbedingten Veränderungen stärker vermehrt. Die genaue Ursache dieser erhöhten Ablagerungen von extrazellulärem Material im Trabekelwerk ist nicht bekannt. Die Folge ist ein erhöhter Widerstand des Kammerwasserabflusses (Lütjen-Drecoll and Kruse, 2007). Die betroffenen Patienten können unbemerkt über Jahre hinweg einen erhöhten IOD entwickeln. Bei einer späten Diagnose kann dieser unbemerkte Prozess im Auge erhebliche und irreversible Folgen haben (Lütjen-Drecoll and Kruse, 2007, Schrems et al., 2016, Kanski et al., 2012).

1.2 Glaukomdiagnostik

In der Glaukomdiagnostik ist die kontinuierliche Beobachtung und Untersuchung des IOD, des Kammerwinkels, der Papillenexkavation und des Gesichtsfeldes (GF) essentiell.

1.2.1 Intraokularer Druck

Ein physiologischer IOD ist das Resultat eines Gleichgewichtes zwischen Kammerwasserproduktion und -abfluss und liegt im Mittel bei augengesunden Patienten zwischen 10mmHg und 21mmHg, im Durchschnitt bei $16 \pm 2,5$ mmHg (Plange, 2017). Ist beides konstant im Gleichgewicht, so ist auch der IOD konstant. Die Sekretionsmenge bestimmt den Einstrom des Kammerwassers, der Strömungswiderstand in den Abflussstrukturen sowie der episklerale Venendruck den Abfluss (Grüb and Mielke, 2004). Das Kammerwasser entstammt dem Blutplasma der Kapillaren des Ziliarkörpers. Das sehr proteinreiche Filtrat gelangt durch die gefensterten Kapillaren in das Stroma der Ziliarkörperfortsätze (Ultrafiltration), aus denen wiederum die löslichen Substanzen des Filtrats über die Doppelmembran des Ziliarepithels transportiert werden. Resultierend daraus entsteht ein osmotischer Gradient, der den passiven Einstrom von Wasser in die Hinterkammer erleichtert (Göbel et al., 2011, Kanski et al., 2012). Von dort führt der Weg entlang der Linse durch die Pupille bis in die Vorderkammer. Das Kammerwasser ist insofern essentiell, weil es den Stoffwechsel von Auge und Linse, der Hornhaut und der anliegenden Strukturen mit Nährstoffen und

Sauerstoff versorgt (Shields and Krieglstein, 1993,

Göbel et al., 2011). Der Abfluss des Kammerwassers erfolgt auf zwei verschiedenen Wegen: Ein Großteil verlässt das Auge über ein Abflusssystem, das sich aus Trabekelmaschenwerk, Schlemm-Kanal, intraskleralen Sammelkanälchen und episkleralen sowie konjunktivalen Venen fügt (Göbel et al., 2011). Dieser Abfluss wird auch als konventioneller Abflussweg bezeichnet und beinhaltet etwa 83 bis 96

% des gesamten menschlichen Kammerwassers. Die übrigen 5-15 % verlassen das Auge über das Gefäßsystem der Choroidea, welche die Mittelschicht zwischen weißer Augenhaut (Sklera) und Netzhaut (Retina) in der hinteren Hälfte des Augapfels bildet. Dieser Abfluss wird als unkonventioneller oder uveoskleraler Abflussweg bezeichnet (Shields and Krieglstein, 1993). Die Bildung des Kammerwassers im Ziliarkörperepithel und das Trabekelmaschenwerk als Hauptabflusssystem wird zentral humoral und neuronal gesteuert und kontrolliert und unterliegt einer physiologischen zirkadianen Rhythmik. Resultierend daraus entsteht eine engmaschige Kontrolle der Tagesdruckschwankungen, die zwischen 3 mmHG und 6 mmHG liegen (Robert, 2015, Göbel et al., 2014). Bei Glaukompatienten kommt es zu einer Störung dieses spezifisch regulierten Gleichgewichtes mit Tagesdruckschwankungen von mehr als 7mmHG und weitaus höheren Werten und folglich damit zu erhöhten IOD-Werten (Mardin and Schlötzer-Schrehardt, 2015, Göbel et al., 2014).

1.2.2 Applanationstonometrie

Die Applanationstonometrie nach Goldmann gilt in der Ermittlung des IOD als Goldstandard. Nach Applikation eines fluoreszenzhaltigem Lokalanästhetikums wird ein Druckköpfchen auf die Hornhaut aufgesetzt. Mit diesem Prozedere wird der Gegendruck bestimmt. Dieser Gegendruck entspricht dem Augeninnendruck. Maßgeblich für die Messung des IOD nach Goldmann ist die Dicke der Hornhaut, da bei dickerer Hornhaut ein falsch hoher und dementsprechend bei dünnerer Hornhaut ein falsch niedriger IOD gemessen wird. Eine einzelne IOD-Messung ist aufgrund von zirkadianen Schwankungen im Tagesverlauf nur bedingt aussagekräftig. Daher kann ein 24-h-Augeninnendruckprofil erhoben werden. Hierbei wird der IOD zu fünf verschiedenen Zeitpunkten gemessen (Schrems et

al., 2016).

1.2.3 Gesichtsfelduntersuchung

Das Gesichtsfeld ist der Bereich, in dem ein fixierendes Auge optische Reize wahrnehmen kann. Bei einer Gesichtsfelduntersuchung wird der Patient in einer bequemen Sitzposition vor einem halbrunden Testschirm, dem sog. Perimeter, positioniert und dabei wird das nicht untersuchte Auge mit einer schwarzen Klappe abgedeckt. Mit dieser Untersuchung wird die Verteilung der Empfindlichkeit der optischen Reize erfasst. Es werden sodann Lichtpunkte unterschiedlicher Helligkeit und Position projiziert. Der Patient drückt beim Wahrnehmen der Lichtpunkte auf einen Signalknopf. Die Ergebnisse werden durch eine Software aufgearbeitet und analysiert. Die durchschnittliche Defekttiefe beschreibt das Mittel der Defektabweichung (MD =mittlerer Defekt) von den Normalwerten. Das Gesichtsfeld ist in der Glaukomdiagnostik dahingehend bedeutend, da es direkt die Sehfunktion und die funktionelle Selbstwahrnehmung des Patienten darstellen kann. Dementsprechend ist der Erhalt des Gesichtsfeldes, als direkter Ausdruck der Sehfunktion, ein maßgeblicher Faktor in der Glaukomtherapie (Weber, 2013).

1.2.4 Untersuchung des Sehnervenkopfes (Papille)

Glaukomatöse Schädigungen am Sehnervenkopf sind die Ursache für später auftretende Gesichtsfeldausfälle. Demzufolge ist die Früherkennung von Veränderungen an der Papille von entscheidender Bedeutung in der Glaukomdiagnostik. Mittels der Laser-Scanning-Tomographie kann eine dreidimensionale Vermessung der Papillentomographie mit hoher Genauigkeit reproduziert werden (Scheuerle et al., 2003). Das Untersuchungsgerät für diese Methode ist der sogenannte Heidelberg Retina Tomograph (HRT). Durch dieses Verfahren kann eine dreidimensionale Darstellung der Form, Größe und Kontur des Sehnervenkopfes, der retinalen Nervenfaserschichtdicke und des neuroretinalen Randsaumes erfolgen (Hoffmann et al., 2009). Die Untersuchung mittels des HRT ist für den Patienten aufgrund einer sehr geringen Lichtintensität des Lasers völlig unbedenklich und schmerzfrei (Hoffmann et al., 2009). Bei der glaukomatösen Optikusneuropathie kommt es im Verlauf durch Verminderung

der Nervenfasernzahl zur Vergrößerung der

Papillenexkavation (Mardin, 2014). Hierbei beschreibt die sogenannte Cup-Disc-Ratio (CDR) das Verhältnis von Größe der Exkavation zur Papillenoberfläche und liegt im Mittel bei 0,3. Bei CDR-Werten über 0,5 bzw. einer Asymmetrie beider Augen von mehr als 0,2, so ist die Papille glaukomverdächtig. Die Größe der Papille muss stets bei der Auswertung der Exkavation berücksichtigt werden. Bei einer großen Papille kann eine größere Exkavation noch physiologisch sein, während bei einer kleinen Papille eine kleine Exkavation pathologisch sein kann (Greslechner and Spiegel, 2016, Pfeiffer, 2005).

Aufgrund dieser wichtigen Aspekte ist die Laser-Scanning-Tomographie in der Glaukomdiagnostik ein hilfreiches zusätzliches Modul. Insbesondere im Rahmen von Früherkennung und Verlaufskontrollen, spielt diese Untersuchungsmethode eine Rolle (Scheuerle et al., 2003, Hoffmann et al., 2009).

1.3 Medikamentöse Therapie

Jede medikamentöse Therapie beinhaltet das vordringliche Ziel, den IOD zu senken und das Fortschreiten der glaukomatösen Optikusneuropathie zu minimieren. Werden Augentropfen während der Standardmedikation einzeln verabreicht, so spricht man in der Medizin von Monotherapie mit einem Wirkstoff (Erb, 2013). Bei nicht ausreichender Drucksenkung durch eine Monotherapie kann der behandelnde Augenarzt die Kombinationstherapie wählen, bei der keine lineare additive IOD-Senkung von mehreren Wirkstoffen vorliegt und folglich eine IOD-Senkung von 30- 35% erwartet wird (Lanzl et al., 2016, PMC and API, 2017). Für die medikamentöse Glaukomtherapie sind fünf verschiedene Substanzklassen vorhanden (Shields and Krieglstein, 1993, Erb, 2013). Die verschiedenen Substanzklassen lassen sich in abflussverbessernde und produktionssenkende Medikamente unterteilen.

1.3.1 Kammerwasser-abflussverbessernde Medikamente

Folgende Substanzklassen werden zur Besserung des Kammerabflusses verwendet:

- Parasympathomimetika

- Prostaglandinderivate

Parasympathomimetika, wie z.B. „Pilocarpin“, stimulieren die Kontraktion des Ziliarkörpers durch eine Aktivierung des Acetylcholinrezeptors. Diese Kontraktion führt dazu, dass sich die Maschen im Trabekelmaschenwerk aufspannen und so eine erhöhte Fazilität vorliegt. Dies resultiert in einen verbesserten Kammerwasserabfluss am Hauptort des erhöhten Abflusswiderstandes (Thieme, 2006). Prostaglandinderivate, wie z.B. „Latanoprost“, wirken durch einen gesteigerten uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers. Durch eine Aktivierung spezifischer Enzyme werden zusätzlich Kollagene im Ziliarmuskel und Bindegewebe abgebaut. (Thieme, 2006).

1.3.2 Produktionssenkende Medikamente

Diese Substanzklassen wirken durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion:

- Betablocker
- Alpha-2-Agonisten
- Carboanhydrasehemmstoffe

Alle eingesetzten Betablocker hemmen effektiv die Kammerwasserproduktion im Ziliarkörperepithel und senken den IOD. Lokale Carboanhydrasehemmer beeinflussen ebenfalls die Kammerwasserproduktion, indem die Carboanhydrase im Ziliarepithel gehemmt wird und es so zu einer Änderung der Ionentransporte kommt (Lanzl et al., 2016, Thieme, 2006). Alpha-2-Agonisten überschreiten die Blut-Hirnschranke und wirken dort über die Aktivierung von Alpha-2-Rezeptoren zentral augeninnendrucksenkend und verbessern gleichzeitig den trabekulären und uveoskleralen Abfluss (Erb, 2021).

1.3.3 Konservierungsmittel

Die antiglaukomatösen Augentropfen bilden im Rahmen der glaukomatösen Optikusneuropathie grundsätzlich die wichtigste Möglichkeit die Fortschreitung der Erkrankung zu verhindern (Terai et al., 2009). Sie können jedoch, wie alle Medikamente, zu einer Unverträglichkeit führen. Man unterscheidet zwischen einer unspezifischen Intoleranz (Bindehauthyperämie, Oberflächenbeschwerden) und einer echten Allergie (Juckreiz, Tränen, folliculäre Bindehautreaktion). Ursache für die Unverträglichkeiten sind Konservierungsstoffe, die Wirkstoffe oder deren pharmazeutische Zubereitung (Hommer, 2013). Konservierungsmittel sind für die Stabilität und die intraokulare Penetration von einigen Ophthalmika essentiell. Sie sollen die mikrobielle Kontamination der Augentropfen verhindern, indem sie entweder die Zellmembranen der Mikroorganismen durchbrechen oder durch oxidative Reaktionen das Zellwachstum hemmen (Walter and Plange, 2017).

Das am häufigsten verwendeten Konservierungsmittel ist das Benzalkoniumchlorid (BAK). BAK verursacht durch seine Zelltoxizität allerdings auch erhebliche Veränderungen an Hornhaut und Bindehaut. Es wirkt sich negativ auf den Tränenfilm aus, da es oxidativen Stress, Wachstumsverlangsamung, Zellapoptose und Fibronektinproduktion im Trabekelmaschenwerk verursachen kann. (Messmer, 2012, Baudouin et al., 2012). Die Effekte topischer Augentropfen mit Konservierungsmitteln, wie BAK, wirken sich negativ auf die zelluläre Integrität der Bindehaut aus. Anhand mehrerer Studien wurde die Histopathologie der Bindehaut von Patienten untersucht, die langfristig mit topischen Antiglaukomatosa therapiert wurden. Es fanden sich Anzeichen chronischer subklinischer Entzündung der Bindehaut (Thieme and van der Velden, 2012, Terai et al., 2009). Auf zellulärer Ebene wurde eine Abnahme der Becherzellen mit einem Anstieg von Entzündungsmediatoren wie Fibroblasten, Lymphozyten und Makrophagen beobachtet. Zudem wurden signifikante Veränderungen im Plattenepithel und an der Augenoberfläche beobachtet (Thieme and van der Velden, 2012, Terai et al., 2009). Dieses hat zur

Folge, dass eine langfristige medikamentöse Therapie vor glaukomchirurgischen Operationen durch die Erhöhung von Entzündungsmediatoren das Risiko einer Vernarbung des

Sickerkissens erhöht und somit zu einem Versagen der chirurgischen Therapie führen kann (Sherwood et al., 1989, Terai et al., 2009, Pisella et al., 2004).

1.4 Chirurgische Glaukomtherapie

Das Erreichen eines Zieldrucks, demnach ein individueller Augeninnendruck, bei dem keine weiteren progredienten Sehnervenschädigungen und Gesichtsfeldverluste stattfinden, versucht der Augenarzt durch Medikamente, Laserverfahren oder operativen Eingriffe zu erreichen. Diese Maßnahmen haben sich bis dato als einzige funktionierende Behandlungsverfahren herauskristallisiert (Stürmer and Faschinger, 2018, Dietlein and Rosentreter, 2018a). Wenn gewisse Kriterien eintreten, ist ein operativer Eingriff indiziert; dazu gehören eine deutliche morphologische und funktionelle Progression der Erkrankung, ein gewünschter Zieldruck kann mit maximal tolerierbarer medikamentöser Therapie nicht erreicht werden, ein weit fortgeschrittener Glaukomschaden, Unverträglichkeit der medikamentösen drucksenkenden Therapie und auch Schwierigkeiten bezüglich der Compliance seitens des Patienten (Stürmer and Faschinger, 2018). Zusammengefasst ist das Hauptziel einer operativen Glaukomtherapie die Senkung des IOD, welches durch zwei verschiedene Strategien erreicht werden kann. Eine Strategie verfolgt das Ziel die Kammerwasserproduktion zu reduzieren, während die andere Strategie den Kammerwasserabfluss verbessert (Bettin and Di Matteo, 2013). Es können verschiedene operative Ansätze in der Glaukomchirurgie herangezogen werden, die entweder die Produktion des Kammerwassers senken oder den Abfluss verbessern sollen. Für den verbesserten Abfluss wird entweder ein künstlicher Abfluss geschaffen oder es wird der natürliche Abfluss unterstützt (Dietlein and Rosentreter, 2018b).

Als Methode der ersten Wahl werden die TE als Goldstandard und auch die TS angewandt. Bei beiden Verfahren wird auf unterschiedliche Art und Weise ein dauerhafter künstlicher Abflussweg geschaffen, um Kammerwasser aus dem Auge hinaus zu transportieren (Dietlein et al., 2009). In der Glaukomchirurgie werden zudem alternative Verfahren, wie die sogenannte Zyklophotokoagulation (CPC), angewandt. Diese senkt die Kammerwasserproduktion durch eine Destruktion des kammerwasserproduzierenden Ziliarkörperepithels (Dietlein et

al., 2009). Ferner können auch minimalinvasive Verfahren verwendet werden. Hierbei werden kleine

Implantate (Stents) mittels eines Injektors in das Trabekelmaschenwerk platziert und sollen so für eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses sorgen (Manasses and Au, 2016).

1.4.1 Trabekulektomie

Die TE gilt in der Glaukomchirurgie als hinreichend untersuchtes und bewährtes Standardverfahren (Hoffmann et al., 2021). Die TE gehört zu den sogenannten filternden OP-Verfahren mit dem Ziel den Kammerwasserabfluss zu verbessern (Razeghinejad et al., 2012). Bei der TE wird zunächst die Bindehaut eröffnet und der sogenannte Skleradeckel präpariert. Ein Teil des Trabekelwerks wird exzidiert, wodurch eine Verbindung zur Vorderkammer entsteht. Der präparierte Skleradeckel wird anschließend über die künstlich geschaffene Öffnung vernäht und die Bindehaut wird wasserdicht verschlossen. Nun fließt das Kammerwasser unter die Bindehaut und bildet das sogenannte Sickerkissen. Von dort aus wird das Kammerwasser von venösen und lymphatischen Gefäßen aufgenommen und abtransportiert (Salim, 2012, Kirwan et al., 2013, Stalmans et al., 2006, Jones et al., 2005, Hoffmann et al., 2009, Hoffmann and Prokosch-Willing, 2017). Die postoperative Nachsorge ist mindestens genauso entscheidend, wie die Operation selbst und essentiell für den klinischen Erfolg einer TE. Parameter für einen klinischen Erfolg sind die Stabilisierung bestehender Gesichtsfelddefekte und der Papillenexkavation (Hoffmann and Prokosch-Willing, 2017, Jordan, 2003). Laut einer retrospektiven Studie von 700 Trabekulektomien bei 547 Patienten über einen Zeitraum von 9 Jahren, ist eine postoperative Vernarbung nach TE (bei ca. 30% operierten TE), vor allem in den ersten 3 Monaten, festzustellen (Diestelhorst et al., 1998). Die Tatsache entspricht dem Zeitraum der physiologischen Wundheilung im Bereich des vom Operateur geschaffenen Sickerkissens (Jordan, 2003). Für die Modulation der Wundheilung sind eine Vielzahl von Antimetaboliten und Zytostatika untersucht worden, wobei sich in der klinischen Routine vor allem die Antimetaboliten „5-Fluorouracil“ (5-FU) und „Mitomycin C“ (MMC), etabliert haben (Masoumpour et al., 2016, Jordan, 2003). 5-FU gehört pharmakologisch zu der Gruppe der DNA-Synthesehemmer und wirkt antimetabol als Pyrimidinanalogon. Es greift in

den Zellyklus ein und verhindert die Aufnahme von der Base Thymidin in die DNA

(Gaskin et al., 2014). MMC ist ein Alkaloid, welches die DNA-abhängige RNA-Synthese inhibiert (Gaskin et al., 2014). Die Gabe von MMC und 5-FU kann sowohl intra- als auch postoperativ erfolgen, mit dem Hauptziel die Funktion des Sickerkissens aufrechtzuerhalten und die postoperative Vernarbung zu verhindern. Weitere Komplikationen können in Form von Aderhautschwellungen, Hypotonie, Vorderkammerabflachungen, Hyphäma, Kataraktentwicklung, Endophthalmitis und auch in sehr seltenen Fällen die Ausbildung eines malignen Glaukoms auftreten (Picht et al., 2001a).

1.4.2 Tiefe Sklerektomie

Die bereits beschriebene postoperative Vernarbungstendenz und die zahlreich auftretenden Komplikationen nach einer Trabekulektomie führten dazu, dass chirurgische Alternativen entwickelt wurden (Klemm, 2015). Eine dieser Therapiealternativen wird als tiefe Sklerektomie (TS) bezeichnet. Diese sogenannte nicht-perforierende Operationstechnik wurde erstmals 1989 von Fyodorov entwickelt und später von Kozlov und Stegman modifiziert (Klemm, 2015, Fyodorov, 1989, Kozlov et al., 1990). Bei der TS wird zunächst die Bindehaut am Limbus eröffnet. Daraufhin erfolgt die Präparation einer oberflächlichen Skleralamelle mit der Größe von ca. 4x4mm bis in die klare Cornea. Anschließend folgt die Präparation eines tieferen 3x3 mm großen Sklerdeckels, welcher unterhalb des ersten Deckels liegt (Gesser et al., 2014, Klemm, 2015). Indem bei der Präparation das Descemet-Fenster erreicht wird, wird das Dach des Schlemm-Kanals abgetragen. Diese Technik unterscheidet die TS von der Trabekulektomie, da hierbei die Vorderkammer nicht eröffnet wird. Als nächster Schritt wird der äußere Teil des juxtakanalikulären Maschenwerks entfernt und der tiefer liegende Skleradeckel wird abgeschnitten. In einigen Fällen folgt die Insertion eines Platzhalters in den Hohlraum, um frühzeitige Verwachsungen des oberflächlichen Skleradeckels mit der Wundfläche zu vermeiden. (Gesser et al., 2014, Klemm, 2015). Als letzter Schritt erfolgt der Verschluss des oberflächlichen Skleradeckels mithilfe von Vicryl-Nähten und der anschließende Verschluss der Bindehaut an der Cornea (Gesser et al., 2014, Klemm, 2015). Das Ziel der TS ist, dass das Kammerwasser durch das dünne,

noch bestehende Descemet-Fenster mittels Diffusion in den subkonjunktivalen Raum abfließen

kann. Das Kammerwasser kann zudem über die Aderhaut resorbiert werden oder rechts und links neben dem Descemet-Fenster über den Schlemmkanal in die episkleralen Venen abfließen (Chiou et al., 1998, Gesser et al., 2014, Klemm, 2015). Nach einer TS kann es vorkommen, dass die IOD-Werte nicht im Zielbereich liegen oder der IOD erneut ansteigt. Ursächlich hierfür ist meistens eine nicht ausreichende Filtration durch das Trabekulo-Descemet-Fenster. Dieses kann durch eine fehlerhafte oder zu vorsichtige Präparation intraoperativ oder durch eine post- operative Fibrosebildung bedingt sein (Khairy et al., 2006, Gesser and Klemm, 2014).

Die sogenannte Goniopunktion ist eine minimalinvasive Methode, um das Abflusshindernis zu beheben. Hierbei wird als das Trabekulo-Descemet-Fenster mit einem Kontakglas bei 12h dargestellt. Daraufhin wird mit einem ND: YAG- Laser das beschriebene Fenster mit mehreren Schüssen fein perforiert. Dadurch soll das Kammerwasser wieder besser filtriert werden und der IOD sinken. Trotz der Nach- folgebehandlung ist die Komplikationsrate im Vergleich zu primär penetrierenden Operationsverfahren (z.B. die Trabekulektomie) deutlich geringer. Der Grund dafür liegt darin, dass durch die persistierende Descemetmembran eine wesentlich schwächere Filtrationswirkung hervorgerufen wird. Dieses hat zum Vorteil, dass sogenannte postoperative Bulbushypotonien wesentlich seltener vorkommen, als bei primär penetrierenden Verfahren (Mermou et al., 1999, Gesser and Klemm, 2014). Im Schnitt ist eine Goniopunktion je nach Studie in 47-81% der Fälle nach einer TS indiziert. In Abhängigkeit von dem Ausgangsdruckwert und dem angestrebten Ziel- druck gibt es eine deutliche Schwankungsbreite an durchgeführten Goniopunktio- nen nach einer TS (Bissig et al., 2008, Anand and Pilling, 2010, Gesser and Klemm, 2014). Im Vergleich des nicht-penetrierenden Verfahren mit der bereits beschrie- benen Operationsmethode der TE, ist die TS eine etablierte und sichere Alternative und sticht insbesondere aufgrund der deutlich niedrigeren Rate an postoperativen Problemen und Komplikationen hervor (Klemm, 2015). In Anbetracht auf die lang- fristige IOD-Senkung nach TS im Vergleich zur TE, sind unterschiedliche Ergeb- nisse zu betrachten, wobei in vielen Langzeitstudien in Bezug auf die Senkung des IOD ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse nach TS ermittelt werden, wie nach der TE (Cheng et al., 2011, Mendrinos et al., 2008). Mitunter ein essentieller Grund für die Entwicklung der TS bestand ebenfalls in dem

Bestreben eine einfachere und komplikationsärmere postoperative Wundmodulation zu erreichen. Der Grund

dafür ist maßgeblich der Wegfall der Perforation der Vorderkammer und die damit einhergehende niedrigere mechanische Belastung des Operationsgebietes mit einer moderaten IOD-Reduktion (Klemm, 2015, Dwivedi et al., 2021, Klink et al., 2006a). Allerdings treten auch nach TS Komplikationen auf. Zu diesen Komplikationen gehören, wie auch bei penetrierenden Verfahren Hyphäma, Hypotonie, Sickerkissenleckagen, postoperative Druckanstiege und vor allem Sickerkissenvernarbungen (Klemm, 2015). Das Hyphäma tritt bei TS eher selten auf und auch wesentlich harmloser als das Hyphäma nach einer TE (Mendrinis et al., 2008, Klemm, 2015). Hypotonien und Vorderkammerabflachungen treten ebenfalls nicht häufig auf und regulieren sich meist nach wenigen postoperativen Tagen von selbst (Cheng et al., 2011, Klemm, 2015). Bei extremen postoperativen Drucksenkungen kann auch nach einer TS eine Aderhautamotio folgen, welche sich aber auch meist von selbst zurückbildet (Mermou et al., 1999, Klemm, 2015). Sickerkissenleckagen sind bei TS und TE in etwa gleichermaßen verteilt und können bei einer TS entweder durch Abwarten oder durch eine chirurgische Fadennachlegung behandelt werden (Mendrinis et al., 2008, Klemm, 2015). Sickerkisseninfektionen mit einer potenziell daraus folgenden Endophthalmitis, sind gefürchtete postoperative Komplikationen. Diese treten aber nach einer TS in unter 1% der Fälle auf. (Ciulla et al., 1997, Mendrinis et al., 2008).

Es treten, sowohl nach einer TS als auch nach einer TE, unerwünschte frühe postoperative Druckanstiege auf (Klemm, 2015). Allerdings ist die jeweilige Ursache unterschiedlich. Nach einer TE kommt es zu einem Anstieg des IOD, wenn der Sklerdeckel zu fest verschlossen ist und das Sickerkissen komprimiert wird. Für einen postoperativen IOD-Anstieg nach TS, kann eine zu schwache Ausdünnung des geschaffenen Trabekulo-Descemet-Fensters sein, da dann das Kammerwasser nur unzureichend abfließen kann. Ursachen für einen Druckanstieg können auch eine Ruptur des Descemet-Fensters mit folglich Irisprolaps oder auch eine Steroidresponse sein (Mendrinis et al., 2008, Klemm, 2015).

Ein entscheidender Faktor sowohl nach TE und TS, ist eine unerwünschte frühzeitige Vernarbung des Sickerkissens. Diese tritt deutlich häufiger nach der TE auf. Durch die Gabe von Antimetaboliten, wie meistens 5-FU und MMC, sowohl intra- als auch postoperativ wird versucht, die Vernarbungstendenz zu unterbinden (Shaarawy et al., 2004, Klemm, 2015). Nach einer TS kann, um die starken

Nebenwirkungen von Antimetaboliten zu umgehen, eine postoperative Gabe von CyA-AT bei speziellen Patienten verabreicht werden (Klemm, 2015).

1.4.3 Postoperative Therapie

Bei der postoperativen Nachsorge nach TE und TS werden meist IOD, Verschluss der Bindehaut, Vorderkammertiefe, Fundus und Zustand des geschaffenen Sickerkissens beurteilt (Klink et al., 2006b). Der Zeitpunkt der Sickerkissenvernarbung und die damit einhergehenden Folgen entscheiden im postoperativen Verlauf über Misserfolg und Erfolg der Operation (Khairy et al., 2005, Klink et al., 2012).

Eine große Anzahl von Operateuren benutzen zur Hemmung der Narbenbildung des Sickerkissens lokal verabreichte Kortikosteroide (Shields and Krieglstein, 1993, Zhang et al., 2000). Kortikosteroide sind effektive entzündungshemmende und immunsuppressive Mittel, die genutzt werden, um vor allem autoimmune oder allergische Reaktionen zu unterdrücken. Sie greifen durch ihr breites Wirkspektrum in den Entzündungszyklus ein und hemmen diesen. Darüber hinaus hemmen sie die Phospholipase-A und Lipoxygenase, die die Arachidonsäureproduktion steuern. Durch die Hemmung der Arachidonsäureproduktion wird folglich die Synthese von Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandinen, unterdrückt. Ferner reguliert es ebenfalls die Expression von Genen, die ebenfalls Zytokine, Chemokine und pro-inflammatorische Enzyme, Proteine und Rezeptoren codieren (Lwowski et al., 2019, Needleman et al., 1986). Die Indikationen lokal verabreichter Kortikosteroide finden sich standardmäßig in der Ophthalmologie, sowohl in der postoperativen Therapie und auch in der konservativen medikamentösen Therapie.

1.4.4 Kortikosteroide

Kortikosteroide werden zur Anwendung in der Ophthalmologie am häufigsten in Form von Augentropfen verwendet. Durch Konservierungsmittel, wie beispielsweise das BAK, und der Verwendung von Mikrosuspensionen erhöht sich die

Kon- taktzeit am Auge und folglich wird eine größere Vorderkammerkonzentration von

topisch verabreichten Steroiden erreicht (Doycheva et al., 2018). Sie gelangen durch die Hornhaut ins Auge, wobei vor allem das lipophile Hornhautepithel die größte Barriere darstellt. Es behindert die Penetration von hydrophilen Substanzen, wie Prednisolonphosphat. Demgegenüber ist es für lipophile Substanzen, wie Dexamethason oder Prednisolonacetat, leichter durchgängig. Die Penetration durch die Hornhaut wird somit durch eine erhöhte Wirkstoffkonzentration, Verwendung lipophiler Substanzen und eine erhöhte Hornhautkontaktzeit erleichtert. So hat sich die Verwendung von Prednisolonacetat 1% als äußerst effektiv gezeigt (McGhee et al., 1990, Doycheva et al., 2018).

Es können nach Applikation von Kortikosteroiden systemische und lokal unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Folgende Wirkungen von topischen Steroiden können auftreten: steroidinduzierte Kataraktbildung, okuläre Hypertension bzw. Steroidglaukom, Störung der Epithelialisierung, Störung der Hornhautwundheilung, Anfälligkeit für Infektionen und einige weitere (Doycheva et al., 2018).

Die häufigste Komplikation ist allerdings eine unerwünschte Erhöhung des Augeninnendruckes und hängt oft mit der genetischen Prädisposition des Patienten zusammen (Doycheva et al., 2018, Armaly, 1967). Die Patienten, die eine relevante Erhöhung des Augeninnendruckes nach Steroidtherapie aufweisen, werden Steroidresponder genannt. Bei ca. 4-6% der Normalbevölkerung ist ein Anstieg des Augeninnendruckes von mehr als 15mmHG zu beobachten. Diese werden als High-Responder bezeichnet. Etwa 1/3 der Menschen sind Moderate-Responder und 2/3 der Bevölkerung sind Non-Responder (Doycheva et al., 2018). Risikofaktoren für eine Steroidresponse sind Patienten mit einem Glaukom oder einer positiven Familienanamnese für Glaukom, Patienten mit hoher Myopie, Diabetes mellitus und rheumatoider Arthritis (McGhee, 1992). Zudem ist eine Steroidresponse abhängig von der antiinflammatorischen Potenz, der Dosis und der Therapiedauer. Es wird angenommen, dass durch Akkumulation von überschüssigem Zellmaterial, durch Veränderungen von Proteoglykanen der Extrazellulärmatrix des Trabekelmaschenwerkes, eine erhöhte Expression von Elastin und Fibronectin hervorgerufen wird und es somit zu einer Reduktion des Kammerwasserabflusses kommt. Dieses führt wie bereits beschrieben zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes (Johnson et al., 1997). Trotz der therapeutisch erwünschten antiphlogistischen und immunsuppressiven Wirkung von

Kortikosteroiden, stehen die unerwünschten Nebenwirkungen

und Komplikationen heraus. Folglich wäre eine alternative Therapie mit einem ähnlichen Wirkungspotenzial, aber weniger Nebenwirkungen, wünschenswert.

1.5 Ciclosporin A (CyA)

Die postoperative Wundmodulation in der Glaukomchirurgie erfolgt größtenteils durch Kortikosteroide. Im Vergleich zu den Kortikosteroiden oder Zytostatika, die durch erhebliche Nachteile in Bezug auf Anwendungsform und Nebenwirkungen hervorstechen, ist der Wirkstoff CyA eine bedeutend komplikationsärmere Alternative, auf der Basis immunsuppressiver Pilzwirkstoffe, die weniger toxisch sind und in lokaler Anwendung verabreichbar sind. Die systemische Gabe von CyA ist in der Glaukomchirurgie aufgrund starker Nebenwirkungen nicht indiziert (Ziaei and Manzouri, 2015). CyA wurde erstmals 1970 von Sandoz entdeckt und ist ein Fermentierungsprodukt aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gams (Lallemand et al., 2017, Thell et al., 2014). Es zeigte zwar keinerlei Wirkungen gegen Bakterien und als kam Antibiotikum nicht in Frage, hemmte jedoch andere Pilze in deren Wachstum und sorgte bei diesen für eine gänzlich andere Art der Ramifizierung (Stähelin, 1996). Diese Erkenntnis war daraufhin auch der Startschuss für eine aufwendige chemische Analyse, bei der im Jahre 1972 durch *Borel et al.* die immunsuppressiven Eigenschaften entdeckt wurden (Heusler and Pletscher, 2001, Borel et al., 1995).

In der Ophthalmologie wurde topisches CyA, vor allem in den frühen 1980er Jahren, mittels einer Öllösung verwendet, um die Abstoßung von Hornhauttransplantaten zu verhindern (Donnenfeld and Pflugfelder, 2009, Ziaei and Manzouri, 2015). Grundlage für den Einsatz von CyA ist die Annahme, dass es entzündliche Erkrankungen der Augenoberfläche bekämpfen kann, ohne die für die bisher verwendeten Kortikosteroide typischen Nebenwirkungen zu besitzen (Tatlipinar and Akpek, 2005).

CyA ist ein neutrales, lipophiles und zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren und praktisch nicht wasserlöslich (Lallemand et al., 2017, Stähelin, 1996). Durch seinen lipophilen Charakter ist CyA dagegen löslich in fettigen Ölen oder organischen Lebensmitteln. Ölige CyA-Augentropfen werden zudem auch besser

resorbiert und vertragen (Lallemand et al., 2017). Der pharmakologische Effekt von CyA entsteht

durch die Bindung an die intrazellulären Immunophiline Cyclophilin A und Cyclophilin D (Foulks, 2006). Immunophiline sind Proteine, die sich an immunsuppressive Medikamente „andocken“. CyA beeinflusst infolgedessen entscheidend die Vermehrung der Lymphozyten. Unter dem Einfluss von CyA wird die Interleukin-2 vermittelte T-Lymphozytenaktivierung gehemmt (Pleyer et al., 1999). Die Verbindung aus CyA und Cyclophilin A hemmt die Aktivierung der Calcineurin-Phosphatase. Calcineurin wird in T-Lymphozyten aktiviert, wenn der intrazelluläre Calciumspiegel nach T-Zell-Rezeptor-Bindung ansteigt. Im aktivierten Zustand dephosphoryliert es Transkriptionsfaktoren (NFATc) im Cytoplasma des T-Lymphozyten. Im phosphorylierten Zustand wandern die NFATc-Faktoren zum Zellkern, wo sie Komplexe bilden mit dem Transkriptionsfaktor AP-1 und so die Transkription der Gene für IL-2, CD40 und Fas-Liganden induzieren. IL-2 ist zuständig für die Proliferation von T-Lymphozyten. CD40 beeinflusst die B-Lymphozyten-Stimulation. Fas gehört zu der TNF-Rezeptorfamilie. Es ist auf bestimmten Zellen exprimiert und macht sie anfällig für den Angriff von Zellen, die Fas-Liganden exprimieren, wie der T-Lymphozyt. Die Bindung von Fas-Liganden an Fas-Rezeptoren triggert die Apoptose der Fas-Rezeptor tragenden Zelle. (Belin et al., 1990, Ziaei and Manzouri, 2015). Dieser Weg wird von CyA gehemmt und damit auch die Expansion von aktivierten T-Lymphozyten. Calcineurin befindet sich zwar auch in anderen Zellen, aber T-Lymphozyten sind besonders empfänglich für die inhibitorische Wirkung von CyA (Dunn et al., 2001, Belin et al., 1990). CyA greift nicht nur in die T-Zell-Aktivität und Proliferation ein, sondern es inhibiert auch durch die Interaktion mit dem TCR-MHC („T-Cell-Receptor Major Histocompatibility Complex II“) die immunologischen Effekte von Prolaktin (Ziaei and Manzouri, 2015, Foulks, 2006). Durch die weitere Bindung des CyA an das Immunophilin Cyclophilin D wird die natürliche Zellapoptose durch das Verschließen der MPT (mitochondrial permeability transition pore) unterdrückt. Dieses ist bedingt dadurch, dass keine Moleküle und Proteine (DNA-Nuklease-Proteine, Cytochrome und Caspasen), die für die Zellapoptose verantwortlich sind, durch die MPT ausgeschüttet werden (Foulks, 2006). Der Mechanismus erfolgreicher Immunsuppression mittels CyA erfolgt über eine reversible Hemmung der T-Zell-vermittelten Allo- und Autoimmunantwort. CyA unterdrückt nicht die körpereigene Abwehr als Ganzes, sondern greift in die Abwehrregulationsmechanismen gezielt ein. Somit CyA hat zusammengefasst

eine sehr präzise Wirkung auf das Immunsystem (Dunn et al., 2001).

Das Auge ist ein hochkomplexes Organ mit einigen Besonderheiten im Vergleich zu anderen Organen des menschlichen Körpers. Daher sollte der Arzneimittelanwendung am Auge besondere Beachtung geschenkt werden. Das Auge besitzt natürliche Barriere- und Schutzfunktionen, um effektiv gegen reizende Substanzen und Fremdkörper arbeiten zu können (Gaudana et al., 2010). Die meisten Augentropfen werden von verschiedenen Barrieren des Auges im Bereich der Hornhaut und der Bindehaut in ihrer Form und Wirkweise entscheidend beeinflusst. Insbesondere die vorderste Barriere des Auges, die Hornhaut, spielt hierbei eine gewichtige Rolle. Durch die Hornhaut werden nur sehr wenige Substanzen aktiv oder passiv transportiert. Die Hornhaut ist hauptsächlich unterteilt in Epithelschicht, Stroma und Endothelschicht. Die Epithelschicht der Hornhaut beinhaltet ca. 90% der Gesamtzellen und ist stark lipophil. Diese Eigenschaft erschwert es hydrophilen Augentropfen, in das Auge zu gelangen. Das Stroma der Hornhaut besteht demgegenüber überwiegend aus Kollagenfibrillen, welche von Natur aus viel Wasser gebunden haben und somit hydrophil sind. Optimal wäre dementsprechend ein Medikament, welches sowohl lipophil als auch hydrophil ist. Die präkorneale Tränenproduktion erschwert bereits zu einem großen Teil die Absorption des Medikaments und stellt somit auch eine entscheidende Barriere dar (Gaudana et al., 2010, Bänninger and Becht, 2011). Ferner nimmt die Bindehaut mit ihrer sehr großen Oberfläche ebenfalls viele verschiedene Stoffe auf und führt diese in den systemischen Kreislauf (Le Boulrais et al., 1998). Bei systemisch angewandter Medikation gelangen die Substanzen ebenfalls nicht ohne Komplikationen in das Innere des Auges. Ähnlich wie bei der Blut-Hirn-Schranke hat das Auge eine Blut-Augen-Schranke, die jeweils nochmal unterteilt ist in eine Blut-Retina-Schranke und in eine Blut-Kammerwasser-Schranke. Diese ist gekennzeichnet durch sehr enge intrazelluläre Verbindungen zwischen Endothel und Epithelschicht. Die Blut-Augen-Schranke sorgt dafür, dass die schädigenden Substanzen oder Fremdkörper nicht aus dem Blut in das Innere des Auges gelangen können (Cunha-Vaz, 1997, Bänninger and Becht, 2011, Gaudana et al., 2010).

Bei lokaler Anwendung am Auge wird CyA vor allem von der Hornhaut (Kornea) aufgenommen. Dort lagert sich CyA in den unterschiedlichen Schichten an, abhängig von der jeweiligen Zelldichte. Es ergibt sich in etwa nach Applikation und Aufnahme von CyA ein Anteil von 60% im Epithel, etwa 30% im Stroma

und etwa 11% im Endothel der Hornhaut (Fahr, 1993). Es wird angenommen, dass topisches

CyA im vorderen Augenabschnitt metabolisiert wird. Metabolite können dort nachgewiesen werden. Somit sind CyA-Metabolite nachweisbar und es konnte hervor gebracht werden, dass nach Tropfenapplikation von CyA, die Konzentration in der Vorderkammer geringer ist, als bei systemischer Applikation, der Metabolitenspiegel jedoch ähnlich hoch ist, wie bei systemischer Applikation (Althaus et al., 1996). Maximale Plasmakonzentrationen werden bei systemischer CyA-Gabe innerhalb von eins bis sechs Stunden erreicht (Petersen, 2007). Aufgrund der geringen Penetration bei lokaler Anwendung von CyA-Augentropfen lässt sich ein systemischer Plasmaspiegel nur mit aufwendigen Messmethoden messen und liegt deutlich unter dem des systemisch verabreichten CyA. Dies erklärt die fehlenden systemischen Nebenwirkungen bei lokaler Anwendung. Es wird daher, trotz der niedrigeren CyA-Konzentration im Auge, eine topische Anwendung empfohlen (BenEzra et al., 1990). Entscheidend ist die Wirkung im Bereich der Bindehaut und im Tenon.

CyA wird aufgrund der relativ starken Nebenwirkungen bei systemischer Gabe bereits seit den 1980er Jahren in der Ophthalmologie bei verschiedenen Augenerkrankungen lokal verabreicht (Sall et al., 2000, Steven and Cursiefen, 2012). CyA sticht durch seinen sehr lipophilen Charakter hervor und daher wurden die ersten Augentropfen in einer Öllösung angereichert. Bei Applikation der Augentropfen trennt sich das CyA vom Öl und gelangt in das umliegende Gewebe des Auges (Donnenfeld and Pflugfelder, 2009). Dabei konnte festgestellt werden, dass die Konzentration von CyA, insbesondere in der Hornhaut und in der Bindehaut einen Einfluss auf die Immunmodulation ausüben kann, da es dort über einen längeren Zeitraum wirken kann. Die Hornhaut wirkt als eine Art Reservoir (Nussenblatt and Palestine, 1986, Sonnenfeld and Pflugfelder, 2009, Acheampong et al., 1999, Daull et al., 2013). Dahingegen gelangt CyA nur zu geringen Konzentrationen in die intraokularen Strukturen des Auges, wie beispielsweise das Kammerwasser (Nussenblatt and Palestine, 1986, Acheampong et al., 1999, Daull et al., 2013).

Die Nebenwirkungen der CyA Therapie sind im Allgemeinen sehr stark dosisabhängig. Da CyA aus der Transplantationsmedizin stammt und dort oft angewandt wird, konnten bei Transplantationspatienten, auch bedingt durch die systemische Gabe Nebenwirkungen häufiger und ausgeprägter festgestellt werden (Donnenfeld and Pflugfelder, 2009). Bei systemischer Gabe von CyA treten vor allem uner-

wünschte Nebenwirkungen in Form von Nierenfunktionsstörungen auf. Zudem können bei systemischer Therapie weitere Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität,

Neurotoxizität, arterielle Hypertonie, Gingivahypertrophie, Ödeme, Hyperkaliämie, Hypertrichose bis hin zu Malignomen auftreten (Donnenfeld and Pflugfelder, 2009). Bei lokaler Anwendung von CyA ist bislang von einem Fremdkörpergefühl und Brennen, konjunktivalen Irritationen sowie einer leichten Keratitis superficialis punctata, berichtet worden. Ferner konnten bei lokaler Gabe von CyA bisher keine systemisch wirksamen Spiegel im Blut nachgewiesen werden. Resultierend daraus konnten auch keine schweren systemischen Nebenwirkungen bei lokaler Gabe von CyA beobachtet werden (Donnenfeld and Pflugfelder, 2009, Kaçmaz et al., 2010, Althaus et al., 1996).

1.6 Einfluss der Wundheilung und Vernarbung auf den Operationserfolg

Bei den verschiedenen Operationsverfahren in der Glaukomchirurgie wird unter anderem die Bildung eines Sickerkissens oder eines sogenannten skleralen Sees unterhalb der Konjunktiva angestrebt (Klink et al., 2012). Diese Verfahren dienen dem Zweck, dass das Kammerwasser abfließen kann, um den IOD langfristig senken zu können. Wichtig hierbei ist, dass die geschaffene Öffnung ununterbrochen offenbleibt. Hier liegt die größte Gefahr der Narbenbildung, da die natürliche Heilungstendenz des menschlichen Körpers anstrebt eine offene Wunde zu heilen (Skuta, 1987). Im Rahmen des chirurgischen Verfahrens stellen die subkonjunktivale Fibrosierung und die Vernarbung des Sickerkissens die größte Gefahr eines Misserfolgs dar (Skuta, 1987; Dietlein, 2002; Grehn, 2008). Die Verbindung zwischen Vorderkammer und Subkonjunktivalraum kann dementsprechend durch Narbengewebe verschlossen oder verlegt werden. Das Kammerwasser kann somit nicht mehr genügend abfließen.

Die Pathophysiologie der Vernarbung verläuft wie beschrieben auf zellulärer Ebene in mehreren Schritten ab. Ein durch Entzündungsmediatoren, wie Zytokinen induzierter massiver Einstrom von Wachstumsfaktoren, sorgt für eine Vermehrung von Fibroblasten im Wundgebiet, die sich zu Myofibroblasten umwandeln (Klink et al., 2006b). Myofibroblasten sorgen für die Bildung von Bindegewebsgrundsubstanz (extrazelluläre Matrix wie Kollagen und Fibronectin) und somit einen

mechanischen Verschluss der Wunde (Klink et al., 2006b). Während bei einer normalen Wundheilung durch einen programmierten Zelltod die Anzahl der Myofibroblasten sinkt, ist die Konzentration von Entzündungsmediatoren bei heilender Bindehaut und generell durch die oftmals langwierige medikamentöse Therapie im Kammerwasser von Glaukompatienten nachweislich erhöht (Picht et al., 2001b, Klink et al., 2006b). Topisches CyA sorgt durch seine spezifische Inhibition von Zytokinen wie Interleukin 2 (IL-2) dafür, dass bereits das erste Glied der Immunreaktion unterdrückt wird. Daraus resultierend kommt es zu einem Rückgang der Synthese eines breiten Spektrums von Entzündungsmediatoren, die für die Prozesse der Fibroblastenaktivität und Narbenbildung verantwortlich sind (Kumar et al., 2014, Faulds et al., 1993). Der gewünschte Einfluss liegt in einer Verringerung der Intensität der natürlichen Entzündungsreaktion und damit der Vorbeugung einer überschießenden Narbenbildung.

Zusätzlich begünstigt eine erhöhte mechanische Belastung durch interstitiellen Flüssigkeitsstrom und angespanntes Gewebe die Proliferation von Myofibroblasten. Die Gefahr einer länger anhaltenden Myofibroblastenaktivität liegt in der Fibrosierung und hypertropher Narbenbildung der Wunde (Klink et al., 2006b).

Zusammenfassend kann zwischen drei Vernarbungsprozessen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten unterscheiden. In der unmittelbar postoperativen Phase verschließt das Granulationsgewebe den durch die Operation geschaffenen Abflussweg (Azua-Blanco and Katz, 1998). Von der zweiten bis achten postoperativen Woche wird der Abfluss durch eine subkonjunktivale Membran aus fibrösem Bindegewebe behindert. Dieser Zustand wird auch als Abkapselung des Filterkissen, Tenon-Kapselzyste oder zystisches Filterkissen bezeichnet (Grehn, 2019, Gaskin et al., 2014). Die dritte Phase beschreibt die postoperative Phase nach einigen Monaten bis zu Jahren, in der das geschaffene Sickerkissen abflacht und mit dem episkleralen Gewebe vernarbt. Solche vernarbten Sickerkissen führen zu einem Funktionsverlust und sind histologisch durch ein dichtes und dickes kollagenes Bindegewebe zu erkennen (Azua-Blanco and Katz, 1998, Gaskin et al., 2014). Insgesamt wird zwischen frühgescheiterten, innerhalb des ersten postoperativen Monats, spätgescheiterten, nach dem ersten postoperativen Monat und eingekapselte Sickerkissen unterschieden (Azua-Blanco and Katz, 1998).

Einige Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen und Vernarbungen einher. Zu diesen Faktoren zählen das junge Alter des Patienten, schwarze Ethnie, Uveitis, Aphakie und vorherige erfolglose Glaukomoperationen (Skuta and Parrish II, 1987, Gaskin et al., 2014, Yamanaka et al., 2015). Es wird diskutiert, dass bei jungen Patienten unter 30 Jahren, ein erhöhtes Risiko für eine Vernarbung aufgrund einer unterschiedlichen Bindehaut histologie und einer dickeren Tenon-Kapsel besteht (Jordan, 2003). Patienten mit schwarzer Hautfarbe weisen histologisch einen erhöhten Anteil an Makrophagen und Fibroblasten in der Bindehaut auf. Zudem neigen sie eher zu Keloidbildung, welches eine höhere Vernarbungstendenz zur Folge hat (Broadway et al., 1994, Jordan, 2003). Vorangegangene chirurgische Glaukomoperationen, wie beispielsweise eine bereits erfolgte, vernarbte TE, nicht filtrierende Glaukomoperationen, Pseudophakisierung, Aphakisierung und vorangegangene chirurgische Eingriffe an der Bindehaut, stellen ebenfalls eine erhöhte Vernarbungstendenz dar. Grund hierfür ist wahrscheinlich ein bereits vorangegangener Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke im Rahmen des ersten Eingriffes. Dieser Zusammenbruch begünstigt die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokine aus Kammerwasser und Blut. Ein weiterer Grund besteht in der vorangegangenen Manipulation an der Bindehaut durch den ersten Eingriff. Dabei ist die Misserfolgsquote des zweiten Eingriffes wesentlich höher, wenn bereits eine Entzündungsreaktion nach dem ersten Eingriff vorlag. Diese Entzündungsreaktion entsteht durch ein erhöhtes Vorkommen von aktivierten Fibroblasten, Makrophagen und Lymphozyten (Broadway et al., 1998, Jordan, 2003). Eine langjährige Therapie mit antiglaukomatösen Medikamenten ist ebenso ein erheblicher Risikofaktor. Es treten morphologische Veränderungen an der Bindehaut auf, die zu einer stärkeren Reizung und Vernarbung führen. Ebenso sind die Tränenfilmzusammensetzung und die Oberflächenbenetzung des Auges verändert. Dieses beruht auf der Tatsache, dass histologisch an diesen Augen eine erhöhte Anzahl an inflammatorischen Zellen, Fibroblasten, Lymphozyten und eine erhöhte Bindegewebsdichte nach langjähriger antiglaukomatöser Tropftherapie beschrieben werden konnten. Ursächlich dafür können unter anderem Konservierungsstoffe, wie beispielsweise das BAK sein. BAK führt wie bereits beschrieben zu einem programmierten Zelltod und zu einer Nekrose von exponierten Zellen. Somit begünstigen sie eine chronische Entzündung und folglich kann es postoperativ zu einer vermehrten

Fibrosierung und Vernarbung durch eine bereits erhöhte Anzahl an Entzündungsmediatoren im Wundgebiet kommen (Khaw et al.,

2001, Azuara-Blanco and Katz, 1998, Gaskin et al., 2014, Yamanaka et al., 2015, Nuzzi et al., 1998b, Baudouin et al., 1999, Schlote and Kellner, 2009).

Die Modulation der Wundheilung nach filtrierenden und nicht-filtrierenden operativen Eingriffen bei Glaukompatienten ist somit wesentlich für den Operationserfolg (Jordan, 2003, Khaw et al., 2001, Klink et al., 2006b). Therapeutisch ist bei ersten Anzeichen einer Sickerkissenvernarbung die zusätzliche Gabe von Substanzen, die die Wundheilung beeinflussen, indiziert. Es wird grundsätzlich postoperativ eine intensivere Steroidmedikation veranlasst. Da postoperative Steroide die Vernarbungstendenz nicht ausreichend unterdrücken, wird bei fortgeschrittenen Vernarbungszeichen, wie Korkenziehergefäßen oder Abkapselung des Sickerkissens, versucht mit Antimetaboliten oder Zytostatika die physiologische Wundheilungskaskade entscheidend zu stören und eine Vernarbung des Sickerkissens ausreichend zu hemmen (Jordan, 2003, Klink et al., 2006b). Antimetabolite und Zytostatika sind Substanzen, die bei Indikation im Rahmen von chirurgischen Glaukomoperationen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein individuell gewünschtes Zieldruckniveau im niedrigen Bereich erwirken können (Jordan, 2003).

In der klinischen Routine im Rahmen der Glaukomchirurgie werden zumeist das 5-FU und das MMC eingesetzt, da diese Substanzen bisher sehr gute Langzeitergebnisse gezeigt haben. Allerdings können die Nebenwirkungen nach Applikation der Antimetabolite stark sein und somit das allgemeine Risiko der Operation für den Patienten erhöhen (Jordan, 2003). Es können nach Gabe von 5-FU und MMC schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen in Form von Hornhautepitheltoxizität, Wunddehiszenz und Wundheilungsstörungen, entzündliche Reaktionen, Sickerkisseninfektionen, Endophthalmitis und chronischen Hypotonien, auftreten (Jordan, 2003). Mehrere Studien konnten die positiven Effekte vom intraoperativen Einsatz von MMC in Bezug auf die IOD-Senkung zeigen (Anand and Atherley, 2005, Kozobolis et al., 2002). Folglich ist die Modulation der Wundheilung in der Glaukomchirurgie eine nicht zu unterschätzende Herausforderung. Es wird fortlaufend nach neuen, komplikationsärmeren und besser zu steuernden Ansätzen untersucht (Klink et al., 2006b). Unter diesen komplikationsärmeren Ansätzen ist bei entsprechender Indikation, unter anderem auch die postoperative Gabe von topischem CyA, als eine Art Sparringmedikation zu den gängigen Steroiden und als Alternative zu

Antimetaboliten, wie MMC, indiziert (Klemm, 2015).

1.7 Hypothese und Ziel der Arbeit

Im Rahmen der Glaukomtherapie sind eine Reihe von verschiedenen medikamentösen und chirurgischen Behandlungsansätzen vorhanden. Eine langjährige Therapie mit topischen antiglaukomatösen Medikamenten, welches häufig die anfängliche Therapie der Wahl darstellt, kann bereits für eine subklinische und chronische Entzündungsreaktion in der Bindehaut sorgen (Baudouin et al., 1999). Die chirurgische Therapie des Glaukoms ist in den meisten Fällen ein weiterer Versuch, nach bereits langjähriger Vorbehandlung mit antiglaukomatösen Medikamenten, den IOD auf das individuelle Zieldruckniveau zu senken (Dietlein and Rosentreter, 2018a). Der Hauptgrund für die Unwirksamkeit der chirurgischen Glaukombehandlung ist unter anderem die postoperative Narbenbildung. Um diese zu verhindern, werden Drainagen und Implantate, sowie die intra- und postoperative Anwendung von Medikamenten verwendet (Khaw et al., 2001). Die TS ist im Vergleich zur TE ähnlich effizient in Bezug auf die IOD-Senkung, komplikationsärmer und benötigt weniger postoperative Interventionen (Dwivedi et al., 2021). Im Rahmen der TS werden grundsätzlich postoperativ Steroide und häufig auch Antimetabolite wie MMC verwendet. Diese Medikamente sind in der Modulation der Wundheilung sehr wirksam, führen aber auch zu Komplikationen. Daher wird seit einiger Zeit alternativ, im Rahmen von chirurgischen Glaukomoperationen, eine zusätzliche lokale Medikation von topischem CyA beschrieben. Lokal verabreichtes CyA wirkt selektiv auf T-Lymphozyten und hemmt die Synthese von IL-2, einem der wichtigsten Entzündungsmediatoren, wodurch eine Kaskade von Reaktionen, die zu einer übermäßigen Fibroblastenproliferation führt, gehemmt wird. Zudem zeichnet sich topisches CyA durch ein wesentlich geringeres Nebenwirkungsprofil aus (Germanova et al., 2017). Das Ziel der Arbeit ist die Überprüfung, ob die Verabreichung von topischen CyA die Wundmodulation der teils offenen Wunde nach tiefer Sklerektomie entscheidend beeinflussen und somit das Risiko auf eine mögliche unerwünschte Narbenbildung verhindern kann.

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie auf der Basis einer patientenbezogenen Datenerhebung. Insgesamt wurden Daten von 166 Augen von 131 Patienten erhoben. Diese Patienten wurden innerhalb eines Zeitraums von Januar 2013 bis Mai 2017 in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund einer fortgeschrittenen Glaukonerkrankung mittels TS operiert. Die Patientendaten wurden an der Quelle anonymisiert, sodass die erfassten und verarbeiteten Daten keiner Person zuzuordnen sind. Einzelfalldarstellungen erfolgen nicht. Ein Ethikvotum war daher nicht erforderlich. Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden damit eingehalten.

Die untersuchten Patienten litten ausschließlich am primär chronischen Offenwinkelglaukom (PCOWG) bei denen eine rein medikamentöse Behandlung nicht mehr ausreichend war oder nicht mehr vertragen wurde. Die entscheidenden Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren, dass die Patienten zum ersten Mal mittels einer TS, kombiniert mit Phakoemulsifikation oder als reine TS, operiert wurden und vorliegende postoperative Daten von 10-14 Monaten vorliegen, um eine ausreichende Verlaufsdauer gewährleisten zu können. Zudem wurden Patienten ohne eine präoperative Untersuchung, sowie Patienten mit vorangegangener Operation an der Konjunktiva nicht berücksichtigt. Präoperative Risikofaktoren für eine potenziell erhöhte Gefahr einer Narbenbildung im postoperativen Verlauf wurden nicht erhoben und spielten bei der Datenerhebung keine Rolle. Bei einigen Patienten wurden beide Augen operiert. Dabei wurde aber jedes operierte Auge einzeln als ein Eingriff erfasst.

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde das obengenannte Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die Vergleichsgruppe „TS Normal“ ist die Gruppe von Patienten, die keine CyA – Augentropfen im Laufe der Behandlung bekommen haben. Die Vergleichsgruppe „TS CyA“ hat im Laufe der Behandlung CyA erhalten.

2.1 Ausgewertete Glaukomparameter

Die zur Auswertung verwendeten Daten stammen aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Daten wurden aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem „IFA-Programm Version 8.0 (IFA-Systems AG, Frechen)“ ausgewertet.

Erfasst wurden Basisinformationen der eingeschlossenen Patienten wie das Geschlecht, das Alter, allgemeine und ophthalmologische Vorerkrankungen, allgemeine Dauermedikationen, allgemeine und/oder bereits stattgefunden ophthalmologische Operationen wurden zusammengetragen. Die weiteren erhobenen Parameter ergaben sich aus der Auswertung der prä- und postoperativen klinischen Untersuchungen. Folgende Parameter wurden im Rahmen der Gesamtuntersuchung erfasst:

- IOD
- Visus
- Gesichtsfeld/GF_MD
- Papillenexkavation mittels Heidelberger Retina Tomograph
- Anzahl der drucksenkenden Wirkstoffe
- Präoperative Glaukomoperationen
- Postoperative Komplikationen, insbesondere in Form von IOD-Anstieg und Sickerkissenabkapselungen bzw. -vernarbungen
- Revisionsoperationen und weitere drucksenkende Glaukomoperationen

Für die Auswertung wurden folgende Follow-UP-Zeitpunkte definiert:

- Präoperativ

- FU1: 1 Tag postoperativ
- FU2: 2 Tage postoperativ
- FU3: 20-40 Tage postoperativ
- FU4: 90-180 Tage postoperativ
- Last Follow-Up (FU5): 300-420 Tage postoperativ (10-14 Monate)

Präoperativ wurde stets die letzte Untersuchung vor dem chirurgischen Eingriff berücksichtigt. Postoperativ wurde immer die letzte Untersuchung innerhalb der jeweiligen Zeitintervalle von FU1 bis FU5 ausgewertet.

2.1.1 Applanatorische Druckmessung (IOD)

IOD-Messungen erfolgten zu jedem Untersuchungszeitpunkt applanatorisch, mittels Goldmann-Tonometer. Wurden präoperativ oder bei anderen Untersuchungszeitpunkten im Rahmen eines sogenannten Tagesdruckprofils mehrere Augeninnendruckwerte zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten erstellt, dann wurde der jeweilige Mittelwert aller Werte in die Statistik aufgenommen.

2.1.2 Visus

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt erfolgte bei allen Patienten eine Sehschärfenbestimmung, wobei Messungen sowohl mit, als auch ohne optische Korrekturen vorgenommen, wurden. Eine Messung ohne Korrektur wurde mit s.c. (Visus sine correctione) und eine Messung mit Korrektur mit c.c. (Visus cum correctione) gekennzeichnet. Der Visus wurde in Dezimalzahlen als Minimum seperable angegeben (logMar). Zusätzlich wurde ebenfalls erfasst, ob eine reine TS oder eine kombinierte TS mit Phakoemulsifikation durchgeführt wurde.

2.1.3 Gesichtsfelduntersuchung

Das Gesichtsfeld wurde mithilfe der statischen Perimetrie untersucht. Die mittlere Defekttiefe (MD) beschreibt die quantitative Auswertung des Gesichtsfeldes. Er wird in Dezibel erfasst und ausgewertet. Folgende zwei Geräte wurden für die Untersuchungen verwendet: „Humphrey Field Analyzer Model 750 i von Carl Zeiss Meditec“ und „Haag Streit Octopus 900 Eye Suite i8 2.2.0 Perimetrie v3.6.1“.

2.1.4 Heidelberger Retina Tomografie (HRT)

Mittels HRT wurden folgende Parameter erhoben: Papillenfläche, Randsaumvolumen und das lineare Cup-Disc-Ratio. Für die Untersuchungen wurde das Gerät „HRT II/3 ONH Acquisition Module 3.0.7.0 von Heidelberg Engineering Version 1.9.10.0,“ verwendet.

2.1.5 Ophthalmologische Medikation prä- und postoperativ

Es wurden bei allen Patienten und an allen Untersuchungszeitpunkten, die jeweils verabreichten medikamentösen Wirkstoffe, sowie die Dosierung und Anzahl der Tropfen erfasst. Es fand präoperativ keine Fließwechselphase statt.

Topisches CyA wurde in der TS CyA Gruppe mit einer Konzentration von 2% und in einer Öl-Emulsion vier mal täglich für einen Zeitraum von 10 Wochen postoperativ verabreicht.

2.1.6 Nachbehandlungen

Für beide Kontrollgruppen wurden postoperativ die notwendigen Nachbehandlungen, Revisionsoperationen und weitere drucksenkende Eingriffe erfasst und statistisch hinsichtlich des IOD verglichen. Es wurden Nachbehandlungen in Form

einer

Gonioskopie und weitere notwendige Glaukomoperationen in Form von TS-Revisionen, Trabekulektomie und Zyklophotkoagulation, aufgelistet.

2.1.7 Postoperative Komplikationen

Die erfassten postoperativen Komplikationen wurden bei den Nachkontrollen von FU1 bis FU5 aufgelistet und statistisch hinsichtlich des IOD miteinander verglichen.

2.1.8 Definition Erfolg

Als „Complete Success“ wurde ein IOD zum Zeitpunkt FU5 ≤ 15 mmHg ohne drucksenkende Medikamente, als „Qualified Success“ mit drucksenkenden Medikamenten definiert.

2.2 Methoden der statistischen Auswertung

Die in der IFA Programmversion 8.0 (IFA Systems AG, Frechen) vorhandenen digitalisierten Patientendaten wurden anhand der für diese Dissertation relevanten Variablen per Microsoft Excel (Version 2016) systematisiert und in eine für die weitere statistische Auswertung erforderliche Übersicht gebracht. Um die quantitativ erfassten Testergebnisse qualitativ miteinander vergleichen zu können und die Aussagekraft zu sichern, wurden der gesamten rechnerischen Operation Signifikanzwerte (p-Wert) unterlegt. War der p-Wert unter 0,05, galt er als signifikant und das Resultat wurde als aussagekräftig eingestuft. Bei der statistischen Datenerhebung wurden die Patientenzahlen und demographischen Daten als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms „R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing. Vienna, Austria“.

Folgende Testverfahren kamen dabei unter anderem zur Anwendung. Der Verlauf des IOD, die Anzahl der drucksenkenden Wirkstoffe, des Visus und der Gesichtsfeldparameter über den Beobachtungszeitraum wurden mittels des Wilcoxon-Rang Summentest ausgewertet. Vergleichend wurden die Parameter auf signifikante Unterschiede über den Beobachtungszeitraum mithilfe der Bonferroni-Methode korrigiert. Zudem wurden zur weiteren Homogenitäts- und Unabhängigkeitstestung der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, um die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu überprüfen. Ferner wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, um Stichproben zu untersuchen, unabhängig von der Größe des Stichprobenumfangs. Die grafische Darstellungsweise erfolgte mittels Boxplot unter Angabe des Medians, des 25% und 75% Perzentils, des 10% und 90% Perzentils, sowie die Ausreißer.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Es wurden insgesamt in beiden Gruppen 131 Patienten und 166 operierte Augen eingeschlossen. Davon entfallen 107 Patienten und 130 operierte Augen auf die Gruppe TS normal und 24 Patienten und 36 operierte Augen auf die Gruppe TS CyA. Das mittlere Alter liegt bei 72,1 Jahre (TS normal) und bei 70,0 Jahre (TS CyA). Von den untersuchten Patienten waren 58,77% weiblich und 41,23% männlich. Der präoperative Mittelwert für den IOD lag bei 17,26 mmHG \pm 4,52 (SD) für TS normal und bei 19,38 mmHG \pm 4,95 (SD) für TS CyA. Die Gruppe TS normal hatte 2,81 \pm 1,06 und TS CyA 3,08 \pm 1,05 drucksenkende Wirkstoffe präoperativ. Der MD-Wert für das Gesichtsfeld betrug im Schnitt -11,32 dB \pm 8,80 für TS normal und -7,94 dB \pm 7,89 für TS CyA. Präoperative Werte für den IOD als auch für den MD des Gesichtsfeldes waren signifikant unterschiedlich und stellen somit eine entscheidende Limitation für den definierten Zieldruck dar ($p < 0,05$). Alle anderen Werte sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 1: deskriptive Statistik

Es wurden folgende Variablen statistisch miteinander verglichen: Augen, Patientenzahl, Augenseite, Geschlecht, Alter, IOD, GFMD, Wirkstoffe vor OP und CD-Ratio.

	TS normal		TS CyA		P-Wert
	N	n (%); Med. (Q1/Q3) (Min bis Max)	N	n (%); Med. (Q1/Q3) (Min bis Max)	
Augen		130		36	
Patienten		107		24	
Augenseite					
rechts (%)		78 (60%)		20 (55,556%)	0,773*
links (%)		52 (40%)		16 (44,444%)	
Geschlecht					
weiblich (%)		63 (58,879%)		14 (58,333%)	1,000*
männlich (%)		44 (41,121%)		10 (41,667%)	
Alter (Jahre)	106	72,1 (64,1/76,2) (33,9 bis 85,8)	24	70,0 (63,8/73,2) (39,3 bis 81,5)	0,243‡
IOD	130	17,0 (14,0/20,0) (2,0 bis 34,0)	36	18,0 (16,0/22,2) (13,0 bis 35,0)	0,029‡
Wirkstoffe vor OP	130	3,0 (2,0/3,0) (0,0 bis 5,0)	36	3,0 (2,0/4,0) (1,0 bis 6,0)	0,327‡
GFMD	116	-11,2 (-16,6/-4,2) (-33,6 bis 7,5)	35	-4,1 (-10,8/-1,8) (-31,1 bis 0,1)	0,012‡
CD	105	0,9 (0,8/1,0) (0,3 bis 2,0)	28	0,9 (0,8/1,0) (0,5 bis 1,0)	0,854‡

* Chi-Quadrat Test

† Unabhängiger Mann-Whitney Test

3.2 Augeninnendruck (IOD)

Der durchschnittliche präoperative IOD-Wert in der TS CyA Kontrollgruppe ist mit 19.04 ± 4.77 mmHG höher als bei der TS normal Kontrollgruppe 17.26 ± 4.42 mmHG. Der generelle Unterschied zwischen beiden Kontrollgruppen ist signifikant (P-Wert=0,029). Allerdings ist die Entwicklung des IOD im postoperativen Verlauf bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

In beiden Gruppen sinkt der IOD am ersten Tag (FU1) postoperativ signifikant (P-Wert<0,001). In der Gruppe TS normal von 17.26 ± 4.52 (SD) mmHG auf 9.40 ± 6.05 (SD) mmHG und in der TS CyA Gruppe von 19.38 ± 4.95 (SD) mmHG auf 13.00 ± 8.43 (SD) mmHG. Ab FU3 steigt der IOD im Vergleich zu FU1 und FU2 wieder signifikant an ($p<0,001$) und liegt in der Gruppe TS normal bei 14.40 ± 4.63 (SD) mmHG und in der TS CyA Gruppe bei 16.87 ± 5.05 (SD) mmHG. Danach bleiben die Werte bis FU5 auf einem sehr ähnlichen Niveau, wie bei FU3 (siehe Tabelle 4). Verglichen mit den präoperativen IOD-Ausgangswerten nimmt der Augeninnendruck nach tiefer Sklerektomie in beiden Kontrollgruppen über dem gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen ähnlich signifikant ab. Prozentual liegt die IOD-Senkung in beiden Gruppen nach 10-14 Monaten (FU5) bei identischen 13 %.

Tabelle 2: Die prozentuale Änderung des IOD

Die prozentuale Änderung des Augeninnendruckes in mmHG bei den Folgeuntersuchungen FU1—FU5 im Vergleich zum präoperativen Wert.

Groups	N	Min	Max	Mean	SD	Median	Q25	Q75	P-Value*
FU1									
TS normal	111	-100	69	-43	37	-47	-100	-21	0,467
TS CyA	31	-100	61	-34	34	-33	-100	-13	
Total	142	-100	69	-41	36	-44	-100	-20	
FU2									
TS normal	100	-100	50	-49	36	-57	-100	-22	1,000
TS CyA	29	-100	25	-44	33	-40	-100	-32	
Total	129	-100	50	-48	35	-53	-100	-24	
FU3									
TS normal	91	-80	500	-8	62	-17	-80	0	1,000
TS CyA	28	-58	24	-11	25	-10	-58	13	
Total	119	-80	500	-9	55	-16	-80	6	
FU4									
TS normal	75	-59	220	-14	35	-19	-59	0	1,000
TS CyA	19	-50	45	-15	25	-18	-50	7	
Total	94	-59	220	-14	33	-18	-59	0	
FU5									
TS normal	130	-67	400	-13	48	-19	-67	0	1,000
TS CyA	36	-50	137	-13	30	-20	-50	0	
Total	166	-67	400	-13	45	-19	-67	0	

* Mann-Whitney test. Korrigiert um 5 Vergleiche mit Bonferroni-Methode

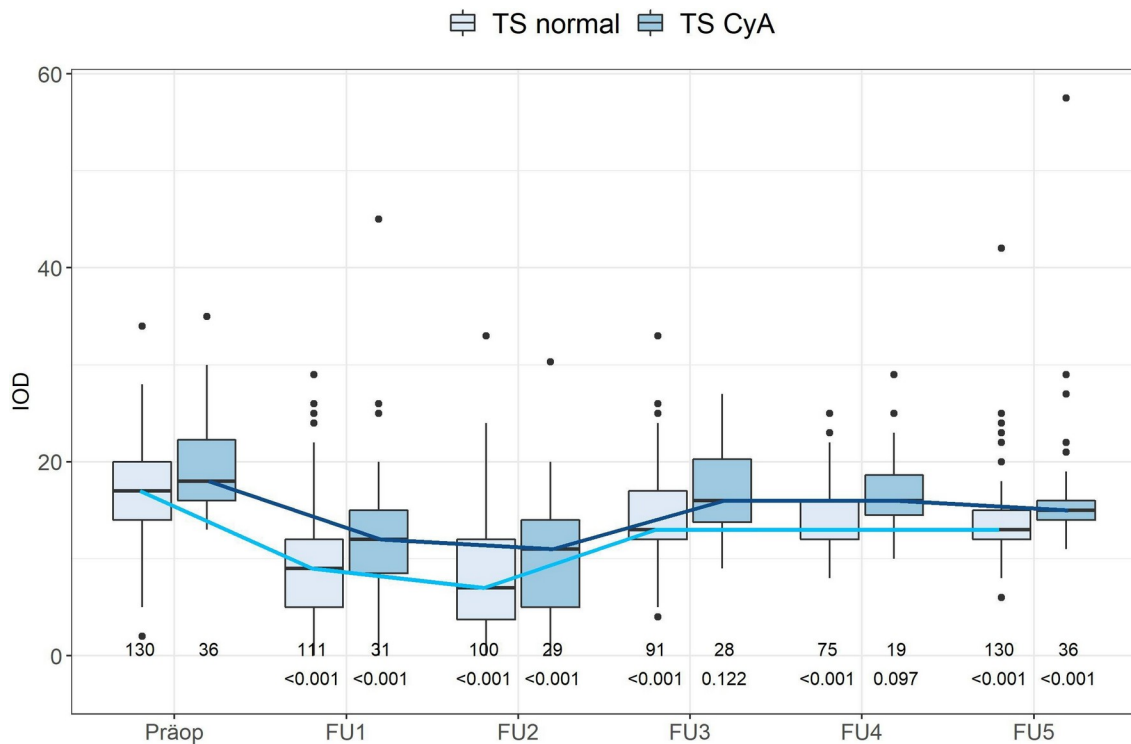


Abbildung 1: IOD in beiden Kontrollgruppen

Die Grafik zeigt die Entwicklung des IOD in beiden Kontrollgruppen. Auf der x—Achse sind chronologisch die Zeitpunkte der Erfassung von präoperativen Werten, der ersten bis fünften Folgeuntersuchung aufgetragen. Auf der y—Achse ist der Wert des IOD in mmHG erfasst. Es sind absolute Extremwerte (min/max; schwarze Punkte), größte und kleinste „Nichtausreißer“-Werte (Ende der vertikalen schwarzen Linie), Q25 und Q75 – Werte (obere und untere Boxbegrenzung) und der Median (durchgezogene horizontale Linie in zwei verschiedenen Farben für die jeweiligen Kontrollgruppen) zu erkennen. Es sind im Vergleich zu beiden präoperativen IOD—Werten in beiden Kontrollgruppen niedrigere durchschnittliche IOD-Werte bei jeder Nachuntersuchung zu erkennen.

3.3 Drucksenkende Wirkstoffe

Die Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe war im Vergleich der beiden Kontrollgruppen untereinander nicht signifikant (P-Wert = 0,327) unterschiedlich. In der TS normal Gruppe lag der präoperative Mittelwert bei 2.81 ± 1.06 (SD) und war nach 10-14 Monaten (FU5) bei durchschnittlich 1.13 ± 1.54 (SD). In der TS CyA Gruppe lag der präoperative Mittelwert bei 3.08 ± 1.05 (SD) und war nach FU5 bei durchschnittlich 1.14 ± 1.27 (SD). In allen postoperativen Untersuchungen war die Anzahl der Wirkstoffe signifikant kleiner als präoperativ (P-Wert <0,001).

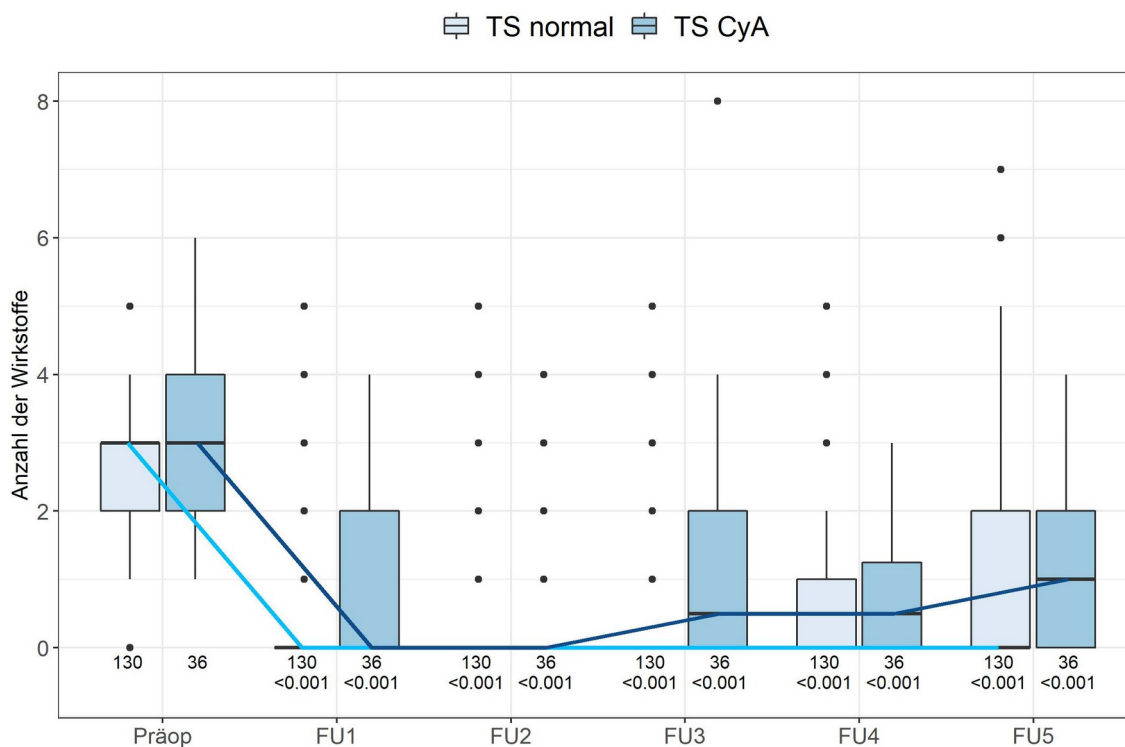


Abbildung 2: Entwicklung der drucksenkenden Wirkstoffe

Die Grafik zeigt die Entwicklung der eingenommenen Wirkstoffe. Auf der x—Achse ist die chronologische zeitliche Entwicklung von prä-OP bis FU5 dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe aufgetragen. Es ist eine, im Vergleich zu den präoperativen Werten, signifikante Reduktion der Anzahl der Wirkstoffe zu beobachten.

In Tabelle 6 sind die Erfolgsraten basierend auf den IOD und die Anzahl der Wirkstoffe dargestellt. Ein CS wurde in der Gruppe TS normal bei 45 Augen (34,62%) und in der TS CyA Gruppe bei 10 Augen (27,78%) erreicht. Der Vergleich beider Gruppen ergab für den CS keinen signifikanten Unterschied (P-Wert=0,549). Ein QS erreichten in der TS normal Gruppe 36 Augen (27,69%) und 4 Augen (11,11%) in der TS CyA Gruppe. Der QS ist in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (P-Wert=0,047).

Zusätzlich wurden prozentuale Drucksenkungen >20% mit bzw. ohne Therapie ermittelt und miteinander verglichen. Dabei erreichten 33 Augen (25,38%) in der TS normal Gruppe diesen Wert und 7 Augen (19,44%) in der TS CyA Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant unterschiedlich (P-Wert=0,517). Eine >20%ige Drucksenkung mit Therapie erreichten 22 Augen (16,92%) in der TS normal Gruppe und 7 Augen (19,44%) in der TS CyA Gruppe.

Tabelle 3: Die Erfolgsrate der beiden Gruppen

Die Tabelle zeigt die Erfolgsrate der beiden Kontrollgruppen. Es wurde einerseits analysiert, bei wie vielen Patienten eine 20% Drucksenkung nach FU5 ohne zusätzliche Wirkstoffe und mit zusätzlichen Wirkstoffen erreicht worden ist. Zusätzlich wurde außerdem analysiert, bei wie vielen der definierte Erfolgsdruck von <15mmHG, erreicht worden ist; hier auch mit und ohne zusätzliche Wirkstoffe.

	TS normal	TS CyA	P-Wert
Mehr als 20% Drucksenkung ohne Therapie			
FU1	77/112 (68,75%)	17/32 (53,12%)	0,140
FU2	74/100 (74,00%)	19/29 (65,52%)	0,481
FU3	30/92 (32,61%)	3/31 (9,68%)	0,018
FU4	24/77 (31,17%)	2/20 (10,00%)	0,087
FU5	33/130 (25,38%)	7/36 (19,44%)	0,517
Mehr als 20% Drucksenkung mit Therapie			
FU1	7/112 (6,25%)	3/32 (9,38%)	0,693
FU2	1/100 (1,00%)	4/29 (13,79%)	0,009
FU3	8/92 (8,70%)	4/31 (12,90%)	0,495
FU4	9/77 (11,69%)	5/20 (25,00%)	0,156
FU5	22/130 (16,92%)	7/36 (19,44%)	0,804
IOD unter 15mmHg ohne Therapie			
FU1	83/112 (74,11%)	17/32 (53,12%)	0,030
FU2	83/100 (83,00%)	18/29 (62,07%)	0,022
FU3	44/92 (47,83%)	4/31 (12,90%)	<0,001
FU4	32/77 (41,56%)	3/20 (15,00%)	0,036
FU5	45/130 (34,62%)	10/36 (27,78%)	0,549
IOD unter 15mmHg mit Therapie			
FU1	10/112 (8,93%)	4/32 (12,50%)	0,513
FU2	3/100 (3,00%)	4/29 (13,79%)	0,045
FU3	12/92 (13,04%)	4/31 (12,90%)	1,000
FU4	12/77 (15,58%)	1/20 (5,00%)	0,292
FU5	36/130 (27,69%)	4/36 (11,11%)	0,047

3.4 Visus

Die Messwerte für die Sehstärke (Visus) lagen präoperativ in der Gruppe TS normal bei $0,66 \text{ logMar} \pm 0,31 \text{ (SD)}$ und in der Gruppe TS CyA bei $0,71 \text{ logMar} \pm 0,25 \text{ logMar (SD)}$. In beiden Gruppen zeigte sich ein nahezu identischer Verlauf. Dabei sind die Werte bis FU2 signifikant gesunken ($p < 0,05$) und haben sich dann ab FU3 bis hin zu FU5 auf ein konstantes Niveau stabilisiert (siehe Abb 3). Folglich ergibt sich für die Sehstärke kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen nach FU5, im Vergleich zu den präoperativen Werten ($p\text{-Wert} > 0,05$).

Im Rahmen der Visusauswertung wurde ebenfalls untersucht, bei wie vielen Patienten eine Phakoemulsifikation zusätzlich zur TS durchgeführt wurde. In der TS normal Gruppe hatten 60 Patienten (46,15 %) eine zusätzliche Phakoemulsifikation und in der TS CyA 14 Patienten (38,88%). Eine Unterteilung des Visus für eine TS und TS in Kombination mit Phakoemulsifikation wurde nicht durchgeführt.

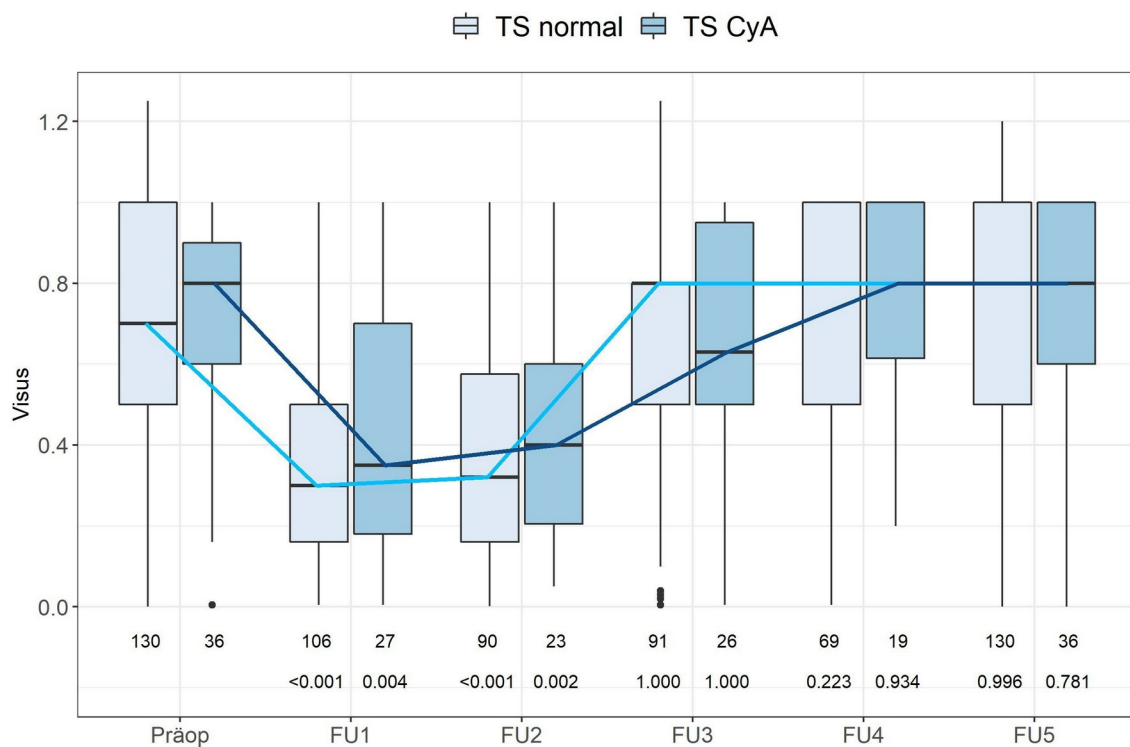


Abbildung 3: Die Entwicklung der Visuswerte

Die Grafik zeigt die Entwicklung der Visuswerte (in logMar) anhand eines BoxPlot-Diagramms. Auf der x-Achse ist die chronologische zeitliche Entwicklung von prä-OP bis FU5 dargestellt. Auf der y-Achse sind die Messwerte für den Visus aufgetragen. Es sind im Vergleich zu den präoperativen Werten keine signifikanten Änderungen des Visus nach FU5 zu beobachten.

3.5 Gesichtsfeld

Die Gesichtsfelduntersuchung zeigte präoperativ eine MD von $-11,32 \pm 8,80$ (TS normal) und $-7,49 \pm 7,89$ (TS CyA). Zur FU5 zeigten die Gesichtsfelduntersuchungen eine MD von $-9,46 \pm 7,96$ (TS normal) und $-6,66 \pm 8,06$ (TS CyA). In beiden Gruppen zeigte sich für beide Untersuchungen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

3.6 Postoperative Komplikationen

In der Kontrollgruppe TS normal trat bei 10 von 130 Augen (9,3%) und in der Gruppe TS CyA bei 3 von 36 Augen (12,5%) ein Hyphäma auf. In beiden Gruppen trat jeweils eine Aderhautamotio (TS normal 0,9%; TS CyA 4,2%) auf. Eine Endophthalmitis kam in beiden Gruppen nicht vor. Eine persistierende Hypotonie trat einmal in der Gruppe TS normal (0,9%) und kein Mal in TS CyA (0%) auf. Eine

persistierende Hypertonie trat bei 8 von 130 Augen in TS normal (7,5%) und bei 5 von 36 Augen in TS CyA (20,8%) auf.

Insgesamt gab es bei den postoperativen Komplikationen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

3.7 Goniopunktion und weitere drucksenkende Eingriffe

In der TS CyA Gruppe hatten 18 von 24 Patienten (75%) und in der TS normal Gruppe 57 von 106 Patienten (53,8%) eine Goniopunktion. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,095$).

In der TS CyA Gruppe benötigten im postoperativen Verlauf 2 Augen eine TS Revision (5,41%), weitere 4 Augen benötigten eine CPC (10,81%). In der TS normal Gruppe benötigte ein Auge eine TS-Revision (0,77%) und 3 Augen eine CPC (2,31%). Der Unterschied ist statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,027$).

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht erstmals den Einfluss topischer CyA AT auf den postoperativen Verlauf nach primärer TS, bei Patienten mit einem PCOWG. Im Rahmen der postoperativen Nachsorge ist bei der TS ähnlich wie bei der TE die Aufrechterhaltung des subkonjunktivalen Sickerkissens für den Operationserfolg wichtig, um die neu geschaffenen Abflusswege aufrechtzuerhalten und damit eine langfristige IOD-Senkung zu gewährleisten (Ang et al., 2010, Anand and Bong, 2015, Mendrinós et al., 2008, Kazakova et al., 2002).

So wie in allen glaukomchirurgischen Operationen kann es nach einer TS zu einem unerwünschten IOD-Anstieg kommen, oft bedingt durch die frühzeitige Vernarbung im Bereich des Sickerkissens oder des geschaffenen Skleradeckels (Guedes et al., 2011, Roy and Mermoud, 2006). *Guedes et al.* untersuchten in ihrer Studie die möglichen Risikofaktoren einer TS und kamen zu dem Ergebnis, dass insbesondere ein fehlender Einsatz von Antimetaboliten, wie MMC und ein hoher präoperativer IOD ausschlaggebende Faktoren für das Scheitern einer TS sein können (Guedes et al., 2011, Klink et al., 2012).

In unserer Studienpopulation wurden alle durchgeführten TS ohne die intraoperative Anwendung von Antimetaboliten durchgeführt. Die Ausgangsdrucklage war in beiden Gruppen im Vergleich zur Literatur niedrig. In TS CyA lag der präoperative IOD bei $19,38 \pm 4,95$ mmHG und war statistisch signifikant höher im Vergleich zu TS normal ($17,26 \pm 4,52$ mmHG). In beiden Gruppen konnten signifikante Drucksenkungen beobachtet werden. Dabei sind die Änderungen zwischen den Gruppen und die Drucksenkung im gesamten postoperativen Verlauf in beiden Gruppen ähnlich (jeweils 13% nach FU5) und nicht signifikant unterschiedlich. Einige Studien über TS mit einer ähnlichen Nachbeobachtungszeit (12-16 Monate) hatten mit IOD-Ausgangswerten von ca. 22-34 mmHG weitaus andere Voraussetzungen, die dennoch ähnliche absolute Werte (ca. 14-17 mmHG), wie in unserer Studie erreicht haben (Mousa, 2007, Devloo et al., 2005, El Sayyad et al., 2000). Die niedrigen präoperativen Ausgangswerte sind ein möglicher Indikator dafür, dass die untersuchten Patienten aufgrund von Augentropfenunverträglichkeiten, weiterer Progression

der Glaukomerkrankung trotz niedriger Drucklage oder mangelnder Adhärenz einen chirurgischen Eingriff benötigten. Zahlreiche Patienten, die unter

einer Glaukomerkrankung leiden, sind über viele Jahre auf die lokal applizierten Augentropfen angewiesen. Für den Therapieerfolg ist eine gute Adhärenz seitens der Patienten notwendig. Oft werden medikamentöse Therapien nicht eingehalten oder die Wirkung reicht nicht mehr aus, um die Progression der Erkrankung einzu- dämmen (Friedman et al., 2008, Kholdebarin et al., 2008, Vogel et al., 2002). Neben der geringeren Wirkung nach langer Anwendung sind häufiger auch die Nebenwir- kungen und allergische Reaktionen unerwünschte Faktoren in der medikamentösen Glaukomtherapie (Jünemann et al., 2013). Der langfristige Gebrauch von topisch drucksenkenden Medikamenten kann erhebliche Nebenwirkungen und Nachteile mit sich bringen (Baudouin et al., 2010). Insbesondere treten dadurch Veränderun- gen an der Bindehaut und ein erhöhtes Aufkommen von zellulären entzündlichen Reaktionen auf (Baudouin et al., 2010). Ein Faktor spielt dabei das Konservierungs- mittel BAK. Zahlreiche Studien untersuchten die Effekte von BAK in Bezug auf die Bindehaut und die inflammatorischen Zelleigenschaften. Dabei stellte sich her- aus, dass BAK als Verursacher von Entzündungszeichen identifiziert werden konnte (Baudouin et al., 1994, Baudouin et al., 1999, Baudouin et al., 2002). Auf zellulärer Ebene manifestieren sich chronische subklinische Entzündungszeichen durch das vermehrte Auftreten von Lymphozyten, Fibroblasten und Makrophagen. In der normalen Wundheilung, speziell ab der Proliferationsphase (beginnt ca. ab dem 2-3. Tag postoperativ), entstehen durch Fibroblasten sogenannte Myo- fibroblasten, die für einen regelrechten Wundverschluss verantwortlich sind (Klink et al., 2006a). Diese Umwandlung wird durch spezifische Wachstumsfaktoren (TGF- β) stimuliert. In experimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sowohl bei Glaukom-Patienten im Kammerwasser, als auch in deren Bindehaut eine hohe Konzentration an TGF- β und somit ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Fibrosierung vorliegt (Cordeiro, 2003, Picht et al., 2001b, Van Bergen et al., 2014). Daher ist es erwünscht die Anzahl der Augentropfen im Rahmen der Glaukom The- rapie zu reduzieren, um das Risiko für eine unerwünschte beschleunigte Wundhei- lung nach chirurgischen Glaukom Operationen und die damit einhergehende früh- zeitige Fibrosierung und Vernarbung zu minimieren (Broadway and Chang, 2001, Thieme and van der Velden, 2012, Klink et al., 2012). Im Idealfall sollte die Wund- modulation im Rahmen der chirurgischen Glaukomeingriffe bereits präoperativ be- ginnen, um die Anzahl an Entzündungsmediatoren in der Bindehaut zu reduzieren oder gar komplett zu

unterbinden (Holló, 2017, Scharinger et al., 2021). Die Gabe von konservierungsmittelfreien Steroiden und dazu ein Absetzen der lokalen

Medikationen einige Wochen vor der OP, kann die subklinischen Entzündungen in der Bindehaut entscheidend reduzieren (Broadway et al., 1995, Broadway et al., 1996, Holló, 2017, Scharinger et al., 2021). In einer tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass topisches CyA (0,05%ige Lösung) sich positiv auf Augen auswirken kann, die bereits durch BAK subklinische Entzündungen aufweisen (Faria et al., 2019). Bei langfristigem Gebrauch von Antiglaukomatosa, die BAK enthalten, entstehen sogenannte Komorbiditäten in Form von entzündlichen Augenerkrankungen („Ocular surface disease“, kurz OSD) (Baudouin et al., 2021). *Saini et al* konnten diese Erkenntnisse anhand einer Studie, in der Patienten mit einem PCOWG über 6 Monate 0,05% CyA bekommen haben, bestätigen. Sie schlussfolgerten, dass sich topisches CyA positiv auf jegliche Entzündungen der Augeneroberfläche auswirkt (Saini et al., 2015). Als Grund werden eine Reduktion an Entzündungsmediatoren, ein Anstieg von Becherzellen in der Bindehaut und eine Verbesserung der Funktion der Meibom-Drüsen durch topisches CyA beschrieben (Perry and Donnenfeld, 2004). Sowohl in TS CyA, als auch in TS normal konnte eine signifikante Reduktion der lokal applizierten antiglaukomatösen Augentropfen im gesamten postoperativen Verlauf nachgewiesen werden. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse decken sich mit denen aus der Literatur mit einer ähnlichen durchschnittlichen Beobachtungszeit von 12-28 Monaten (Khairy et al., 2006, Devloo et al., 2005, El Sayyad et al., 2000).

In der Literatur werden CS und QS als Maßstab für den Erfolg definiert, um Studien leichter miteinander vergleichen zu können (Heuer et al., 2009). Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist nicht geradlinig, da die veröffentlichten Studien in Bezug auf Erfolgskriterien, Studiendesign, Studienpopulation, Operationstechnik und postoperatives Management sehr heterogen sind (Suominen et al., 2010). In vielen unterschiedlichen TS-Studien mit ähnlicher Nachbeobachtungszeit liegt der CS und QS meist bei <21mmHG oder <18mmHG mit bzw. ohne Therapie (Ravinet et al., 2004, Mousa, 2007, Devloo et al., 2005, El Sayyad et al., 2000). Die zitierten Studien hatten im Vergleich zu unserer Studie höhere IOD-Ausgangsdrucklagen und erreichten auch deswegen höhere prozentuale Drucksenkungen (CS-Werte von 41-79 %). Die Erfolgskriterien unserer Studie (<15mmHG ohne Therapie) lassen sich

schwerer erreichen. Resultierend daraus konnte ein CS bei ca. 28% (TS CyA) und 35% (TS normal) der Patienten erreicht werden. In

Bezug auf die Richtlinien der „European Glaucoma Society“ (u.a. > 20% Drucksenkung ohne medikamentöse Behandlung) erreichten in unserer Studie ca. 25% (TS normal) und ca. 19% (TS CyA) diesen definierten Zieldruck (Society, 2008). Auch in Bezug auf die Erfolgsraten ist der Unterschied zwischen den Gruppen am Ende der Nachbeobachtungszeit nicht signifikant unterschiedlich.

Eine Visusminderung im frühen postoperativen Verlauf tritt zumeist infolge einer okulären Hypotonie oder eines passageren Astigmatismus auf und nähert sich nach TS nach einigen Wochen wieder den präoperativen Werten an (Mermoud et al., 1999, Schwenn et al., 2001, Ravinet et al., 2002, Sanchez et al., 1996, Shaarawy et al., 2004). Dies bestätigt unsere Ergebnisse, in denen sich der Visus in beiden Gruppen ab dem ersten postoperativen Monat bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit auf das präoperative Niveau entwickelt hat. Ein wichtiger Aspekt in der Glaukomtherapie stellt die Interpretation des Gesichtsfeldes dar. Es drückt unter anderem den Schädigungsgrad der Erkrankung aus und ist ein maßgeblicher Indikator für die Progression des Glaukoms. Das Ziel der drucksenkenden Therapie sollte dementsprechend immer eine Erhaltung des Gesichtsfeldes mit einer konstant gleichen mittleren Defekttiefe darstellen. Die Aussagekraft der Gesichtsfelduntersuchungen ist für die Definition des Operationserfolges im Rahmen des individuellen Zieldruckkonzeptes von entscheidender Bedeutung (Grehn, 2008, Gesser et al., 2014). In der vorliegenden Studie zeigt sich das Gesichtsfeld über den gesamten Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen stabil und ist vergleichbar mit den Erkenntnissen der Literatur (Gesser and Klemm, 2014, Guedes and Guedes, 2005).

Bissig et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass die TS nicht nur eine erfolgreiche Operationsmethode aufgrund der signifikanten IOD-Senkung, sondern auch gleichzeitig ein niedriges Komplikationsprofil darstellt (Bissig et al., 2008). Bezüglich der postoperativen Komplikationen traten in der vorgelegten Studie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf und sind somit vergleichbar mit der Literatur (Yamin and Quentin, 2002, Roy and Mermoud, 2006, Guedes et al., 2011, Ambresin et al., 2002, Khairy et al., 2006). Einzig auffällig ist die höhere, jedoch nicht statistisch signifikante Rate an persistierenden Hypertonien in TS CyA.

Im Rahmen der postoperativen Folgebehandlungen ist die GP nach einer TS eine

weit verbreitete Methode, um den Erfolg einer TS zu gewährleisten. Die Rate

schwankt je nach Autor und Studie von etwa 25% bis hin zu über 80 % (Bissig et al., 2008, Lachkar et al., 2004, Suominen et al., 2010, Gesser and Klemm, 2014, Wiermann et al., 2007). Auf Basis der Literatur und den Richtlinien der *World Glaucoma Association* wird die GP auch in der vorliegenden Studie als ein Teil der Behandlung nach TS interpretiert (Gesser and Klemm, 2014, Heuer et al., 2009). Auch wenn die GP als ein Teil der Behandlung der TS definiert ist und sie erforderliche signifikante IOD-Senkungen erreicht, sind in der Literatur operierte Augen mit höheren GP-Raten mit einem höherem Risiko für das Scheitern einer TS versehen, als solche ohne eine GP (Rabiolo et al., 2020, Rabiolo et al., 2021). Insgesamt hatten 75% der TS CyA Patienten eine GP und 54% der TS normal Patienten. Der Unterschied ist nicht signifikant unterschiedlich und die Raten decken sich mit denen aus der Literatur. In der Gruppe TS CyA (ca. 16%) wurden zudem signifikant mehr drucksenkende Operationen im postoperativen Verlauf durchgeführt, als in TS normal (ca. 4%). Im Vergleich zu einer Studie mit einer ähnlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten, decken sich die Rate von 15% mit der Rate von TS CyA (Mousa, 2007).

Im Rahmen der intraoperativen und postoperativen Wundmodulation werden neben den klassischen Kortikosteroiden, auch Antimetabolite wie MMC und 5-FU für eine Aufrechterhaltung des Sickerkissens und die Unterdrückung der Wundheilung verwendet (Klink et al., 2012, Liu et al., 2008). In der Literatur sind die Maßnahmen hinlänglich untersucht worden und insbesondere der Effekt von MMC konnte sich als positiv herausstellen. Kozobolis et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von MMC als Adjuvans im Rahmen der TS und konnten zeigen, dass in der Gruppe mit MMC eine signifikant stärkere IOD-Senkung erzielt wurde, als in der Vergleichsgruppe ohne den Einsatz von MMC (Kozobolis et al., 2002). Unter der Anwendung von MMC werden signifikant bessere Erfolgsraten (CS, IOD < 18mmHG ohne zusätzliche Medikation) von bis zu 80% nach einem Jahr und 48- 76% nach 3 Jahren erreicht (Choudhary and Wishart, 2007, Anand et al., 2011, Ollikainen et al., 2011, Anand and Atherley, 2005). Trotz der hohen Wirksamkeit und der Erfolgsraten belegen Studien, dass eine risikoärmere immunomodulierende Therapiealternative oder -ergänzung für die postoperative Nachsorge nach chirurgischen Glaukomeingriffen wünschenswert wäre, da die genannten Medikamente gravierende Nebenwirkungen von unerwünschten Hypotonien bis hin zu Endophthalmitis

hervorrufen können (Lockwood et al., 2013, Rüfer and Uthoff, 2013,

Birnbaum et al., 2007). Daher wird unter anderem seit den späten 1990er Jahren versucht, topische CyA AT in verschiedenen Konzentrationen bei der chirurgischen Glaukombehandlung einzusetzen, mit dem Ziel, eine ähnlich gute immunmodulierende, zellproliferative und entzündungshemmende Wirkung, aber ohne das komplexe Nebenwirkungsprofil der obengenannten Medikamente zu erreichen.

Turcali et. al untersuchten in einer randomisierten klinischen Studie den Effekt von topischen CyA nach TE bei 12 Patienten. Als Vergleich diente eine Gruppe von 12 Patienten, die sich ebenfalls einer TE unterzogen, aber kein CyA bekommen haben. In der Gruppe der Patienten, die CyA bekommen haben, wurden im Vergleich zu der anderen Gruppe ein signifikant niedrigerer postoperativer IOD festgestellt. Zudem waren weniger drucksenkende Augentropfen nötig. Hinzu wurde eine Probe entnommen und mikroskopisch untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass in der Operationsregion in welcher CyA eingesetzt wurde, die Fibroblastenaktivität deutlich niedriger war als in der Vergleichsgruppe ohne CyA. Diese Erkenntnisse führten zu dem Resultat, dass CyA eine sichere und wirksame Alternative in der postoperativen Wundmodulation darstellen kann (Turacli et al., 1996). Weitere tierexperimentelle Studien untermauerten die positiven Aspekte von topischen CyA AT im Rahmen der Glaukomchirurgie. *Park et. al* veröffentlichten im selben Jahr eine Studie an weißen Albino-Ratten, um die Wirksamkeit der CyA Wirkung auf die Funktion des Sickerkissens und die Fibroblastenproliferation nach TE mit Drainageimplantation zu bestimmen. Dabei wurden die Tiere in 2 Gruppen unterteilt, in der einen Gruppe A 12 (ohne CyA) und in der Gruppe B 11 Augen (mit CyA). Die Augen der Gruppe B bekamen postoperativ zwei Wochen lang zweimal täglich eine 2%ige CyA-Emulsion in das Auge injiziert. Beide Gruppen wurden daraufhin im postoperativen Verlauf jeweils nach 1, 2, 4 und 8 Wochen untersucht. Gruppe B hatte dabei im Vergleich zu Gruppe A zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant ($p < 0,05$) niedrigere IOD-Werte. Zudem wurde auch der Abflusswiderstand in den Drainage-Implantaten untersucht und hier zeigte sich ebenfalls ein signifikant niedrigerer Widerstand in Gruppe B. Nach 8 Wochen wurden die Ratten examiniert und die operierten Augen mikroskopisch nach der Fibroblastendichte untersucht. Hier war der Unterschied nicht signifikant. (Park et al., 1996). Eine weitere tierexperimentelle Studie von

Nuzzi et al. untersuchte die postoperative Gabe von CyA AT nach TE bei Albino-Ratten. Dabei wurden 8 Ratten jeweils an beiden Augen mittels TE operiert. Direkt postoperativ wurden in das jeweilige rechte Auge eine 2%ige

CyA-Emulsion injiziert und das linke Auge diente als Vergleichskontrolle. Nach 40 Tagen Beobachtungszeit wurden die Tiere examiniert und die Augen wurden klinisch und histologisch untersucht. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren in der CyA Gruppe der postoperative IOD im Vergleich zur Kontrollgruppe konstant niedrig. Das Sickerkissen in der Kontrollgruppe war abgeflacht und vernarbt, dagegen war es in der CyA Gruppe permanent und leicht ausgestülpt. Die Zellstruktur in der Bindehaut war in der CyA Gruppe ebenfalls im Vergleich verändert und wies in der Region des Sickerkissens einen Rückgang an Fibroblasten, eine diffuse Kollagenstruktur und nekrotische Zellen auf. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die postoperative Gabe von CyA AT eine gute Alternative in der Wundmodulation nach glaukomchirurgischen Eingriffen darstellen kann (Nuzzi et al., 1998a). Auch die Forscher um *Lattanzio et al.* führten aufgrund des nützlichen pharmakologischen Profils von topisch verabreichtem CyA und vielversprechender vorläufiger Ergebnisse aus den oben zitierten Studien eine Studie an weißen Ratten durch, in denen 2 verschiedene Experimente durchgeführt wurden. In dem ersten Experiment wurden 24 Ratten in 3 Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurde intraoperativ 0,1 ml (50mg/ml) CyA AT im Rahmen einer TE mit Drainageröhrchen subkonjunktival während der Operation injiziert, in der zweiten Gruppe als Vergleich 0,1 ml (0,4mg/ml) MMC und in die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe und bekam kein Adjuvans. In dem anderen Experiment wurden 12 Ratten in 2 Gruppen (A und B) unterteilt, die wiederum nochmal jeweils in 2 Gruppen (A1, A2, B1, B2) unterteilt wurden. Dabei bekamen die operierten Augen in Gruppe A intraoperativ MMC und im postoperativen Verlauf topische CyA AT in 2%iger Emulsion 2-mal täglich für 28 Tage (A1). Als Vergleich bekam die Gruppe A2 eine Ölemulsion ohne CyA AT. Die Gruppe B bekam intraoperativ kein MMC und wurde ebenfalls in 2 Untergruppen aufgeteilt, in der eine Gruppe (B1) ebenfalls im postoperativen Verlauf 2%ige CyA AT für 28 Tage bekommen hat. Die Gruppe B2 bekam ebenfalls eine Ölemulsion ohne CyA AT. Die IOD-Ausgangswerte aller Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich. Nach 28 Tagen war der IOD, in der Gruppe die intraoperativ MMC bekam, signifikant niedriger als in den anderen Gruppen, die CyA AT oder kein Adjuvans bekamen. Zudem wurden auch die Sickerkissen im Verlauf der 28 Tage befundet und auch dort hielt das Sickerkissen in der MMC behandelten Gruppe mit ca. 27 Tagen im Vergleich zu den anderen Gruppen (ca. 12-19 Tage) deutlich länger aufrecht. Resultierend aus

der Studie konnten keine positiven Effekte von CyA in Bezug auf die postoperative IOD-Reduktion und die

Aufrechterhaltung des Sickerkissens beobachtet werden. Ferner wurden sogar die positiven Effekte von MMC durch CyA aufgehoben. Die Autoren gehen davon aus, dass CyA eher die Fibroblastenaktivität stimuliert, als dass es immunmodulierend wirkt, in dem es durch die Hemmung der T-Zellaktivität spät im Wundheilungsprozess die natürliche Apoptose von Fibroblasten hemmt und somit eine zusätzliche Proliferation von Fibroblasten begünstigt. Resultierend daraus begünstigt CyA eher eine Fibrosierung und damit eine unerwünschte Vernarbung, als dass es das geschaffene Sickerkissen vor einer überschießenden Wundheilung bewahrt. Eine mögliche Indikation wäre laut ihren Erkenntnissen bei Überfiltration oder Ruptur des Sickerkissens, um die Wundheilung zu fördern (Lattanzio Jr et al., 2005). Auf Basis der Erkenntnisse der oben zitierten Studien von *Turacli et al* wurde in einer randomisierten klinischen Studie der Effekt von topischem CyA (0,5%ige Emulsion) einerseits auf die Sickerkissenmorphologie, den IOD und die definierten Erfolgsraten und andererseits auf Entzündungen und Irritationen der Augenoberfläche nach TE untersucht. Dabei wurden 39 Patienten in 2 Gruppen unterteilt, wovon 19 Patienten postoperativ einmal täglich für 6 Monate CyA getropft bekamen und 20 Patienten als Vergleichsgruppe künstliche Tränenersatztropfen verabreicht bekommen haben. Es stellten sich in Bezug auf die Sickerkissenmorphologie, die IOD-Senkung und die Erfolgsraten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen dar. Sie schlussfolgerten diese Erkenntnisse auf die zu niedrig gewählte Konzentration und die unzureichende Penetration des Medikamentes durch die Hornhaut und die Bindehaut. Positiv konnten aber über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Reduktion von postoperativen oberflächlichen Entzündungsanzeichen bei Patienten, die bereits präoperativ solche subklinischen Entzündungsanzeichen aufwiesen, beobachtet werden (Fakhraie et al., 2009). In Anbetracht der Literatur sind die Daten und Erkenntnisse der topischen Anwendung von CyA im Rahmen der postoperativen Wundmodulation nach chirurgischen Glaukomeingriffen widersprüchlich. Topisches CyA hat bedingt durch sein hohes Molekulargewicht, eine geringe Penetration in die Bindehaut und seinen hydrophoben Charakter eine niedrige Bioverfügbarkeit. Dieses führt dazu, dass CyA oft in ölhaltigen Emulsionen und mit Konservierungsmittel angereichert wird, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Allerdings müssen auch diese Zusammensetzungen in einer hohen Frequenz getropft werden, um die Konzentration aufrecht zu erhalten (Ran et al., 2001,

Gan et al., 2009). Um eine effektivere Wund- modulation zu gewährleisten, wurden in den letzten Jahren Transportsysteme

entwickelt und in tierexperimentiellen Studien untersucht. Ziel war es, ein anhaltendes Konzentrationslevel von Wirkstoffen im Operationsgebiet zu gewährleisten und somit die frühzeitige Narbenbildung des Sickerkissens zu unterdrücken (Dai et al., 2016, Sun et al., 2017, Dai et al., 2019). In der tierexperimentellen Studie von *Dai et al* wurden in 9 weißen Albinoratten in beide Augen postoperativ Glaukom- drainageimplantate eingesetzt, in die jeweils ein spezielles Gel, ein Schwamm mit CyA und als Vergleich eines ohne CyA zugesetzt wurde. Diese dienten als Transportvehikel von CyA, um eine konstant hohe Konzentration im Bereich des Sickerkissens zu ermöglichen. Postoperativ wurden der IOD und die Sickerkissenmorphologie untersucht. In der Gruppe mit dem eingesetzten Schwamm kam es zu einer signifikant stärkeren IOD-Senkung im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. In der Gruppe mit dem Gel konnte histologisch eine signifikant bessere Sickerkissenmorphologie festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass CyA in Form dieser neuen Zusammensetzungen sich positiv auf die postoperative Sickerkissenmorphologie und den IOD auswirken kann (Dai et al., 2019). Ähnliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen konnten in einer vergleichbaren tierexperimentellen Studie gezogen werden (Sun et al., 2017). Sie konnten in dem Experiment zeigen, dass sich die erwünschte Wirkung von CyA im Operationsgebiet verbessert, wenn durch ein solches Transportvehikel mittels Glaukomdrainageimplantat die Bioverfügbarkeit von CyA erhöht wird. Ein konstant niedriger postoperativer IOD, ein langanhaltendes Sickerkissen und keine Komplikationen waren die Folge und sie schlussfolgerten, dass solch ein System insbesondere für Hochrisikopatienten von Vorteil wäre (Sun et al., 2017). Die Quintessenz sollte daher sein, die Modulation der Wundheilung entsprechend über einen langen Zeitraum bis hin zum Ende des ersten postoperativen Jahres so zu gestalten, dass das Sickerkissen aufrecht erhalten bleibt (Van Bergen et al., 2014, Lanzagorta-Aresti et al., 2018, Khaw et al., 2001, Holló, 2017, Akyol et al., 2001).

Durch das retrospektive Design dieser Studie und den damit verbundenen Limitationen bezüglich der einbezogenen Patienten ist die Aussagekraft nur bedingt. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die unter einem PCOWG litten und in dem definierten Untersuchungszeitraum eine Untersuchung beziehungsweise Aufenthalt in der Augenklinik hatten. Dieses führte zu unterschiedlichen Gruppengrößen und einer damit verbundenen beschränkten Vergleichbarkeit der Gruppen

miteinander. Ein wichtiger Aspekt in der Beurteilung des Visus und der MD ist die Tatsache,

dass in dieser Studie keine Subgruppenanalyse gemacht wurde nach TS mit einer Phakoemulsifikation und TS ohne Phakoemulsifikation. Die Indikation für die Gabe von topischen CyA galt den Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen Misserfolg darstellten. Risikofaktoren für einen Misserfolg wurden in der Studie nicht berücksichtigt und dokumentiert. Um eine aussagekräftige Beurteilung der Wundheilung treffen zu können, wird in der Literatur oft eine Sickerkissenmorphologie beschrieben. Anhand dieser Parameter könnten weitere wichtige Rückschlüsse auf die Wundheilung gezogen werden.

Ein Vergleich der vorgestellten Literaturdaten mit unserer vorliegenden Studie ist nicht ohne Einschränkungen möglich. Die meisten Studien über CyA beschränken sich auf den postoperativen Einsatz und deren Ergebnisse sind aufgrund unterschiedlicher Konzentrationen von CyA (0,05-2%) und Studiendesigns unterschiedlich (Turacli et al., 1996, Park et al., 1996, Nuzzi et al., 1998a, Lattanzio Jr et al., 2005, Fakhraie et al., 2009). Zudem bezogen sich ausschließlich alle zitierten Untersuchungen über CyA auf den Einsatz nach oder während filtrierenden Glaukomeingriffen wie der TE, welche ein anderes Nebenwirkungs- und Komplikationsprofil aufweisen, als die TS (Ambresin et al., 2002, Sangtam et al., 2020). In den neueren tierexperimentellen Studien wurde erfolgreich eine intraoperative Nutzung von CyA mittels spezieller Präparate untersucht, um die volle Wirksamkeit von topischen CyA im Wundgebiet zu gewährleisten und eine frühzeitige Vernarbung zu verhindern (Sun et al., 2017, Dai et al., 2019). In unserer Studienpopulation war der Einsatz von topischen CyA auf die postoperative Anwendung beschränkt. Es stellte sich in der Gruppe TS CyA im Vergleich zu TS normal kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die IOD-Senkung und die Reduktion der drucksenkenden Wirkstoffe im postoperativen Verlauf dar. Die GP-Raten und drucksenkenden Eingriffe in der TS CyA Gruppe waren signifikant höher ($p < 0,05$) als in TS normal. Allerdings kann daraus aufgrund der Limitationen der Studie nur bedingt eine Schlussfolgerung bezüglich einer unerwünschten Wirkung von CyA gezogen werden. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in unserer Studienpopulation Patienten topisches CyA bekommen haben, die ein erhöhtes Risiko für einen Misserfolg hatten.

Als Fazit aus den Erkenntnissen und Resultaten der Studie stellt die Analyse des Wirkmechanismus von CyA auf molekularer Ebene einen vielversprechenden An-

satz dar, dass CyA direkt in die Entzündungskaskade im Rahmen der TS eingreifen

und somit eine unerwünschte übermäßige Proliferation von Fibroblasten unterdrücken kann, um die drucksenkenden Maßnahmen lange aufrechtzuerhalten (Faulds et al., 1993, Tatlipinar and Akpek, 2005, Matsuda and Koyasu, 2000, Garweg et al., 2006). Um eine effizientere Wirkung zu erzielen, scheint es nach Sichtung der Literatur und der Studienergebnisse sinnvoll zu sein, eine direkte intraoperative Anwendung im Operationsbereich anzuwenden, mit dem Ziel die Wundheilung dadurch bereits frühzeitig entscheidend zu modulieren. Es sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, um eine sichere Kombination festzulegen und eine Methodik für die klinische intraoperative Anwendung zu entwickeln.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die TS ist eine effektive Methode, um den IOD nachhaltig zu senken. Im Rahmen der postoperativen Wundmodulation werden Steroide und Antimetabolite verwendet, um das Risiko für postoperative Vernarbungen zu reduzieren. Diese zeigen eine hohe Effizienz, bei allerdings beträchtlichem Nebenwirkungspotenzial. CyA hat bewiesenermaßen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, seine Rolle in der postoperativen Wundmodulation nach Glaukomoperationen ist jedoch noch nicht vollständig erforscht.

Ziel der Arbeit: In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von topischen CyA Augentropfen auf den postoperativen Verlauf nach TS untersucht.

Material und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 166 Augen von 131 Glaukom Patienten eingeschlossen. Jedes operierte Auge wurde in der statistischen Auswertung einzeln untersucht. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem PCOWG in die Auswertung eingeschlossen, die erstmalig einer TS unterzogen wurden. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, bei denen 130 Augen als Kontrollgruppe (TS normal) und 36 Augen als Untersuchungsgruppe (TS CyA) erfasst und untersucht. Die operierten Augen aus der TS CyA Gruppe bekamen im postoperativen Verlauf eine Ölemulsion mit 2%iger CyA Konzentration. Erhoben wurden folgende Parameter: Augeninnendruck (IOD), Anzahl der drucksenkenden Wirkstoffe, Gesichtsfelduntersuchungen (GF_MD), Visus, Komplikationen, Anzahl der Goniopunktionen (GP) und weitere drucksenkende Folgeoperationen. Die Patientenuntersuchungen erfolgten präoperativ und postoperativ zu 5 Beobachtungszeitintervallen (1. Tag, 1. Monat, 6 Monate und 12 Monate FU1-FU5) postoperativ. Erfolg wurde definiert als CS IOD von <15 mmHG ohne zusätzliche drucksenkende Wirkstoffe und QS IOD < 15 mmHG mit zusätzlichen drucksenkenden Wirkstoffen.

Ergebnisse: Der IOD betrug präoperativ $17,26 \pm 4,52$ mmHG in der TS normal Gruppe und $19,38 \pm 4,95$ in der TS CyA. Nach 12 Monaten postoperativ sank der IOD auf $13,91 \pm 3,94$ ($p < 0,001$) und in der TS CyA Gruppe auf $16,74 \pm 8,00$ ($p < 0,001$). Die Anzahl der drucksenkenden Wirkstoffe konnte in der TS normal Gruppe von $2,81 \pm 1,06$ auf $1,13 \pm 1,54$ ($p < 0,001$) und in der TS CyA Gruppe von

3,08 ± 1.05 auf 1,14 ± 1,27 (p<0,001) gesenkt werden. Sowohl der Visus, die

Gesichtsfelduntersuchung und die postoperativen Komplikationen zeigen über den gesamten postoperativen Verlauf einen stabilen und nicht signifikant unterschiedlichen Verlauf. Die GP-Rate in der TS normal Gruppe betrug 53,8% und 75% in der TS CyA Gruppe. In der TS normal Gruppe hatten insgesamt 3,85 % der operierten Augen eine weitere drucksenkende Folgeoperationen. Davon hatte 1 Auge (0,77%) eine TS-Revision und 3 Augen eine CPC (2,31%). In der TS CyA Gruppe hatten 16,22% der operierten Augen eine weitere drucksenkende Folgeoperation. Davon hatten 2 Augen eine TS-Revision (5,41%) und 4 Augen eine CPC (10,81%). CS wurde bei 45 Augen (34,62%) in der TS normal Gruppe und bei 10 Augen (27,78%) in der TS CyA Gruppe erreicht. Ein QS wurde bei 36 Augen (27,69%) in der TS normal Gruppe und bei 4 Augen (11,11%) in der TS CyA Gruppe erreicht.

Zusammenfassung: Die zusätzliche Therapie mit topischen CyA AT nach TS zeigte in Bezug auf die Wundheilung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Summary

Background: Deep sclerectomy (DS) is an effective method to lower postoperative IOD in the long-term. Steroids and antimetabolites are used in postoperative wound modulation to reduce the risk of postoperative scarring. They stand out for their high efficiency but have considerable side effects. Topical CyA has been shown to have a more favorable side effect profile, but its role in postoperative wound modulation after glaucoma surgery has not been fully explored.

Purpose: In the present study, the influence of topical CyA eye drops on the postoperative course after TS has been investigated.

Methods: A total of 166 eyes of 131 glaucoma patients were included in this retrospective study. Each operated eye was individually analyzed in the statistical analysis. Only Patients with PCOWG who underwent TS for the first time were included in the study. The patients were divided into 2 groups, with 130 eyes as the control group (TS normal) and 36 eyes as the study group (TS CyA). The operated eyes from the TS CyA group received an oil emulsion with 2% CyA concentration 3-4 times a day for 10 weeks in the postoperative course. The following parameters were recorded: Intraocular pressure (IOP), number of pressure-lowering agents, visual field examinations (GF_MD), visual acuity, complications, number of goniotomies (GP) and further pressure-lowering follow-up operations. Patient assessments were performed preoperatively and postoperatively at 5 observation time intervals (1 day, 2 days, 1 month, 6 months, 12 months). Overall Success was defined as CS IOP of < 15 mmHG without additional pressure-lowering medications and QS IOP < 15 mmHG with additional pressure-lowering agents.

Results: IOP was $17,26 \pm 4,52$ mmHG preoperatively in the TS normal group and $19,38 \pm 4,95$ mmHG in the TS CyA group. At 12 months postoperatively, IOP decreased to $13,91 \pm 3,94$ mmHG ($p < 0,001$) and in the TS CyA group to $16,74 \pm 8,00$ mmHG ($p < 0,001$). The number of pressure-lowering agents was reduced from $2,81 \pm 1,06$ to $1,13 \pm 1,54$ ($p < 0,001$) in the TS normal group and from $3,08 \pm 1,05$ to $1,14 \pm 1,27$ ($p < 0,001$) in the TS CyA group. Both visual acuity, visual field examination and postoperative complications showed a stable and not significantly dif-

ferent course throughout the postoperative interval. The GP rate in the TS normal group was 53,8% and 75% in the TS CyA group. In the TS normal group, a total of 3,85% of the operated eyes had further pressure-lowering follow-up surgery. Of

these, 1 eye (0,77%) had a TS revision and 3 eyes had a CPC (2,31%). In the TS CyA group, 16,22% of the operated eyes had another follow-up pressure-lowering surgery. Of these, 2 eyes had TS revision (5,41%) and 4 eyes had CPC (10,81%). CS was achieved in 45 eyes (34,62%) in the TS normal group and in 10 eyes (27,78%) in the TS CyA group. QS was achieved in 36 eyes (27,69%) in the TS normal group and in 4 eyes (11,11%) in the TS CyA group.

Conclusion: Topical application of cyclosporine eye drops showed no beneficial effects in terms of IOP and outcome after deep sclerectomy.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
Abb.	Abbildung
AT	Augentropfen
c.c.	Cum correctione
CDR	cup disc ratio
CyA	topisches Ciclosporin A
FU	Follow UP / Folgeuntersuchung
GF	Gesichtsfeld
GP	Gonioskopie
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
IOD	intraokularer Druck/Augeninnendruck
ITN	Intubationsnarkose
MD	mittlerer Defekt
mmHG	Einheit Druck, Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
PCOWG	Primär chronisches Offenwinkelglaukom
PDGF	platelet-derived-growth-factor
PEX	Pseudoexfoliationsglaukom
Phako	Phakoemulsifikation
prä-OP	präoperativ
post-OP	postoperativ
s.c.	sine correctione
SD	Standardabweichung
TE	Trabekulektomie
TS	Tiefe Sklerektomie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: deskriptive Statistik.....	35
Tabelle 2: Die prozentuale Änderung des IOD.....	37
Tabelle 3: Die Erfolgsrate der beiden Kontrollgruppen.....	39

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: IOD in beiden Kontrollgruppen.....	38
Abbildung 2: Entwicklung der drucksenkenden Wirkstoffe.....	39
Abbildung 3: Die Entwicklung der Visuswerte.....	42

9. Literaturverzeichnis

- ACHEAMPONG, A. A., SHACKLETON, M., TANG-LIU, D. D.-S., DING, S., STERN, M. E. & DECKER, R. 1999. Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs. *Current eye research*, 18, 91-103.
- AKYOL, N., DEMIR, T., KÜKNER, A. & ÇOLAKOĞLU, N. 2001. Effects of systemic octreotide, local mytomycine-C and local corticosteroids on wound-healing reaction after glaucoma surgery. *International ophthalmology*, 24, 235-241.
- ALTHAUS, C., DAGRES, E., REINHARD, T., CHRISTIANS, U. & SUNDMACHER, R. 1996. Cyclosporin-A and its metabolites in the anterior chamber after topical and systemic application as determined with high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *German journal of ophthalmology*, 5, 189-194.
- AMBRESIN, A., SHAARAWY, T. & MERMOUD, A. 2002. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *Journal of glaucoma*, 11, 214-220.
- ANAND, N. & ATHERLEY, C. 2005. Deep sclerectomy augmented with mitomycin C. *Eye*, 19, 442-450.
- ANAND, N. & BONG, C. 2015. Deep sclerectomy with bevacizumab and mitomycin C: a comparative study. *Journal of glaucoma*, 24, 25-31.
- ANAND, N., KUMAR, A. & GUPTA, A. 2011. Primary phakic deep sclerectomy augmented with mitomycin C: long-term outcomes. *Journal of glaucoma*, 20, 21-27.
- ANAND, N. & PILLING, R. 2010. Nd: YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy: outcomes. *Acta ophthalmologica*, 88, 110-115.
- ANG, G. S., VARGA, Z. & SHAARAWY, T. 2010. Postoperative infection in penetrating versus non-penetrating glaucoma surgery. *British Journal of Ophthalmology*, 94, 1571-1576.
- ARMALY, M. F. 1967. Inheritance of dexamethasone hypertension and glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 77, 747-751.
- AZUARA-BLANCO, A. & KATZ, L. J. 1998. Dysfunctional filtering blebs. *Survey of ophthalmology*, 43, 93-126.
- BÄNNINGER, P. & BECHT, C. N. Wie gelangt das Medikament im Auge an seinen Wirkungsort? Swiss Medical Forum, 2011. EMH Media, 192-195.
- BAUDOUIN, C., DENOYER, A., DESBENOIT, N., HAMM, G. & GRISE, A. 2012. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 110, 40.
- BAUDOUIN, C., GARCHER, C., HAOUAT, N., BRON, A. & GASTAUD, P. 1994. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*, 101, 454-460.
- BAUDOUIN, C., KOLKO, M., MELIK-PARSADANIANTZ, S. & MESSMER, E. M. 2021. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Progress in Retinal and Eye Research*, 83, 100916.
- BAUDOUIN, C., LABBÉ, A., LIANG, H., PAULY, A. & BRIGNOLE-BAUDOUIN, F. 2010. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in retinal and eye research*, 29, 312-334.

- BAUDOIN, C., NORDMANN, J.-P., DENIS, P., CREUZOT-GARCHER, C., ALLAIRE, C. & TRINQUAND, C. 2002. Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 240, 929-935.
- BAUDOIN, C., PISELLA, P.-J., FILLACIER, K., GOLDSCHILD, M., BECQUET, F., DE SAINT JEAN, M. & BÉCHETOILLE, A. 1999. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*, 106, 556-563.
- BELIN, M. W., BOUCHARD, C. S. & PHILLIPS, T. M. 1990. Update on topical cyclosporin A. Background, immunology, and pharmacology. *Cornea*, 9, 184-195.
- BENEZRA, D., MAFTZIR, G., DE COURTEN, C. & TIMONEN, P. 1990. Ocular penetration of cyclosporin A. III: The human eye. *British Journal of Ophthalmology*, 74, 350-352.
- BETTIN, P. & DI MATTEO, F. 2013. Glaucoma: present challenges and future trends. *Ophthalmic research*, 50, 197-208.
- BIRNBAUM, F., REIS, A. & REINHARD, T. 2007. Lokale Immunsuppressiva nach perforierender Keratoplastik. *Der Ophthalmologe*, 104, 381-387.
- BISSIG, A., RIVIER, D., ZANINETTI, M., SHAARAWY, T., MERMOUD, A. & ROY, S. 2008. Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *Journal of glaucoma*, 17, 680-686.
- BOREL, J., KIS, Z. & BEVERIDGE, T. 1995. The history of the discovery and development of cyclosporine (Sandimmune®). *The Search for Anti-Inflammatory Drugs*. Springer.
- BROADWAY, D., GRIERSON, I. & HITCHINGS, R. 1994. Racial differences in the results of glaucoma filtration surgery: are racial differences in the conjunctival cell profile important? *British Journal of Ophthalmology*, 78, 466-475.
- BROADWAY, D., HITCHINGS, R. & GRIERSON, I. 1995. Topical antiglaucomatous therapy: adverse effects on the conjunctiva and implications for filtration surgery. *Journal of glaucoma*, 4, 136.
- BROADWAY, D. C. & CHANG, L. P. 2001. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *Journal of glaucoma*, 10, 237-249.
- BROADWAY, D. C., GRIERSON, I. & HITCHINGS, R. A. 1998. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *American journal of ophthalmology*, 125, 805-818.
- BROADWAY, D. C., GRIERSON, I., STÜRMER, J. & HITCHINGS, R. A. 1996. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Archives of ophthalmology*, 114, 262-267.
- CHENG, J.-W., CHENG, S.-W., CAI, J.-P., LI, Y. & WEI, R.-L. 2011. Systematic overview of the efficacy of nonpenetrating glaucoma surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 17, RA155.
- CHIOU, A. G.-Y., MERMOUD, A., UNDERDAHL, J. P. & SCHNYDER, C. C. 1998. An ultrasound biomicroscopic study of eyes after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmology*, 105, 746-750.
- CHOUDHARY, A. & WISHART, P. K. 2007. Non-penetrating glaucoma surgery augmented with mitomycin C or 5-fluorouracil in eyes at high risk of

- failure of filtration surgery: long-term results. *Clinical & experimental ophthalmology*, 35, 340-347.
- CIULLA, T. A., BECK, A. D., TOPPING, T. M. & BAKER, A. S. 1997. Blebitis, Early Endophthalmitis, and Late Endophthalmitis after Glaucoma-filtering Surgery. *Ophthalmology*, 104, 986-995.
- CORDEIRO, M. F. 2003. Role of transforming growth factor β in conjunctival scarring. *Clinical Science*, 104, 181-187.
- CUNHA-VAZ, J. G. 1997. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Documenta ophthalmologica*, 93, 149-157.
- DAI, Z., YU, X., HONG, J., LIU, X., SUN, J. & SUN, X. 2016. Development of a novel CsA-PLGA drug delivery system based on a glaucoma drainage device for the prevention of postoperative fibrosis. *Materials Science and Engineering: C*, 66, 206-214.
- DAI, Z.-X., SONG, X.-L., YU, X.-B., SUN, J.-G. & SUN, X.-H. 2019. Cyclosporine A-loaded drug delivery systems inhibit scar formation after glaucoma surgery in rabbits. *Chinese medical journal*, 132, 1381.
- DAULL, P., LALLEMAND, F., PHILIPS, B., LAMBERT, G., BUGGAGE, R. & GARRIGUE, J.-S. 2013. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits. *Cornea*, 32, 345-354.
- DESJARDINS, D. C., PARRISH, R. K., FOLBERG, R., NEVAREZ, J., HEUER, D. K. & GRESSEL, M. G. 1986. Wound healing after filtering surgery in owl monkeys. *Archives of ophthalmology*, 104, 1835-1839.
- DEVLOO, S., DEGHISLAGE, C., VAN MALDEREN, L., GOETHALS, M. & ZEYEN, T. 2005. Non-penetrating deep sclerectomy without or with autologous scleral implant in open-angle glaucoma: medium-term results. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243, 1206-1212.
- DIESTELHORST, M., KHALILI, M. & KRIEGLSTEIN, G. 1998. Trabeculectomy: a retrospective follow-up of 700 eyes. *International ophthalmology*, 22, 211-220.
- DIETLEIN, T. & ROSENRETER, A. 2018a. Surgical Options in Glaucoma Management. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235, 1013.
- DIETLEIN, T. S., HERMANN, M. M. & JORDAN, J. F. 2009. Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 597-606.
- DIETLEIN, T. S. & ROSENRETER, A. 2018b. Chirurgische Möglichkeiten der Glaukomtherapie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235, 1013-1020.
- DONNENFELD, E. & PFLUGFELDER, S. C. 2009. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Survey of ophthalmology*, 54, 321-338.
- DOYCHEVA, D., DEUTER, C. & GRAJEWSKI, R. 2018. Topische Kortikosteroide und nicht steroidale Antiphlogistika zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235, 586-591.
- DUNN, C. J., WAGSTAFF, A. J., PERRY, C. M., PLOSKER, G. L. & GOA, K. L. 2001. Cyclosporin. *Drugs*, 61, 1957-2016.
- DWIVEDI, R., SOMERVILLE, T., CHEESEMAN, R., ROGERS, C., BATTERBURY, M. & CHOUDHARY, A. 2021. Deep sclerectomy and trabeculectomy augmented with Mitomycin C: 2-year post-operative outcomes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-10.

- EL SAYYAD, F., HELAL, M., EL-KHOLIFY, H., KHALIL, M. & EL-MAGHRABY, A. 2000. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 107, 1671-4.
- ERB, C. 2012. Strukturelle Veränderungen beim Glaukom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 229, 105-105.
- ERB, C. 2013. [Pleiotropic effects in local drug treatment for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230, 141-5.
- ERB, C. 2021. Neue therapeutische Konzepte in der Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*, 118, 429-430.
- FAHR, A. 1993. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 24, 472-495.
- FAKHRAIE, G., LOPES, J. F., SPAETH, G. L., ALMODIN, J., ICHHPUJANI, P. & MOSTER, M. R. 2009. Effects of postoperative cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05%(Restasis) following glaucoma surgery. *Clinical & experimental ophthalmology*, 37, 842-848.
- FARIA, N. V. L. D., SAMPAIO, M. O., VIAPIANA, G. N., SEABRA, N. M., RUSS, H. H., MONTIANI-FERREIRA, F. & MELLO, P. A. A. 2019. Effects of benzalkonium chloride and cyclosporine applied topically to rabbit conjunctiva: a histomorphometric study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 82, 310-316.
- FAULDS, D., GOA, K. L. & BENFIELD, P. 1993. Cyclosporin. *Drugs*, 45, 953-1040.
- FOULKES, G. N. 2006. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *International ophthalmology clinics*, 46, 105-122.
- FRIEDMAN, D. S., HAHN, S. R., GELB, L., TAN, J., SHAH, S. N., KIM, E. E., ZIMMERMAN, T. J. & QUIGLEY, H. A. 2008. Doctor-patient communication, health-related beliefs, and adherence in glaucoma: results from the glaucoma adherence and persistency study. *Ophthalmology*, 115, 1320-1327. e3.
- FYODOROV, S. 1989. Nonpenetrating deep sclerectomy in open angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*, 3, 52-55.
- GAN, L., GAN, Y., ZHU, C., ZHANG, X. & ZHU, J. 2009. Novel microemulsion in situ electrolyte-triggered gelling system for ophthalmic delivery of lipophilic cyclosporine A: in vitro and in vivo results. *International journal of pharmaceuticals*, 365, 143-149.
- GARWEG, J. G., WEGMANN-BURNS, M. & GOLDBLUM, D. 2006. Effects of daunorubicin, mitomycin C, azathioprine and cyclosporin A on human retinal pigmented epithelial, corneal endothelial and conjunctival cell lines. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 244, 382-389.
- GASKIN, J. C. F., NGUYEN, D. Q., ANG, G. S., O'CONNOR, J. & CROWSTON, J. G. 2014. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery—conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (part i). *Journal of current glaucoma practice*, 8, 37.
- GAUDANA, R., ANANTHULA, H. K., PARENKY, A. & MITRA, A. K. 2010. Ocular drug delivery. *The AAPS journal*, 12, 348-360.
- GERMANOVA, V., VOLZHANIN, A., ZOLOTAREV, A., KARLOVA, E. & PETROV, S. Y. 2017. Cyclosporine A in glaucoma surgery: perspectives and opportunities. *National Journal glaucoma*, 16, 92-100.

- GESSER, C. & KLEMM, M. 2014. Nachbehandlung nach nicht penetrierender Glaukomchirurgie: die Goniopunktion. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 231, 631-635.
- GESSER, C., WIERMANN, A., KESERÜ, M., RICHARD, G. & KLEMM, M. 2014. Langzeitverlauf nach tiefer Sklerektomie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 231, 535-539.
- GÖBEL, K., RÜFER, F. & ERB, C. 2011. Physiologie der Kammerwasserproduktion sowie der Tagesdruckschwankungen und deren Bedeutung für das Glaukom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 228, 104-108.
- GÖBEL, K., RÜFER, F. & ERB, C. 2014. Physiologie der Kammerwasserproduktion sowie der Tagesdruckschwankungen und deren Bedeutung für das Glaukom. *Schlaglicht Augenheilkunde: Glaukom*, 101.
- GREHN, F. 2008. Chirurgie des primären Offenwinkelglaukoms. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 225, 30-38.
- GREHN, F. 2019. Glaukom. *Augenheilkunde*. Springer.
- GRESLECHNER, R. & SPIEGEL, D. 2016. Klinische Papillenbeurteilung bei Glaukom. *Der Ophthalmologe*, 113, 816-823.
- GRÜB, M. & MIELKE, J. 2004. Kammerwasserdynamik. *Der Ophthalmologe*, 101, 357-365.
- GUEDES, R. & GUEDES, V. 2005. Nonpenetrating deep sclerectomy in Brazil: a 3-year retrospective study. *Journal francais d'ophtalmologie*, 28, 191-196.
- GUEDES, R. A., GUEDES, V. M. & CHAOUBAH, A. 2011. Factors associated with non-penetrating deep sclerectomy failure in controlling intraocular pressure. *Acta ophthalmologica*, 89, 58-61.
- HEUER, D., BARTON, K., GREHN, F., SHAARAWY, T. & SHERWOOD, M. 2009. Consensus on definitions of success. *Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials*, 15.
- HEUSLER, K. & PLETSCHER, A. 2001. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss medical weekly*, 131.
- HOFFMANN, E., LAMPARTER, J., SCHMIDT, T. & SCHULZE, A. 2009. Glaukomdiagnostik und Verlaufskontrolle mit dem Heidelberg Retina Tomograph. *Der Ophthalmologe*, 106, 687-695.
- HOFFMANN, E. M., HENGERER, F., KLABE, K., SCHARGUS, M., THIEME, H. & VOYKOV, B. 2021. Aktuelle Glaukomchirurgie. *Der Ophthalmologe*, 118, 239-247.
- HOFFMANN, E. M. & PROKOSCH-WILLING, V. 2017. Primäre Offenwinkelglaukome. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234, 1407-1422.
- HÖHN, R. & PFEIFFER, N. 2017. Klassifikation, Genetik und Epidemiologie der Glaukome. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234, 931-948.
- HOLLÓ, G. 2017. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Glaucoma Surgery*. Karger Publishers.
- HOMMER, A. 2013. Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukombehandlung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 230, 133-140.
- JOHNSON, D., FLÜGEL, C., HOFFMANN, F., FUTA, R. & LÜTJEN-DRECOLL, E. 1997. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. *Archives of ophthalmology*, 115, 375-383.

- JONES, E., CLARKE, J. & KHAW, P. T. 2005. Recent advances in trabeculectomy technique. *Current opinion in ophthalmology*, 16, 107-113.
- JORDAN, J. 2003. Modulation der Wundheilung in der filtrierenden Glaukomchirurgie. *Der Ophthalmologe*, 100, 340-359.
- JÜNEMANN, A., HUCHZERMEYER, C. & REJDAK, R. 2013. Medikamentöse Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*, 110, 1134-1148.
- KAÇMAZ, R. O., KEMPEN, J. H., NEWCOMB, C., DANIEL, E., GANGAPUTRA, S., NUSSENBLATT, R. B., ROSENBAUM, J. T., SUHLER, E. B., THORNE, J. E. & JABS, D. A. 2010. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*, 117, 576-584.
- KANSKI, J. J., BOWLING, B., NISCHAL, K. & BURK, A. 2012. *Klinische Ophthalmologie*, Elsevier, Urban & Fischer.
- KAZAKOVA, D., ROTERS, S., SCHNYDER, C. C., ACHACHE, F., JONESCU-CUYPERS, C., MERMOUD, A. & KRIEGLSTEIN, G. 2002. Ultrasound biomicroscopy images: long-term results after deep sclerectomy with collagen implant. *Graefe's Archive for Clinical and experimental Ophthalmology*, 240, 918-923.
- KHAIRY, H., ATTA, H., GREEN, F., VAN DER HOEK, J. & AZUARA-BLANCO, A. 2005. Ultrasound biomicroscopy in deep sclerectomy. *Eye*, 19, 555-560.
- KHAIRY, H., GREEN, F., NASSAR, M. & AZUARA-BLANCO, A. 2006. Control of intraocular pressure after deep sclerectomy. *Eye*, 20, 336-340.
- KHAW, P. T., CHANG, L., WONG, T. T., MEAD, A., DANIELS, J. T. & CORDEIRO, M. F. 2001. Modulation of wound healing after glaucoma surgery. *Current opinion in ophthalmology*, 12, 143-148.
- KHOLDEBARIN, R., CAMPBELL, R. J., JIN, Y.-P., BUYS, Y. M. & GROUP, C. C. S. 2008. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology*, 43, 454-461.
- KIRWAN, J. F., LOCKWOOD, A. J., SHAH, P., MACLEOD, A., BROADWAY, D. C., KING, A. J., MCNAUGHT, A. I., AGRAWAL, P. & GROUP, T. O. G. A. S. 2013. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*, 120, 2532-2539.
- KLEMM, M. 2015. Tiefe Sklerektomie. *Der Ophthalmologe*, 112, 313-318.
- KLINK, T., GUTHOFF, R., GREHN, F. & SCHLUNCK, G. 2006a. Nachsorge nach filtrierenden Glaukomoperationen. *Der Ophthalmologe*, 103, 815-826.
- KLINK, T., GUTHOFF, R., GREHN, F. & SCHLUNCK, G. 2006b. Postoperative care after glaucoma filtration surgery. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 103, 815-23; quiz 824-5.
- KLINK, T., MATLACH, J. & GREHN, F. 2012. Nicht penetrierende Glaukomchirurgie. *Der Ophthalmologe*, 109, 807-817.
- KOZLOV, V., BAGROV, S., ANISIMOVA, S. Y., OSIPOV, A. & MOGILEVTSEV, V. 1990. Nonpenetrating deep sclerectomy with collagen. *Eye Microsurgery*, 3, 44-46.
- KOZOBOLIS, V. P., CHRISTODOULAKIS, E. V., TZANAKIS, N., ZACHAROPOULOS, I. & PALLIKARIS, I. G. 2002. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. *Journal of glaucoma*, 11, 287-293.

- KUMAR, V., ABBAS, A. K., FAUSTO, N. & ASTER, J. C. 2014. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*, Elsevier health sciences.
- LACHKAR, Y., NEVERAUSKIENE, J., JEANTEUR-LUNEL, M. N., GRACIES, H., BERKANI, M., ECOFFET, M., KOPEL, J., KRETZ, G., LAVAT, P., LEHRER, M., VALTOT, F. & DEMAILLY, P. 2004. Nonpenetrating deep sclerectomy: a 6-year retrospective study. *Eur J Ophthalmol*, 14, 26-36.
- LALLEMAND, F., SCHMITT, M., BOURGES, J. L., GURNY, R., BENITA, S. & GARRIGUE, J. S. 2017. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm*, 117, 14-28.
- LANG, G. 2008. *Augenheilkunde*, 4. überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- LANZAGORTA-ARESTI, A., PEREZ-LOPEZ, M., DAVO-CABRERA, J. M. & PALACIOS-POZO, E. 2018. Prospective pilot study comparing deep sclerectomy outcomes with a long-term and intense corticosteroid treatment versus a standard one. *BMJ Open Ophthalmol*, 3, e000165.
- LANZL, I., POIMENIDOU, M. & SPAETH, G. 2016. Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*, 113, 824-832.
- LATTANZIO JR, F. A., CROUCH JR, E. R., MITREV, P. V., WILLIAMS, P. B. & ALLEN, R. C. 2005. Cyclosporin as an adjunct to glaucoma filtration surgery. *Journal of glaucoma*, 14, 441-447.
- LE BOURLAIS, C., ACAR, L., ZIA, H., SADO, P. A., NEEDHAM, T. & LEVERGE, R. 1998. Ophthalmic drug delivery systems—recent advances. *Progress in retinal and eye research*, 17, 33-58.
- LIU, L., SIRIWARDENA, D. & KHAW, P. T. 2008. Australia and New Zealand survey of antimetabolite and steroid use in trabeculectomy surgery. *Journal of glaucoma*, 17, 423-430.
- LOCKWOOD, A., BROCCINI, S. & KHAW, P. T. 2013. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Current opinion in pharmacology*, 13, 65-71.
- LÜTJEN-DRECOLL, E. & KRUSE, F. 2007. Primäres Offenwinkelglaukom. *Der Ophthalmologe*, 104, 167-179.
- LWOWSKI, C. M., DE ROBAULX, A. C. & KOHNEN, T. 2019. Peri-/Postoperative antientzündliche Therapie nach Kataraktoperation und refraktiver Chirurgie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 236, 636-646.
- MANASSES, D. T. & AU, L. 2016. The new era of glaucoma micro-stent surgery. *Ophthalmology and therapy*, 5, 135-146.
- MARDIN, C. 2014. Die wichtigsten ophthalmologischen Papillen-veränderungen bei den Glaukomen. *Schlaglicht Augenheilkunde: Glaukom*, 130.
- MARDIN, C. Y. & SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. 2015. Strukturelle Veränderungen im Verlauf der Glaukomerkrankung. *Der Ophthalmologe*, 112, 410-417.
- MASOUMPOUR, M. B., NOWROOZZADEH, M. H. & RAZEGHINEJAD, M. R. 2016. Suppl 1: M5: current and future techniques in wound healing modulation after glaucoma filtering surgeries. *The open ophthalmology journal*, 10, 68.
- MATSUDA, S. & KOYASU, S. 2000. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*, 47, 119-125.

- MCGHEE, C. 1992. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *The British journal of ophthalmology*, 76, 681.
- MCGHEE, C., WATSON, D., MIDGLEY, J., NOBLE, M., DUTTON, G. & FERN, A. 1990. Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye*, 4, 526-530.
- MENDRINOS, E., MERMOUD, A. & SHAARAWY, T. 2008. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Survey of ophthalmology*, 53, 592-630.
- MERMOU, A., KARLEN, M. E., SCHNYDER, C. C., SICKENBERG, M., CHIOU, A. G., HÉDIGUER, S. E. & SANCHEZ, E. 1999. Nd: Yag goniotomy after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 30, 120-125.
- MERMOUD, A., SCHNYDER, C. C., SICKENBERG, M., CHIOU, A. G. Y., HÉDIGUER, S. E. A. & FAGGIONI, R. 1999. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 25, 323-331.
- MESSMER, E. 2012. Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe*, 109, 1064-1070.
- MICHELSON, G., HORNEGGER, J., WÄRNTGES, S. & LAUSEN, B. 2008. Die Papille als Screening-Parameter für die Früherkennung des Glaukoms. *Dtsch Arztebl*, 105, 583-9.
- MOUSA, A. 2007. Preliminary evaluation of nonpenetrating deep sclerectomy with autologous scleral implant in open-angle glaucoma. *Eye*, 21, 1234-1238.
- NEEDLEMAN, P., TRUK, J., JAKSCHIK, B. A., MORRISON, A. R. & LEFKOWITH, J. B. 1986. Arachidonic acid metabolism. *Annual review of biochemistry*, 55, 69-102.
- NUSSENBLATT, R. B. & PALESTINE, A. G. 1986. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Survey of ophthalmology*, 31, 159-169.
- NUZZI, R., CERRUTI, A. & FINAZZO, C. 1998a. Cyclosporine C: a study of wound-healing modulation after trabeculectomy in rabbit. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 76, 48-49.
- NUZZI, R., FINAZZO, C. & CERRUTI, A. 1998b. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal (Brit. Engl.) response. *International ophthalmology*, 22, 31-35.
- OLLIKAINEN, M. L., PUUSTJÄRVI, T. J., REKONEN, P. K., UUSITALO, H. M. & TERÄSVIRTA, M. E. 2011. Mitomycin C-augmented deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma: a three-year prospective study. *Acta ophthalmologica*, 89, 548-555.
- PARK, K. H., KIM, D. M. & YOUN, D. H. 1996. Topical cyclosporine and glaucoma drainage implant surgery in rabbits. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 27, 452-458.
- PERRY, H. D. & DONNENFELD, E. D. 2004. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Current opinion in ophthalmology*, 15, 299-304.
- PETERSEN, K.-U. 2007. Pharmakologie: Praxisrelevante Besonderheiten von Ciclosporin. *Aktuelle Rheumatologie*, 32, S17-S19.
- PFEIFFER, N. 2005. Ergebnisse der „Ocular hypertension treatment study“ (OHTS). *Der Ophthalmologe*, 102, 230-234.
- PICHT, G., MUTSCH, Y. & GREHN, F. 2001a. Nachbetreuung von Trabekulektomien Komplikationen und therapeutische Konsequenzen. *Der Ophthalmologe*, 98, 629-634.

- PICHT, G., WELGE-LUESSEN, U., GREHN, F. & LUTJEN-DRECOLL, E. 2001b. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239, 199-207.
- PISELLA, P.-J., DEBBASCH, C., HAMARD, P., CREUZOT-GARCHER, C., RAT, P., BRIGNOLE, F. & BAUDOUIN, C. 2004. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45, 1360-1368.
- PLANGE, N. 2017. Glaukom. *Basiswissen Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- PLEYER, U., LIEKFELD, A., BAATZ, H. & HARTMANN, C. 1999. Pharmakologische Modulation immunmediierter Erkrankungen des Auges. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 214, 160-170.
- PMC, J. E. & API, G. R. 2017. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, -Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology.
- QING, G., ZHANG, S. & WANG, N. 2011. Recurrent iris prolapse after laser goniotomy in an open-angle glaucoma patient treated with non-penetrating trabecular surgery. *Eye*, 25, 252-253.
- RABIOLO, A., LEADBETTER, D., ALAGHBAND, P. & ANAND, N. 2020. Primary Deep Sclerectomy in Open-Angle Glaucoma: Long-Term Outcomes and Risk Factors for Failure. *Ophthalmology Glaucoma*.
- RABIOLO, A., LEADBETTER, D., KIRK, J. & ANAND, N. 2021. Laser goniotomy after deep sclerectomy: incidence, long-term outcomes and risk factors for failure. *British Journal of Ophthalmology*.
- RAN, Y., ZHAO, L., XU, Q. & YALKOWSKY, S. H. 2001. Solubilization of cyclosporin A. *Aaps Pharmscitech*, 2, 23-26.
- RAVINET, E., BOVEY, E. & MERMOUD, A. 2004. T-Flux Implant versus Healon GV® in Deep Sclerectomy. *Journal of glaucoma*, 13, 46-50.
- RAVINET, E., TRITTEN, J., ROY, S., GIANOLI, F., WOLFENSBERGER, T., SCHNYDER, C. & MERMOUD, A. 2002. Descemet membrane detachment after nonpenetrating filtering surgery. *Journal of glaucoma*, 11, 244-252.
- RAZEGHINEJAD, M. R., FUDEMBERG, S. J. & SPAETH, G. L. 2012. The changing conceptual basis of trabeculectomy: a review of past and current surgical techniques. *Survey of ophthalmology*, 57, 1-25.
- REZNICEK, L., BOGHOS, Y. & LANZL, I. 2016. Möglichkeiten und Grenzen der operativen Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*, 113, 833-837.
- ROBERT, Y. 2015. *Klinik des Augeninnendrucks*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- ROY, S. & MERMOUD, A. 2006. Complications of deep nonpenetrating sclerectomy. *Journal francais d'ophtalmologie*, 29, 1180-1197.
- RÜFER, F. & UTHOFF, D. 2013. Klinik und Therapie des Steroidglaukoms. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 230, 692-696.
- SAINI, M., DHIMAN, R., DADA, T., TANDON, R. & VANATHI, M. 2015. Topical cyclosporine to control ocular surface disease in patients with chronic glaucoma after long-term usage of topical ocular hypotensive medications. *Eye*, 29, 808-814.
- SALIM, S. 2012. Current variations of glaucoma filtration surgery. *Current opinion in ophthalmology*, 23, 89-95.

- SALL, K., STEVENSON, O. D., MUNDORF, T. K., REIS, B. L. & GROUP, C. P. S. 2000. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*, 107, 631-639.
- SANCHEZ, E., SCHNYDER, C. C., SICKENBERG, M., CHIOU, A. G., HÉDIGUER, S. E. & MERMOUD, A. 1996. Deep sclerectomy: results with and without collagen implant. *International ophthalmology*, 20, 157-162.
- SANGTAM, T., ROY, S. & MERMOUD, A. 2020. Outcome and Complications of Combined Modified Deep Sclerectomy and Trabeculectomy for Surgical Management of Glaucoma: A Pilot Study. *Clin Ophthalmol*, 14, 795-803.
- SCHARINGER, E.-M., VÉCSEI-MARLOVITS, P. V., RABENSTEINER, D. & HOMMER, A. 2021. Glaukom–Erkrankung der Augenoberfläche („ocular surface disease“)–Augentropfen–Konservierungsmittel: Ein Überblick. *Spektrum der Augenheilkunde*, 35, 201-208.
- SCHEUERLE, A., SCHMIDT, E., KRUSE, F. & ROHRSCHEIDER, K. 2003. Diagnostik und verlaufskontrolle beim glaukom mit dem Heidelberg Retina Tomograph. *Der Ophthalmologe*, 100, 5-12.
- SCHLOTE, T. & KELLNER, U. 2009. Nebenwirkungen von Medikamenten am Auge. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 226, R173-R186.
- SCHREMS, L., GMEINER, J., SCHREMS, W. A., LÄMMER, R., KRUSE, F. E. & MARDIN, C. Y. 2016. Primäres Offenwinkelglaukom–Krankheitsbild und Früherkennung. *Lege artis-Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 6, 170-174.
- SCHWENN, O., KERSTEN, I., DICK, H. B., MÜLLER, H. & PFEIFFER, N. 2001. Effects of Early Postfiltration Ocular Hypotony on Visual Acuity, Long-term Intraocular Pressure Control, and Posterior Segment Morphology. *Journal of Glaucoma*, 10, 85-88.
- SHAARAWY, T., FLAMMER, J., SMITS, G. & MERMOUD, A. 2004. Low first postoperative day intraocular pressure as a positive prognostic indicator in deep sclerectomy. *British journal of ophthalmology*, 88, 658-661.
- SHERWOOD, M. B., GRIERSON, I., MILGAR, L. & HITCHINGS, R. A. 1989. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*, 96, 327-335.
- SHIELDS, M. B. & KRIEGLSTEIN, G. K. 1993. Anatomische Grundlagen der Glaukomchirurgie. *Glaukom: Grundlagen Differentialdiagnose Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SKUTA, G. L. & PARRISH II, R. K. 1987. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Survey of ophthalmology*, 32, 149-170.
- SOCIETY, E. G. 2008. *Terminology and guidelines for glaucoma*, Dogma.
- STÄHELIN, H. 1996. The history of cyclosporin A (Sandimmune®) revisited: Another point of view. *Experientia*, 52, 5-13.
- STALMANS, I., GILLIS, A., LAFAUT, A. & ZEYEN, T. 2006. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *British Journal of Ophthalmology*, 90, 44-47.
- STEVEN, P. & CURSIEFEN, C. 2012. Antientzündliche Therapie beim Trockenem Auge. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 229, 500-505.
- STÜRMER, J. P. E. & FASCHINGER, C. 2018. Operieren wir die Glaukome zu spät? *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235, 1269-1277.

- SUN, J., LIU, X., LEI, Y., TANG, M., DAI, Z., YANG, X., YU, X., YU, L., SUN, X. & DING, J. 2017. Sustained subconjunctival delivery of cyclosporine A using thermogelling polymers for glaucoma filtration surgery. *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 6400-6411.
- SUOMINEN, S., HARJU, M., IHANAMÄKI, T. & VESTI, E. 2010. The effect of deep sclerectomy on intraocular pressure of normal-tension glaucoma patients: 1-year results. *Acta ophthalmologica*, 88, 27-32.
- TATLIPINAR, S. & AKPEK, E. K. 2005. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*, 89, 1363-7.
- TERAI, N., SCHLOETZER-SCHREHARDT, U., LAMPEL, J., BÖHM, A., RUMMELT, C., SCHMIDT, E. & PILLUNAT, L. 2009. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva. *British Journal of Ophthalmology*, 93, 219-224.
- THELL, K., HELLINGER, R., SCHABBAUER, G. & GRUBER, C. W. 2014. Immunosuppressive peptides and their therapeutic applications. *Drug discovery today*, 19, 645-653.
- THIEME, H. 2006. Medikamentöse Glaukomtherapie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 223, R73-R83.
- THIEME, H. & VAN DER VELDEN, K. 2012. Konservierungsmittel aus Sicht der Glaukomchirurgie. *Der Ophthalmologe*, 109, 1073-1076.
- TURACLI, E., GÜNDÜZ, K., AKTAN, G. & TAMER, C. 1996. A comparative clinical trial of mitomycin C and cyclosporin A in trabeculectomy. *European journal of ophthalmology*, 6, 398-401.
- VAN BERGEN, T., VAN DE VELDE, S., VANDEWALLE, E., MOONS, L. & STALMANS, I. 2014. Improving patient outcomes following glaucoma surgery: state of the art and future perspectives. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 8, 857.
- VOGEL, A., PFEIFFER, N. & SCHWENN, O. 2002. Patientencompliance in der Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*, 99, 964-972.
- VUORI, M. L. 2003. Complications of Neodymium: YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 81, 573-576.
- WALTER, P. & PLANGE, N. 2017. Grundlagen der medikamentösen Therapie. *Basiswissen Augenheilkunde*. Springer.
- WEBER, J. 2013. Praktische Aspekte der Perimetrie beim Glaukom. *Der Ophthalmologe*, 110, 1045-1050.
- WIERMANN, A., ZEITZ, O., JOCHIM, E., MATTHIESSEN, E. T., WAGENFELD, L., GALAMBOS, P., SCHARIOTH, G., MATTHIESEN, N. & KLEMM, M. 2007. [A comparison between absorbable and non-resorbable scleral implants in deep sclerectomy (T-Flux and SK-Gel)]. *Ophthalmologe*, 104, 409-14.
- YAMANAKA, O., KITANO-IZUTANI, A., TOMOYOSE, K. & REINACH, P. S. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC ophthalmology*, 2015. Springer, 157.
- YAMIN, M. & QUENTIN, C. 2002. Ergebnisse und Komplikationen nach tiefer Sklerektomie. *Der Ophthalmologe*, 99, 171-175.
- ZHANG, E.-P., SCHULTE, F., BULFONE-PAUS, S. & HOFFMANN, F. 2000. The effect of corticosteroid and cyclosporin A on murine corneal allograft rejection. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 238, 525-530.
- ZIAEI, M. & MANZOURI, B. 2015. Topical cyclosporine in corneal transplantation. *Cornea*, 34, 110-115.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Maren Klemm für die Überlassung des Themas und für die fachliche Betreuung während der Promotionsarbeit.

Bei Frau Dr. med. Maria Katharina Casagrande und Herr Dr. med. Carsten Grohmann bedanke ich mich für ihre ausgeprägte Hilfsbereitschaft und ihre fachliche Unterstützung.

Großer Dank gilt Herrn Vasyl Druchkiv für die wertvolle Hilfe in der statistischen Umsetzung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik des UKE, die mich während der Datenerhebung immer freundlich aufgenommen haben.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Frau, die mich stets in jeder Situation unterstützt und den Rücken gestärkt haben.

11. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum, Unterschrift