

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard

**Auswirkung der tiefen Sklerektomie auf den  
retrobulbären Blutfluss**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Claudia Rebel  
aus Hamburg

Hamburg, 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 06.08.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Klemm

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter / in: PD Dr. O. Zeitz

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter / in: PD Dr. K.-G. Schmid

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Hypothese und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Einführung in die Thematik und Ziele der Arbeit</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Definition des Glaukoms</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3 Diagnostische Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.3.1 Augeninnendruckmessung .....	5
2.3.2 Morphologische Verlaufsdagnostik .....	5
2.3.3 Funktionelle Verlaufsdagnostik .....	6
<b>2.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren eines Glaukoms</b> .....	<b>7</b>
2.4.1 Intraokulärer Druck .....	7
2.4.2 Okuläre Durchblutung .....	8
2.4.3 Beeinflussende Faktoren des okulären Blutflusses .....	10
2.4.4 Glaukom als multifaktorielle Erkrankung .....	13
<b>2.5 Therapeutische Möglichkeiten</b> .....	<b>14</b>
2.5.1 Medikamentöse Therapie .....	14
2.5.2 Operative Therapie .....	15
<b>2.6 Operative Verfahren und okuläre Perfusion: Hypothesen der Arbeit</b> .	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Patienten</b> .....	<b>18</b>
3.1.1 Beschreibung des Kollektivs .....	18
3.1.2 Durchführung der tiefen Sklerektomie .....	18
<b>3.2 Klinische Glaukomverlaufsdagnostik</b> .....	<b>19</b>
3.2.1 Applanationstonometrie nach Goldmann .....	19
3.2.2 Perimetrie .....	19
3.2.3 Subjektive Visusbestimmung .....	20
<b>3.3 Farbkodierte Dopplersonographie</b> .....	<b>20</b>
3.3.1 Blutversorgung des Sehnervenkopfes.....	20
3.3.2 Messverfahren und Durchführung des CDI .....	21
3.3.3 Lagerungsprotokoll als Prüfung der Regulationsmechanismen .....	22
<b>3.4 Statistische Auswertung</b> .....	<b>23</b>

<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf den intraokulären Druck und die Augentropfenapplikation .....</b>	<b>26</b>
4.1.1 Intraokulärer Druck .....	26
4.1.2 Augentropfen .....	26
<b>4.2 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf die retrobulbäre Hämodynamik.</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf die Lageabhängigkeit der retrobulbären Hämodynamik.....</b>	<b>29</b>
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>34</b>
5.1 Effektivität der tiefen Sklerektomie als Druck senkende Operation....	34
5.2 Einfluss der IOD-Senkung auf den retrobulbären Blutfluss.....	38
5.3 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf das Lagerungsmanöver .....	41
5.4 Limitierungen der Studie .....	44
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>46</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>60</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>61</b>
<b>11 Erklärung.....</b>	<b>62</b>

# 1 Hypothese und Fragestellung

Neben einem erhöhten Augeninnendruck als Hauptrisikofaktor wird eine unzureichende Durchblutung am Sehnervenkopf für die glaukomatöse Optikusneuropathie verantwortlich gemacht. Es lässt sich bei Glaukompatienten eine verminderte retrobulbäre Durchblutung und zusätzlich eine Dysfunktion in der Regulation der okulären Perfusion nachweisen. Diese eingeschränkte Regulationskapazität drückt sich unter anderem in einer gestörten Hämodynamik im Lagerungsmanöver aus.

Da ein erhöhter Augeninnendruck den okulären Perfusionsdruck senkt und somit die Augendurchblutung negativ beeinflusst, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der tiefen Sklerektomie als nicht penetrierende Augeninnendruck senkende Operation auf die okuläre Hämodynamik zu beurteilen. Dazu wurden die retrobulbären Gefäße mittels Farb-Dopplersonographischer Messung unter statischen Bedingungen in sitzender Position und dynamischen Bedingungen im Lagerungsmanöver untersucht.

Die Fragestellungen waren zum einen, ob es durch die operative Drucksenkung generell zu einer Veränderung der retrobulbären Durchblutung kommt (statische Messung) und zum anderen, ob sich durch systemische Provokation der okulären Durchblutung mittels Wechsel der Körperlage Änderungen in der regulatorischen Kapazität nachweisen lassen (dynamische Messung).

## 2 Einleitung

### 2.1 Einführung in die Thematik und Ziele der Arbeit

8,4 Millionen Menschen werden im Jahr 2010 durch das Glaukom erblinden [76]. Damit ist das Glaukom weltweit die zweithäufigste zur Erblindung führende Erkrankung [80].

Der Begriff Glaukom bezeichnet eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder, die mit charakteristischen Veränderungen der Papille einhergehen und zum progressiven Verlust der visuellen Funktion führen.

Seit Entdeckung der Glaukomerkrankung in der Mitte des 19. Jahrhunderts existieren zwei Erklärungen zu ihrer Pathophysiologie. Albrecht von Graefe stellte 1857 den Kausalzusammenhang zwischen der glaukomatösen Optikusatrophie infolge einer mechanischen Schädigung durch einen erhöhten Augeninnendruck fest. Daneben wurde bereits 1858 von Jäger die Annahme einer Veränderung des Blutflusses als ursächlich für die Entstehung der Erkrankung geäußert. Mit der Erfindung der Applanationstonometrie nach Goldmann 1965 und den therapeutischen Fortschritten der Druck senkenden Therapie geriet die vaskuläre Theorie zunächst wieder in den Hintergrund. Dies war hauptsächlich in methodischen Schwierigkeiten bei der Messung der okulären Perfusion begründet. Durch die Weiterentwicklung verschiedener Messtechniken und zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten auf diesem Gebiet ist die vaskuläre Minderversorgung heute ein allgemein anerkannter Risikofaktor für die Glaukopathogenese [22]. Diskutiert werden in diesem Rahmen eine gestörte Regulation sowie eine endotheliale Dysfunktion der den Sehnervenkopf versorgenden Gefäße im Sinne einer Mikrozirkulationsstörung. Letztlich beeinflusst ein erhöhter Augeninnendruck die Durchblutungssituation am Sehnervenkopf negativ, da er zu einer Erniedrigung des okulären Perfusionsdrucks führt.

Die konstante Versorgung des Sehnervenkopfes auch während wechselnder Kopf- und Körperhaltung stellt eine Herausforderung an die regulatorische Kapazität der okulären Perfusion dar. Messungen des Blutflusses in den retrobulbären Gefäßen unter wechselnden hydrostatischen Bedingungen können somit zur Prüfung der regulatorischen Kapazität herangezogen werden.

Therapeutisch steht heute nach wie vor die Senkung des intraokulären Drucks bei der Glaukombehandlung im Vordergrund. Als nicht penetrierendes mikrochirurgisches Verfahren mit geringer Komplikationsrate konnte sich die tiefe Sklerektomie (TS) in der operativen Therapie des Glaukoms etablieren.

Therapeutisch ist der mögliche positive Einfluss einer Druck senkenden Operation auf die okuläre Perfusion von großem Interesse. In der vorliegenden Arbeit wird die Auswirkung der tiefen Sklerektomie auf die Hämodynamik der retrobulbären Gefäße mittels Farb-Dopplersonographischer Messung untersucht. Dabei wird zunächst die Blutflussgeschwindigkeit in sitzender Position (statische Messung) und anschließend deren Veränderung während eines Lagerungsmanövers mit Wechsel der Körperposition (dynamische Messung) bestimmt.

## **2.2 Definition des Glaukoms**

Unter dem Begriff Glaukom versteht man den Zusammenschluss einer ätiologisch uneinheitlichen Gruppe von Krankheitsbildern, die mit charakteristischen morphologischen sowie funktionellen Defekten des Sehnervenkopfes bis hin zur Erblindung einhergehen. Dieser Verlust der visuellen Funktion verläuft zunächst asymptomatisch und ist irreversibel.

Der erhöhte Augeninnendruck ist nicht mehr Bestandteil der Definition des Glaukoms, stellt aber einen bedeutenden Risikofaktor dar [13].

Anatomisch kann unterschieden werden zwischen Glaukomformen, die durch einen engen Kammerwinkel entstehen und solchen, die sich am

offenen Kammerwinkel entwickeln. Weiterhin ist zu unterscheiden zwischen primären und sekundären Formen.

Die häufigste Glaukomform (74%) ist das primär chronische Offenwinkelglaukom (PCOWG) [76]. Im Gegensatz zu den sekundären Glaukomformen und dem Engwinkelglaukom, die mit einer intraokulären Drucksteigerung aufgrund einer Verlegung der Abflusswege des Kammerwassers einhergehen, ist seine Ätiologie noch immer nicht abschließend geklärt.

Es kann sich sowohl bei überdurchschnittlich hohen als auch bei normalen bis niedrigen intraokulären Druck (IOD)-Werten entwickeln [74]. Das Hochdruckglaukom entwickelt sich aus einer relativen Obstruktion des Kammerwinkels mit konsekutiv überdurchschnittlich hohen IOD-Werten von mehr als 21 mmHg. Als Normaldruckglaukom (NDG) werden glaukomtypische Veränderungen im Bereich des Sehnervenkopfes mit charakteristischen Gesichtsfeldverlusten als funktionelle Folgeerscheinung bezeichnet, die bei Druckwerten innerhalb der statistischen Norm von unter 21 mmHg entstehen. Hier scheint pathophysiologisch die vaskuläre Komponente zu überwiegen. Unter Berücksichtigung der neueren Definition ist diese strenge Einteilung allerdings nicht mehr aktuell und die Übergänge sind fließend.

## **2.3 Diagnostische Grundlagen**

In frühen Stadien der Erkrankung bleibt die Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie subjektiv oft unbemerkt, da Gesichtsfeldausfälle erst in fortgeschrittenem Stadium auftreten und durch zentrale Kompensation anfangs vom Patienten oft unbemerkt bleiben.

Wegweisend in der Glaukomdiagnostik sind dokumentierte, progressive Veränderungen der Papille und reproduzierbare Verschlechterungen in der automatisierten Perimetrie [74].



### **2.3.1 Augeninnendruckmessung**

In der Diagnostik des PCOWG ist zu beachten, dass ein pathologisch erhöhter IOD nicht ab einem bestimmten Wert definiert ist, sondern vielmehr derjenige Wert als pathologisch angesehen werden muss, unter dem eine Progression der Erkrankung nachweisbar ist. Während auch gesunde Personen im Rahmen des zirkadianen Rhythmus Fluktuationen des IOD bis 5 mmHg aufweisen können, ist diese Schwankungsbreite bei Glaukompatienten häufig ausgeprägter. Zur Erfassung der tatsächlichen Tensionslage ist die Aufzeichnung eines Tagesprofils oft hilfreich.

Des Weiteren sind Abweichungen der zentralen Hornhautdicke von der Norm als Störfaktor in der Druckmessung zu beachten [103].

### **2.3.2 Morphologische Verlaufsdagnostik**

Von zentraler Bedeutung in der Diagnostik ist die Ophthalmoskopie, da typische morphologische Veränderungen der Papille Frühzeichen der Erkrankung sind und dem Funktionsverlust voraus gehen [106].

Durch Verminderung der Nervenfasernzahl kommt es im Rahmen der glaukomatösen Optikusneuropathie zur konzentrischen Vergrößerung der Papillenexkavation [75], [77], [104]. Die Cup-Disc-Ratio beschreibt das Verhältnis der Größe der Exkavation zur gesamten Papillengröße und beträgt bei durchschnittlicher Größe des Sehnervenkopfes etwa 0,3. Werte über 0,5 sowie eine Asymmetrie beider Augen von mehr als 0,2 gelten als Risikofaktoren, wobei die Größe des Sehnervenkopfes bei der Beurteilung stets berücksichtigt werden muss.

Lokale Veränderungen des neuroretinalen Randsaums im Sinne einer Verschmälerung treten insbesondere im inferotemporalen oder superotemporalen Sektor auf [13]. Bei zunehmender Aushöhlung verlaufen die retinalen Gefäße am Papillenrand doppelt abgknickt (Bajonettzeichen).

Im Verlauf der Erkrankung wölbt sich die Lamina cribrosa nach hinten und ihre Poren werden oval und schließlich schlitzförmig sichtbar.

Papillenrandblutungen treten gehäuft bei Glaukompatienten auf und zeigen eine hohe Spezifität für die Progression der Erkrankung [15].

Als parapapilläre chorioretinitische Atrophie werden Alterationen der tiefen Netzhautschichten, des retinalen Pigmentepithels und der Choroidea bezeichnet, die unter Glaukompatienten weitaus häufiger zu finden sind als in der gesunden Bevölkerung.

### **2.3.3 Funktionelle Verlaufsdagnostik**

Der Aufdeckung funktioneller glaukomatöser Schäden sowie ihrer Progression dient heute die statische automatisierte Schwellenwert-Perimetrie.

Durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der retinalen Nervenfasern zeigen sich charakteristische Ausfälle: Während das papillomakuläre Bündel, welches das morphologische Korrelat der zentralen Sehschärfe darstellt, relativ resistent ist, reagieren die bogenförmig verlaufenden Fasern, die die Papille von temporal oben und unten erreichen, sensibler gegenüber glaukomatösen Schäden.

Gesichtsfeldausfälle sind stets als fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung zu werten, da sie erst nach einem erheblichen Verlust von etwa 40% der Optikusfasern auftreten. Sie zeigen einen charakteristischen Verlauf und sind von hohem Stellenwert in der Progressionsbeurteilung mit spezifischen automatisierten Verlaufsparemtern.

Frühe Gesichtsfelddefekte zeigen sich als relative bis absolute parazentrale Skotome im Bjerrum-Bereich, die dem bogenförmigen Verlauf der retinalen Nervenfasern entsprechen. Bei Progression kommt es zu absoluten Ausfällen mit Konfluieren zum blinden Fleck (Seidel-Skotom).

Bei weiterer Progression verbleibt eine zentrale Gesichtsfeldinsel, aus deren Ausfall zuletzt der Verlust der zentralen Sehschärfe mit der Folge der Erblindung des betreffenden Auges resultiert.

## **2.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren eines Glaukoms**

Trotz intensiver Forschung ist die Pathophysiologie des PCOWG bislang nicht abschließend geklärt. Neben einem erhöhten Augeninnendruck als Hauptrisikofaktor ist seit einiger Zeit auch eine hämodynamisch-vaskuläre Komponente in der Glaukompathogenese anerkannt [22].

Es sind zahlreiche systemische und lokale Risikofaktoren ermittelt worden. Neben einer positiven Familienanamnese gilt vor allem das Alter als ein wichtiger Risikofaktor in der Glaukomentwicklung [12], [51]. Unter Menschen afrikanischer Herkunft findet sich das Glaukom bereits im jüngeren Alter [78], [97]. Sowohl bei erhöhten als auch bei zu niedrigen Werten kann der arterielle Blutdruck einen Risikofaktor darstellen: Während insbesondere die unkontrollierte Hypertension mit einem erhöhten Vorkommen von PCOWG verbunden ist [61], fand Gherghel vor allem diastolische nächtliche Blutdruckabfälle mit einem größeren Risiko vergesellschaftet [30]. Des Weiteren findet sich unter Glaukumpatienten eine Häufung vasospastischer Störungen wie Migräne und Raynaud-Symptomatik als Hinweis auf eine generalisierte Störung der Durchblutungsregulation [23].

### **2.4.1 Intraokulärer Druck**

Eine relative Obstruktion im Bereich der Kammerwasserabflusswege kann zu einem erhöhten intraokulären Druck führen. Dieser stellt nach wie vor den bedeutendsten Risikofaktor dar. Auch sind starke Schwankungen des Augeninnendrucks unabhängig von seiner Höhe mit einem erhöhten Risiko der Progression verbunden [4], [105].

Zwei Mechanismen werden zur Zeit zum klassischen Modell der druckbedingten Glaukompathogenese diskutiert: Als eine direkte Folge des erhöhten IOD führt zum einen mechanischer Stress im Sinne von Scherkräften über eine Aktivierung von Astrozyten letztlich zum Absterben

retinaler Ganglienzellen und ihrer Axone [21], [109]. Die Rolle des erhöhten IOD in der Pathogenese des Glaukoms wird durch die Ergebnisse großer epidemiologischer Studien bestätigt, in denen durch konsequente medikamentöse oder chirurgische IOD-Senkung in einer Größenordnung von 25 - 30% die Verschlechterung der Gesichtsfelddefekte signifikant verlangsamt werden konnte [1], [3], [52], [53].

Zum anderen kann ein erhöhter oder schwankender IOD zu einem verminderten Perfusionsdruck am Sehnervenkopf führen, wodurch eine schlechtere Sauerstoffversorgung des Sehnervenkopfes resultiert.

Der IOD ist als Risikofaktor auch deswegen so bedeutend, weil er der einzige therapierbare Faktor ist. Allerdings spielen neben einem erhöhten IOD noch andere Faktoren eine Rolle in der Glaukompathogenese.

#### **2.4.2 Okuläre Durchblutung**

Da es auch Patienten gibt, die unter statistischen Normalwerten des IOD ein Glaukom entwickeln und auch mit niedrigen Druckwerten etwa 30% eine Progression erfahren, scheint eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber dem IOD vorzuliegen. Zudem besteht nur eine schwache Korrelation zwischen Ausprägungsgrad der glaukomatösen Optikusneuropathie und intraokulären Druckwerten [10], [55]. Es müssen also noch andere Faktoren außer dem erhöhten IOD an der Glaukomentwicklung teil haben.

Die Rolle der papillären Durchblutung in der Glaukompathogenese konnte erst mit der Weiterentwicklung verschiedener Verfahren zu ihrer Messung untermauert werden [5]. Verschiedene Verfahren fanden dazu in den letzten Jahren ihre Anwendung in Wissenschaft und Diagnostik:

**Okuläre Pulsamplitude (OBF):** ein modifiziertes hochsensitives Pneumotonometer zeichnet die pulssynchronen Schwankungen des Augeninnendrucks auf. Anhand einer mathematischen Formel wird aus den gemessenen Amplituden ein Schätzwert des gesamten Blutvolumens

geliefert, welches pro Herzschlag durch das Auge fließt. Dabei kann keine detaillierte Aussage über die Durchblutung in einzelnen Gefäßen oder Arealen des Auges wie der Netzhaut oder dem Sehnervenkopf gemacht werden.

**Farbkodierte Doppler Sonographie (Color Doppler Imaging, CDI):** trifft ein Schallpuls mit bestimmter Frequenz auf ein sich bewegendes Objekt, so unterscheidet sich die Frequenz des reflektierten Schalls von der des Schallpulses (Doppler-Shift). Bei der Farb-Dopplersonographie werden farbig kodierte Doppler-Signale, aus deren Doppler-Shift Flussrichtung und –geschwindigkeit berechnet werden können, direkt dem B-Mode überlagert. Die Farb-Dopplersonographie ermöglicht die nicht-invasive Quantifizierung des retrobulbären Blutflusses an ausgewählten Gefäßen (näheres zur CDI siehe Kapitel 3.3, Farbkodierte Dopplersonographie).

**Laserdopplerflowmetrie (LDF):** es erfolgt eine zweidimensionale Darstellung der kapillären Durchblutung von Retina und Choroidea. Transpupillär ausgesandtes Licht wird aufgrund des optischen Doppler-Effekts in seiner Frequenz verschoben reflektiert, wenn es auf bewegte Objekte trifft. Anhand dieser Frequenzverschiebungen lassen sich Blutfluss, Blutvolumen und Blutflussgeschwindigkeit quantifizieren.

**Laser Blood Flowmeter (LBF):** ist für die Bestimmung von Blutflussgeschwindigkeiten in den großen retinalen Gefäßen geeignet. Wird auch der Gefäßdurchmesser bestimmt, ist eine Berechnung des Blutzeitvolumens möglich.

**Heidelberg Retina Flowmeter (HRF):** auf einem Messbereich des Fundus wird die kapilläre Durchblutung bestimmt. Das Messergebnis sind dimensionslose Indices für Fluss, Volumen und Geschwindigkeit. Ein

Nachteil ist der mangelnde interindividuelle Vergleich und die schlechte Reproduzierbarkeit.

Keine dieser Methoden erfüllt den Goldstandard in der Durchblutungsdiagnostik, nämlich eine Messung des Blutflussvolumens.

Es konnte gezeigt werden, dass Glaukumpatienten eine verminderte Perfusion am Sehnervenkopf und der parapapillären Region aufweisen [46], [60], [82], [89]. Diese mangelnde Durchblutung korreliert mit morphologischen Veränderungen an der Papille [72]. Unter anderem sind die kleinen retrobulbären Gefäße wie die kurzen hinteren Ziliararterien betroffen, die den Sehnervenkopf versorgen [110]. Zudem finden sich Blutflussverminderungen vor allem bei Patienten mit progressiver Erkrankung [26], [40], [110], wobei Fortschreiten der Erkrankung, nachgewiesen durch Progression der Gesichtsfelddefekte, und ein verminderter retrobulbärer Blutfluss positiv miteinander korrelieren [27], [83], [85].

Ein verminderter Blutfluss wurde bei Glaukumpatienten nicht nur am Sehnervenkopf gefunden, sondern auch in der Nagelfalz-Kapillaroskopie. Diese Beobachtung wurde als ein Hinweis für eine systemische Komponente der verminderten Durchblutung angesehen [28].

Mittlerweile gilt eine Beteiligung der mangelhaften papillären Durchblutung in der Glaukopathogenese als gesichert. Es handelt sich um eine Störung der Mikrozirkulation, deren Ursache unter anderem in einer Veränderung der Regulation der Durchblutung zu sehen ist.

### **2.4.3 Beeinflussende Faktoren des okulären Blutflusses**

#### **Regulation des Blutflusses**

Die Durchblutung des Sehnervenkopfes unterliegt Regulationsmechanismen, die für einen konstanten lokalen Blutfluss über eine

bestimmte Bandbreite von systemischen Perfusionsdrücken sorgt [68], [69], [70], [71], [107]. Terminale Arteriolen regulieren über Veränderungen ihres Durchmessers den Blutfluss und bestimmen so den Widerstand im zuführenden Gefäß. Durch Regulation des Blutflusses wird eine von äußeren Faktoren weitgehend unabhängige Perfusion und somit Sauerstoff- und Nährstoffversorgung gewährleistet. Zu diesen Faktoren zählen neben dem arteriellen Mitteldruck und intraokulären Druck auch metabolische Größen wie O<sub>2</sub>-Abfall oder CO<sub>2</sub>-Anstieg [94]. Bei IOD-Werten von über 40 mmHg oder zu geringem arteriellen Mitteldruck unterschreitet der Perfusionsdruck jedoch das kritische Maß von etwa 30 mmHg, ab dem die Sauerstoffspannung im Gewebe abfällt [63], [68], [81]. In dieser Konstellation vervielfacht sich das Risiko für Schäden am Optikusnerven [96].

Eine Störung der Blutflussregulation am Sehnervenkopf konnte in verschiedenen Studien für PCOWG und NDG nachgewiesen werden [31], [35], [70], [71], [100]. Auf äußere Reize wie Kälteprovokation oder CO<sub>2</sub>-Inhalation, die eine Herausforderung an vaskuläre Regulationsmechanismen darstellen, reagierten Glaukompatienten nicht adäquat, sondern zeigten periphere und okuläre Vasospasmen [28], [64], [67], [93]. Die Ursache dieser mangelhaften Adaptionfähigkeit wird mit einer Fehlfunktion der Regulationsmechanismen begründet [29]. Flammer propagiert in diesem Zusammenhang das Modell des Reperfusionsschadens, bei dem es nach einer Phase der fehlregulationsbedingten Ischämie durch Einströmen von freien Radikalen zur Schädigung der Axone kommt [21].

### **Lagerung**

Bedingt durch die Wirkung der Schwerkraft zeigt sich bei Änderung der Körperlage vom Sitzen zum Liegen nicht nur ein Anstieg des intraokulären Drucks [54], sondern auch ein Einfluss auf die retrobulbäre Hämodynamik. Ein Lagerungsmanöver mit Änderung der Körperposition von sitzend zu

liegend und umgekehrt kann somit als eine Herausforderung an die regulatorischen Mechanismen dienen.

Verschiedene Untersuchungen zeigten bereits eine veränderte Reaktion der okulären Hämodynamik von Glaukompatienten im Vergleich zu Normalprobanden auf eine derartige Provokation der Regulationsmechanismen.

Am deutlichsten wird dieser Unterschied beim Vergleich des Regulationsverhaltens der kurzen hinteren Ziliararterien (Arteria ciliaris posterior brevis, ACPB), die für die Blutversorgung des Sehnervenkopfes von zentraler Bedeutung sind (siehe hierzu Kapitel 3.3.1, Blutversorgung des Sehnervenkopfes). Am gesunden Auge kommt es zehn Minuten nach einem Lagerungsmanöver von sitzender zu liegender Körperposition zu keiner signifikanten Änderung der Blutflussgeschwindigkeiten sowie des Widerstandsindex (genauer zur Methode siehe Kapitel 3.3.2, Messverfahren und Durchführung des CDI). Dies kann als Zeichen intakter Regulationsmechanismen gewertet werden.

Die Augen von Glaukompatienten zeigen dagegen ein anderes Verhalten der Flussgeschwindigkeiten. Trotz zehnminütiger Adaptionszeit nach Lagewechsel von Sitzen zu Liegen kommt es zu einem persistierenden Anstieg der Blutflussgeschwindigkeiten in der ACPB. Dies weist auf gestörte Regulationsmechanismen hin [17], [24].

	<b>Blutflussgeschwindigkeit</b>	<b>Widerstandsindex</b>
<b>Gesund</b>	Keine Änderung	Keine Änderung
<b>Glaukom</b>	Anstieg	Rückgang

*Tab. 1.1: Verhalten der dopplersonographischen Parameter der kurzen hinteren Ziliararterie bei Lagerung von gesunden Probanden und Glaukompatienten [17], [24]*

Eine weitere Studie prüfte Blutflussgeschwindigkeiten im Lagerungsmanöver mittels Laser Doppler Flowmetrie. Während Normalprobanden auch hier keinen Anstieg der Geschwindigkeit in



retinalen Gefäßen zeigten, wies die Gruppe der Glaukumpatienten eine weitaus breitere Streuung der Werte in Reaktion auf die veränderte Körperposition auf. Signifikante Steigerungen des Blutflusses wurden in dieser Studie als ein Mangel an regulatorischer Fähigkeit interpretiert, deutliche Abfälle als ein Hinweis auf vasospastische Phänomene gedeutet [19].

#### **2.4.4 Glaukom als multifaktorielle Erkrankung**

Über die exakte Ursache für das Auftreten einer Mikrozirkulationsstörung und einer gestörten Regulationsfähigkeit bei Glaukumpatienten und den Einfluss einer erhöhten IOD-Lage auf die Regulationskapazität ist noch nicht viel bekannt. Neben einer endothelialen Dysfunktion [37], [79] wird eine Störung des autonomen Nervensystems als mögliche Ätiologie diskutiert [42], [99].

Eine vaskuläre Dysfunktion aufgrund gestörter Regulationsmechanismen verhindert genügend flexible Reaktionen der Hämodynamik auf erhöhten oder schwankenden IOD oder Blutdruckschwankungen [33], [84]. Mögliche Folge ist eine Ischämie des Sehnervenkopfes mit resultierendem Untergang retinaler Ganglienzellen [23]. Neuere Modelle zur Pathogenese des Glaukoms machen eine insuffiziente Regulation verantwortlich für instabilen Perfusionsdruck mit der Folge von unzureichender Sauerstoffversorgung des Gewebes. So kommt es zu oxidativem Stress (Bildung von Superoxidradikalen  $O_2^-$ ), der eine Aktivierung von Astrozyten auslösen kann und deren NO-Ausschüttung zur intrazellulären Bildung von Peroxynitrat (ONOO<sup>-</sup>) führt. Diese lagern sich in Axonen im Sehnervenkopf an und induzieren hier eine Apoptose [62].

Mittlerweile wird das Glaukom als eine multifaktorielle Erkrankung betrachtet. Ebenso wenig wie ein erhöhter IOD ist eine verminderte Durchblutung alleiniger Verursacher des glaukomatösen Schadens. Erst beim Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren führt ein Versagen der

Kompensationsmechanismen - im Sinne einer mangelhaften Regulation - zur Schädigung des Optikusnerven.

## 2.5 Therapeutische Möglichkeiten

Das Ziel der Glaukomtherapie ist die Verhinderung weiterer Verluste der visuellen Funktion. Zur Verbesserung der Mikrozirkulationsdefizite ist in der Therapie bislang kein Verfahren etabliert. Daher bleibt bislang der einzige therapierbare Faktor der intraokuläre Druck. Zu seiner Senkung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

### 2.5.1 Medikamentöse Therapie

Wirkstoffspezifisch kann die topische konservative Therapie den IOD entweder über eine Minderung der Kammerwasserproduktion oder über eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses senken.

Mechanismus	Wirkstoff
Senkung der Kammerwasser-Sekretion	β-Blocker
	Carboanhydrasehemmer
	alpha-2-Agonisten
Verbesserung des uveoskleralen Abflusses	Prostaglandinderivate
	alpha-2-Agonist Brimonidin
Verbesserung des trabekulären Abflusses	Prostaglandinderivat Bimatoprost
	Parasympathomimetika

*Tab. 1.2: Übersicht über Wirkmechanismen der medikamentösen Glaukomtherapeutika*

Einige der topisch angewandten Glaukomtherapeutika wurden bereits auf ihre Wirkung auf die okuläre Durchblutung untersucht. Der Carboanhydrasehemmer Dorzolamid sorgt für eine Verbesserung der retrobulbären Durchblutung [111]. Brinzolamid, Latanoprost, Bimatoprost

und Brimonidin verhalten sich hämodynamisch neutral [34], [45], [47], [92].

### 2.5.2 Operative Therapie

Die Indikation zur Operation wird gestellt bei einem Versagen der konservativen Therapie, z.B. bei nichtkontrollierbarem Druck trotz Mehrfach-Medikation oder bei Progression der Erkrankung trotz maximaler medikamentöser Therapie. Ein operatives Vorgehen ist auch bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegen die topische Medikation oder bei mangelnder Compliance angezeigt.

Je nach Verfahren kann die Reduktion des IOD erreicht werden über:

Mechanismus	Verfahren
Verminderung der Kammerwasserproduktion	Zyklophotokoagulation
Verminderung des Abflusswiderstandes	Argon-Laser-Trabekuloplastik
Schaffung neuer Abflussmöglichkeiten	
Penetrierende Verfahren	Trabekulektomie
	Goniotrepanation
Nicht-penetrierende Verfahren	Trabekulotomie
	Tiefe Sklerektomie
	Viskokanalostomie

Tab. 1.3: Übersicht der operativen Glaukomtherapie

Bei der Trabekulektomie wird chirurgisch eine geführte Fistel zwischen Vorderkammer und subkonjunktivalem Raum geschaffen. Mit diesem penetrierenden Vorgehen kann eine effektive Drucksenkung erreicht werden. Das Auftreten teils schwerwiegender Komplikationen wie eine zu starke Filtrationswirkung mit konsekutiver Bulbushypotonie, eine beschleunigte Progression der senilen Katarakt sowie Infektionen von

Vorderkammer oder Filterkissen führte zur Entwicklung der nicht-penetrierenden Verfahren, die in den letzten Jahren an Bedeutung gewinnen konnten [86].

Die tiefe Sklerektomie wurde, beruhend auf dem ersten nicht-penetrierenden Verfahren nach Krasnov [48], von Fedorov und Zimmerman weiterentwickelt [18], [113]. Bei dieser Technik wird ein besserer Kammerwasserabfluss ermöglicht, 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 nicht-penetrierende Verfahren konnte die postoperative Komplikationsrate deutlich gesenkt werden [2], [16], [59], [90] und die tiefe Sklerektomie hat sich als effektive drucksenkende Maßnahme etablieren können [58], [108].

## **2.6 Operative Verfahren und okuläre Perfusion: Hypothesen der Arbeit**

Obwohl ein erhöhter IOD nicht immer alleiniger Verursacher des glaukomatösen Schadens ist, bleibt seine Senkung Zentrum aller Behandlungsformen. Von einer Senkung des IOD profitieren auch Patienten mit NDG sowie Patienten mit einer nachgewiesenen gestörten Hämodynamik [3], [14].

Ob und in welcher Weise die Druck senkenden Verfahren einen Einfluss auf die Durchblutungssituation am Sehnervenkopf haben, ist Gegenstand vieler Studien. Wünschenswert wäre eine Möglichkeit zur Druck senkenden Therapie mit mindestens neutralem Effekt auf die papilläre Perfusion.

Bislang wurden die Auswirkungen der chirurgischen Drucksenkung auf die okuläre Perfusion hauptsächlich für die penetrierenden Verfahren untersucht. Die Trabekulektomie zeigte neben einer durchschnittlichen

IOD-Senkung von 45% einen positiven Effekt auf die retrobulbäre Blutflussgeschwindigkeit [25], [39], [73], [98].

Eine Auswirkung der nicht-penetrierenden Verfahren auf die Durchblutung des Sehnervenkopfes sowie ein möglicher Einfluss der operativen Drucksenkung auf die Regulation der okulären Durchblutung wurde noch nicht untersucht. In dieser Arbeit soll daher der Effekt der tiefen Sklerektomie auf die retrobulbäre Perfusion sowie auf die Regulationsmechanismen unter Provokationsbedingungen untersucht werden.

Es wurde zum einen untersucht, ob es durch die operative Drucksenkung generell zu einer Veränderung der retrobulbären Durchblutung kommt (statische Messung) und zum anderen, ob sich die regulatorische Kapazität in Reaktion auf einen Wechsel der Körperlage durch den Druck senkenden Eingriff verändert (dynamische Messung).

Die Differenzierung in statische und dynamische Messung erfolgt unter der Annahme, dass durch systemische Provokation Änderungen der Regulationskapazität deutlicher zu Tage treten. Die dynamische Messung bietet somit ein sensitiveres Verfahren zur Aufdeckung von Perfusionsstörungen. Dadurch ist eine genauere Aussage über die Wechselwirkung und Abgrenzbarkeit von intraokulärem Druck und Durchblutung als Risikofaktoren für das Glaukom möglich.

Werden Augeninnendruck und Durchblutung als zwei voneinander unabhängige Risikofaktoren angesehen, so sollten trotz operativer IOD-Senkung keine Änderungen der statischen und dynamischen Messungen möglich sein.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

In diese Auswertung wurden Patienten mit einem PCOWG oder Pseudoexfoliationsglaukom (PEX), bei denen im Zeitraum von Juni bis November 2007 in der UKE Augenklinik eine tiefe Sklerektomie als Druck senkende Maßnahme durchgeführt wurde, eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Sekundärglaukome, Refraktionsanomalien über +/- 6 Dioptrien und voran gegangene Druck senkende Operationen am betreffenden Auge. Der Visus beider Augen sollte besser sein als Fingerzählen. Die Durchführung der Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Richtlinien der zuständigen und genehmigenden Ethikkommission. Alle Patienten hatten der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten ausdrücklich zugestimmt.

#### **3.1.1 Beschreibung des Kollektivs**

Insgesamt wurden 28 Augen von 25 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Genauere Angaben zu den Patientendaten finden sich in Kapitel 4, Ergebnisse.

#### **3.1.2 Durchführung der tiefen Sklerektomie**

Alle Operationen wurden von derselben erfahrenen Operateurin nach standardisiertem Vorgehen durchgeführt: Nach Eröffnen der Bindehaut zwischen 11 und 1h erfolgte die Präparation eines ersten lamellären Skleradeckels von etwa 4 x 5 mm Größe bis in die klare Hornhaut. Darunter wurde ein zweiter kleinerer Deckel umschnitten und nach vorne bis über die Blau-Weiß-Grenze (Übergang der Sklera zur Hornhaut) präpariert. Der tiefe Skleradeckel wurde exzidiert, so dass das Trabekelwerk und der Schlemmsche Kanal freilagen. Der Schlemmsche Kanal wurde entdacht und das Descemet-Fenster dargestellt. Nun erfolgte

ein Peeling des juxtakanalikulären Maschenwerkes. In den Schlemmschen Kanal wurde ein Platzhalter (T-Flux oder SK-Gel) implantiert. Die Präparation an der korneoskleralen Grenze erfolgte bis an die Descemet-Membran. Es entstand so ein „skleraler See“, der über vielfältige Wege seinen Abfluss finden kann. Abschließend wurde der oberflächliche Skleradeckel durch vier Einzelknopfnähte mit 10-0-Biosorb-Fäden fixiert und die Bindehaut verschlossen.

Bei den implantierten Platzhaltern handelt es sich um ein Implantat aus resorbierbarer, hoch vernetzter Hyaluronsäure (SK-Gel), zum anderen aus hydrophilem, nicht absorbierbarem Acryl (T-Flux).

## **3.2 Klinische Glaukomverlaufdiagnostik**

Vor der OP wurden eine vollständige ophthalmologische Untersuchung einschließlich Visus und Applanationstonometrie sowie eine statische Perimetrie durchgeführt.

### **3.2.1 Applanationstonometrie nach Goldmann**

Die Applanationstonometrie stellt heute das Standardverfahren zur Messung des IOD dar. Zur Messung des Augeninnendrucks wurde ein Haag-Streit-Applanationstonometer verwendet, das an der Spaltlampe angebracht ist. Die Messungen wurden stets im Sitzen durchgeführt. Nach Lokalanästhesie und Färbung des Tränenfilms mit Fluoreszein (Thilorbin®, Alcon Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland) erfolgte das Aufsetzen des Messköpfchens auf die apikale Hornhaut sowie die Einstellung der korrekten Andruckspannung und das Ablesen des Augeninnendrucks an der Tonometerskala.

### **3.2.2 Perimetrie**

Die automatisierte statische Schwellenwert-Perimetrie prüft die topographische Verteilung der Empfindlichkeit gegenüber Lichtreizen.

Das Gesichtsfeld wurde am Humphrey-Feldanalyzer geprüft. Es wurde der 30-2-Schwellentest im Weiß-Weiß-Modus durchgeführt, die Stimulusdauer betrug 0,2 Sekunden. Im 30° Gesichtsfeld wurden monokular an je 76 Punkten Lichtreize vor gedimmtem Hintergrund (10 cd/m<sup>2</sup>) dargeboten. Jeder erkannte Reiz wurde mittels Knopfdruck bestätigt. Die Fixationskontrolle wurde automatisch mittels Stimulusdarbietung im blinden Fleck durchgeführt.

Die Mean Deviation (MD) beschreibt die mittlere Differenz zwischen der normalen alterskorrigierten und der retinalen Empfindlichkeit des untersuchten Patienten (Mittelwert aus allen getesteten Messpunkten). Sie gilt als funktionelles Maß für die Schädigung der retinalen Nervenfaserschicht und ist somit ein sensibler Parameter für einen diffusen Gesichtsfeldschaden. Gemessen wird sie in Dezibel (dB).

### **3.2.3 Subjektive Visusbestimmung**

Die standardisierte Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe erfolgte mit Zahlenreihen in sechs Metern Entfernung.

## **3.3 Farbkodierte Dopplersonographie**

Patienten, die sich bereit erklärten, an der Auswertung teilzunehmen, wurden am Tag der präoperativen Aufnahmeuntersuchung sowie vier Wochen postoperativ jeweils einer dopplersonographischen Untersuchung mit Lagerungsmanöver unterzogen. Die Farb-Dopplersonographie ermöglicht die nicht-invasive Quantifizierung des retrobulbären Blutflusses an ausgewählten Gefäßen.

### **3.3.1 Blutversorgung des Sehnervenkopfes**

Das Auge wird arteriell überwiegend durch den ersten Ast der A. carotis interna mit Blut versorgt, die A. ophthalmica (AO). Diese verzweigt sich im Verlauf u.a. in die kleinen retrobulbären Gefäße. Die Blutversorgung des Sehnervenkopfes lässt sich entsprechend seiner anatomischen Aufteilung



beschreiben. Die oberflächliche Nervenfaserschicht wird von Arteriolen der A. centralis retinae (ACR) versorgt, während der prälaminaire Bereich, die Lamina cribrosa und der retrolaminaire Bereich Blut aus den Aa. ciliares posteriores breves erhalten. Kurz vor der Sklera treten die ACPB aus der A. ophthalmica aus und bilden ein dichtes Kapillarnetz um den Sehnervenkopf, den Zinn-Hallerschen Gefäßkranz mit vereinzelt Anastomosen zur ACR [36], [65]. Die ACPB konstituieren somit die arterielle Hauptversorgung des Sehnervenkopfes und der peripapillären Region.

Der venöse Abfluss erfolgt über die V. centralis retinae, bis auf den oberflächlichen Anteil des Sehnervenkopfes, der auch über die peripapillären choroidalen Venen drainiert [36].

### **3.3.2 Messverfahren und Durchführung des CDI**

Für diese Studie wurde das Gerät Sonoline Elegra Advanced System (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem linearen phased-array-Ultraschall-Applikator, Typ 7,5 L 40 eingesetzt. Die Ultraschallfrequenz lag bei bis zu 7,5 MHz. Die Sendeenergie wurde auf 3% reduziert.

Der Schallkopf wurde, ohne Druck auf den Bulbus auszuüben, auf das geschlossene Lid aufgesetzt. Zur Kopplung wurde ein carbomerhaltiges Augengel (Vidisic®, Dr. Mann Pharma, Hamburg, Deutschland) angewendet.

Zunächst wurde der N. opticus als Leitstruktur aufgesucht, dann nach folgendem Schema der Blutfluss des jeweiligen Gefäßes winkeltkorrigiert gemessen: Die ACR wurde kurz vor ihrem Durchtritt durch die Lamina cribrosa, die ACPB möglichst dicht vor ihrem Durchtritt durch die Sklera dargestellt. Die AO wurde kurz vor oder nach ihrer Kreuzung mit dem N. opticus dargestellt. Pro Gefäß wurden dabei mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet. Die exakte Lokalisation der Messung wurde für jedes Gefäß protokolliert. Die postoperative Aufzeichnung der Blutflüsse erfolgte an den gleichen Messpunkten.

Zur quantitativen Beschreibung der aufgezeichneten Flusskurven wurden folgende Messgrößen bestimmt:

Systolische Spitzengeschwindigkeit (peak systolic velocity = PSV [cm/s]), enddiastolische Geschwindigkeit (end diastolic velocity = EDV [cm/s]), mittlere maximale Geschwindigkeit (time average maximum velocity = TAMx [cm/s]), gemittelte mittlere Geschwindigkeit (time average mean velocity = TAMn [cm/s]). Aus diesen Geschwindigkeiten wurden der Pulsatilitätsindex PI nach Gosling ( $PI = [PSV - EDV] / TAMx$ ) und der Widerstandsindex RI nach Pourcelot ( $RI = [PSV - EDV] / PSV$ ) berechnet.

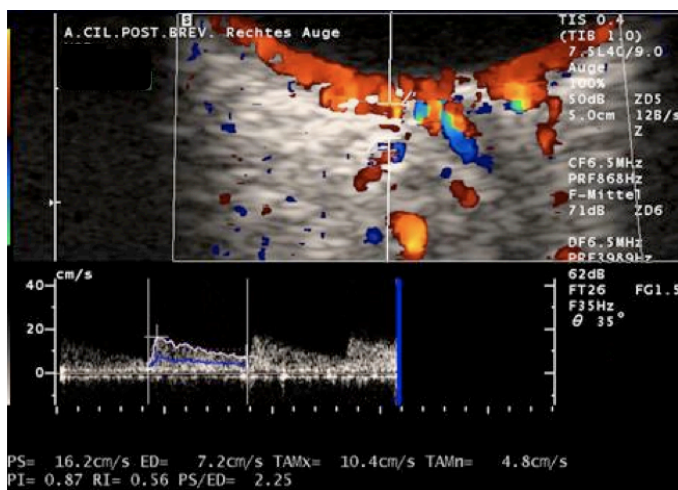


Abb. 3.1: CDI-Darstellung der ACPB

### 3.3.3 Lagerungsprotokoll als Prüfung der Regulationsmechanismen

Das Lagerungsmanöver als hydrostatische Provokation dient der Prüfung der regulatorischen Kapazität der den Sehnervenkopf versorgenden Gefäße. Jeder Patient wurde zunächst in sitzender, danach in liegender und abschließend wieder in sitzender Position untersucht.

Die indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci erfolgte mit einer um den Oberarm angelegten Gummimanschette mit angeschlossenem Manometer. Die Pulsmessung erfolgte durch Auszählung durch Palpation der A. radialis.

<b>Standard</b>	Patient in sitzender Position für 10 Minuten Blutdruck- und Puls-Messung Farb-Dopplersonographie des betreffenden Auges an folgenden Gefäßen: ACR, ACPB, AO
<b>Liegend</b>	Patient in flacher Rückenlage für 10 Minuten Blutdruck- und Puls-Messung Farb-Dopplersonographie des betreffenden Auges an folgenden Gefäßen: ACR, ACPB, AO
<b>Sitzend</b>	Patient in sitzender Position für 10 Minuten Blutdruck- und Puls-Messung Farb-Dopplersonographie des betreffenden Auges an folgenden Gefäßen: ACR, ACPB, AO

Tab.3.1: Lagerungsprotokoll (ACR: Arteria centralis retinae, ACPB: Arteria ciliaris posterior brevis, AO: Arteria ophthalmica)

### 3.4 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden im Hamburger Glaukomregister, einer Datenbank auf der Basis von Microsoft Access, archiviert und der weiteren statistischen Auswertung zugänglich gemacht. Die statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel und R.

Alle angegebenen Daten sind – soweit nicht anders vermerkt - als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung anzusehen.

Zum Vergleich der Blutflussparameter vor und nach tiefer Sklerektomie wurden die Mittelwerte der Test-Variablen mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben miteinander verbunden.

Zur Prüfung des Lagerungsverhaltens wurde der Tukey-Test zum paarweisen Vergleich der Mittelwerte herangezogen. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

---

## 4 Ergebnisse

In die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 25 Patienten eingeschlossen. Bei drei dieser Patienten wurde die tiefe Sklerektomie an beiden Augen durchgeführt, so dass 28 operierte Augen ausgewertet wurden. Bei vierzehn Augen handelte es sich um einen Ersteingriff, die andere Hälfte war bereits am Partnerauge (2. Auge) mit einer tiefen Sklerektomie operiert. Bei 13 Augen wurde die tiefe Sklerektomie als alleiniger Eingriff durchgeführt, bei 15 Augen wurde sie mit einer Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse kombiniert. Als Implantat wurde bei 26 Augen T-Flux verwendet und in zwei Fällen SK-Gel.

*Tab. 4.1: Geschlecht und Alter der Patienten und ophthalmologische Daten der operierten Augen (GF: Gesichtsfeld, MD: mittlere Defekttiefe, CD-Ratio: Cup-Disc-Ratio, PEX: Pseudoexfoliationsglaukom, PCOWG: Primär chronisches Offenwinkelglaukom, L: linkes Auge, R: rechtes Auge, TS: Tiefe Sklerektomie, Phako: Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation, n.d.: nicht durchgeführt, MW: Mittelwert, +/-: Standardabweichung)*

♀/♂	Alter [Jahre]	Visus	CD-Ratio	GF [MD]	Glaukom	operiertes Auge	OP/ Implantat
♂	40	0,6	1	-32,05	PCOWG	L	TS/T-Flux
♂	40	1	1	-24,80	PCOWG	R	TS/T-Flux
♂	68	0,4	1	-21,87	PCOWG	R	TS/T-Flux
♀	75	0,6	0,8	-12,64	PCOWG	R	TS/SK-Gel
♂	80	0,9	0,9	-16,64	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♀	74	0,8	1	-10,51	PCOWG	R	TS+Phako/T-Flux
♀	62	0,5	1	-13,69	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♂	67	1	1	-8,32	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♂	71	0,8	0,9	-15,32	PCOWG	L	TS/T-Flux
♀	66	0,7	0,6	-10,85	PEX	L	TS/T-Flux
♀	68	1	1	-22,95	PEX	R	TS+Phako/T-Flux
♀	66	1	0,8	-5,47	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♀	72	0,9	0,8	-2,03	PCOWG	R	TS/T-Flux
♀	78	0,5	1	-9,41	PCOWG	R	TS/T-Flux
♀	78	0,5	0,9	-17,38	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♀	84	0,8	0,9	-4,59	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♀	68	1	0,9	-4,10	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♂	63	1	0,7	-8,00	PCOWG	R	TS/T-Flux
♂	79	0,8	0,4	-1,13	PCOWG	R	TS/T-Flux
♂	79	0,7	1	-6,05	PCOWG	L	TS+Phako/T-Flux
♀	67	1	0,3	-18,62	PCOWG	R	TS+Phako/T-Flux
♂	46	1	0,9	-6,25	PCOWG	L	TS/T-Flux
♀	56	1	0,5	-1,74	PCOWG	R	TS+Phako/T-Flux
♂	64	0,8	1	n.d.	PCOWG	R	TS+Phako/T-Flux
♀	63	1	1	-4,28	PCOWG	L	TS/T-Flux
♀	85	0,6	0,5	-13,54	PEX	R	TS/T-Flux
♂	87	0,3	0,7	-17,09	PCOWG	R	TS+Phako/SK-Gel
♂	78	0,8	0,6	-16,06	PCOWG	R	TS/T-Flux
MW	68,7	0,79	0,82	-12,05			
+/-	12,01	0,21	0,21	7,67			

## **4.1 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf den intraokulären Druck und die Augentropfenapplikation**

### **4.1.1 Intraokulärer Druck**

In der Untersuchung vor der tiefen Sklerektomie betrug der applanatorisch ermittelte IOD im Mittel  $16,1 \pm 0,7$  mmHg. Vier Wochen nach der Operation konnte eine signifikante Senkung um durchschnittlich  $3,0$  mmHg auf  $13,1 \pm 0,7$  mmHg beobachtet werden (19% Druckabfall,  $p < 0,01$ ).

### **4.1.2 Augentropfen**

#### **Anzahl der applizierten Augentropfen**

Präoperativ wurden 23 der 25 untersuchten Patienten mit topischen IOD senkenden Präparaten behandelt. Hiervon benötigten 16 Patienten eine Therapie mit drei oder vier Wirkstoffen. Vier Wochen nach Durchführung der TS benötigten noch fünf Patienten eine lokale Therapie. Es wurden jetzt meist noch ein, bei einem Patienten zwei Wirkstoffe appliziert. Die durchschnittliche Anzahl der lokal applizierten Druck senkenden Tropfen lag präoperativ bei  $2,8 \pm 1,1$  und konnte signifikant auf  $0,3 \pm 0,5$  gesenkt werden ( $p < 0,01$ ).

#### **Art der applizierten Augentropfen**

Während präoperativ insgesamt elf verschiedene Präparate angewendet wurden, waren es postoperativ noch drei.

Präparat	Anzahl [n]	
	Präoperativ	Postoperativ
Travoprost	8	0
Bimatoprost	7	6
Latanoprost	6	0
Brinzolamid	3	0
Dorzolamid	2	0
Brimonidin	10	1
Pilocarpin	2	0
Bimatoprost – Timololmaleat Kombination	1	0
Latanoprost – Timololmaleat Kombination	2	0
Dorzolamid - Timololmaleat Kombination	14	1
Brimonidin - Timololmaleat Kombination	4	0

Tab. 4.2: Art der angewendeten Augentropfen (Präparate) prä- und vier Wochen postoperativ

## 4.2 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf die retrobulbäre Hämodynamik

Der Einfluss der tiefen Sklerektomie auf den retrobulbären Blutfluss wurde mittels Farb-Dopplersonographischer Messung der Blutflussgeschwindigkeiten vor und vier Wochen nach der Operation in der Standard-Messung untersucht.

Die gemessenen Parameter waren systolische Spitzengeschwindigkeit (peak systolic velocity = PSV [cm/s]), enddiastolische Geschwindigkeit (end diastolic velocity = EDV [cm/s]). Aus diesen Geschwindigkeiten wurde der Widerstandsindex RI nach Pourcelot ( $RI = [PSV - EDV] / PSV$ ) berechnet.

Im Vergleich vor und vier Wochen nach tiefer Sklerektomie wurde in keinem der untersuchten Gefäße eine statistisch signifikante Veränderung der ermittelten Blutflussparameter gefunden.

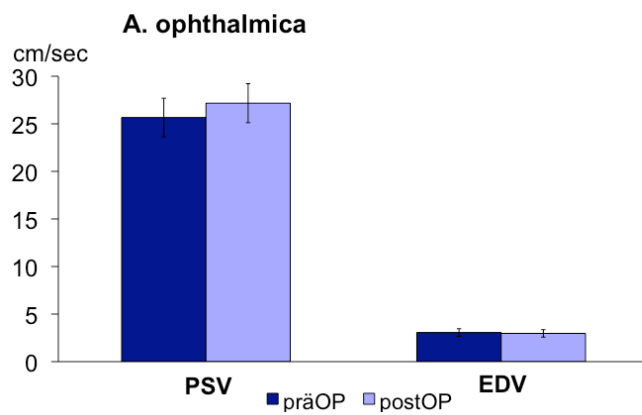


Abb. 4.3 A

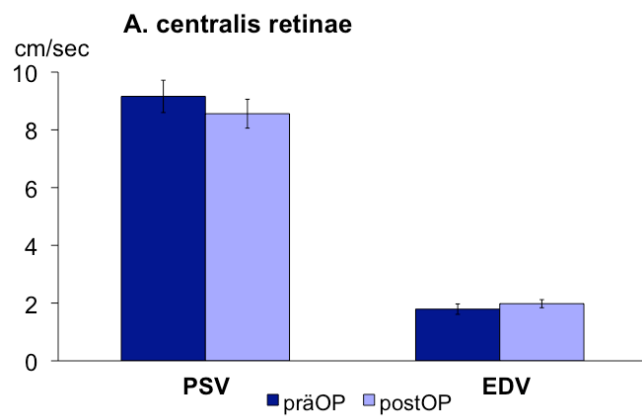


Abb. 4.3 B

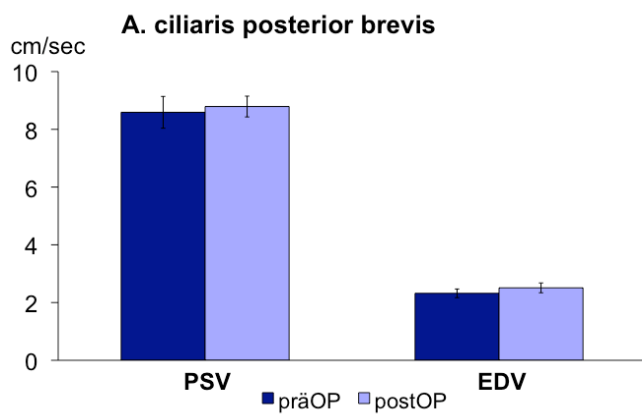


Abb. 4.3 C

Abb 4.3 A-C: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten PSV (systolische Spitzengeschwindigkeit) und EDV (enddiastolische Geschwindigkeit) in den Gefäßen A. ophthalmica, A. centralis retinae sowie A. ciliaris posterior brevis jeweils prä- und vier Wochen postoperativ



		PSV [cms/s]	EDV [cms/s]	RI
<b>AO</b>	präOP	25,7 ± 2,0	3,1 ± 0,4	0,9 ± 0,01
	postOP	27,2 ± 2,1	3,0 ± 0,4	0,9 ± 0,02
	p-Wert	0,381	0,781	0,893
<b>ACR</b>	präOP	9,2 ± 0,6	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,02
	postOP	8,6 ± 0,5	2,0 ± 0,1	0,8 ± 0,01
	p-Wert	0,313	0,431	0,087
<b>ACPB</b>	präOP	8,6 ± 0,6	2,3 ± 0,2	0,8 ± 0,07
	postOP	8,8 ± 0,4	2,5 ± 0,2	0,7 ± 0,02
	p-Wert	0,756	0,458	0,239

Tab. 4.3: Blutflussparameter PSV, EDV und RI in den Gefäßen AO, ACR und ACPB jeweils prä- und vier Wochen postoperativ (PSV: Systolische Spitzengeschwindigkeit, EDV: Enddiastolische Geschwindigkeit, RI: Widerstandsindex, AO: Arteria ophthalmica, ACR: Arteria centralis retinae, ACPB: Arteria ciliaris posterior brevis, +/-: Standardabweichung)

### 4.3 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf die Lageabhängigkeit der retrobulbären Hämodynamik

Zur Überprüfung eines Einflusses der tiefen Sklerektomie auf die Regulationskapazität des retrobulbären Blutflusses wurden die Patienten vor und nach dem Druck senkenden Eingriff einem Lagerungsmanöver unterzogen. Die erste untersuchte Position war nach 10 minütiger Ruhephase in sitzender Körperlage (Standard), dann 10 Minuten nach Lagewechsel flach auf dem Rücken liegend (liegend) und zuletzt nach Aufsetzen nach weiteren zehn Minuten (sitzend). Alle angegebenen Veränderungen beziehen sich auf die jeweils vorige Körperlage, d.h. die liegende Position wird mit der Standard-Position verglichen und die sitzende Position mit der liegenden Körperlage.

Präoperativ geht ein Wechsel der Körperlage von Standard zu liegend in der AO, ACR und ACPB einher mit einem Anstieg der Parameter PSV und EDV sowie einem Abfall des RI. Beim Aufsetzen zeigt sich in den

untersuchten Gefäßen ein Abfall der Flussgeschwindigkeiten und ein Anstieg des Widerstandsindex.

Verglichen wurden die gebildeten Differenzen der einzelnen Parameter in den Körperlagen jeweils vor und nach der Operation.

Postoperativ zeigt sich keine statistisch signifikante Änderung der untersuchten Parameter nach Lagewechsel.

Im Manöver Standard vs. liegend zeigt sich tendenziell in allen drei untersuchten Gefäßen postoperativ eine Verringerung der Differenzen in der PSV, EDV und RI.

Im Manöver liegend vs. sitzend ergibt sich in der AO eine tendenzielle Verringerung der lagerungsbedingten Unterschiede in der PSV, EDV und RI. Die ACR und ACPB weisen beim Wiederaufsetzen postoperativ tendenziell einen größeren Unterschied in den Differenzen der PSV und EDV auf. Der Widerstandsindex RI der ACPB zeigt keine Veränderung, der Widerstandsindex der ACR zeigt postoperativ eine geringe Differenz im Vergleich der beiden Körperlagen.

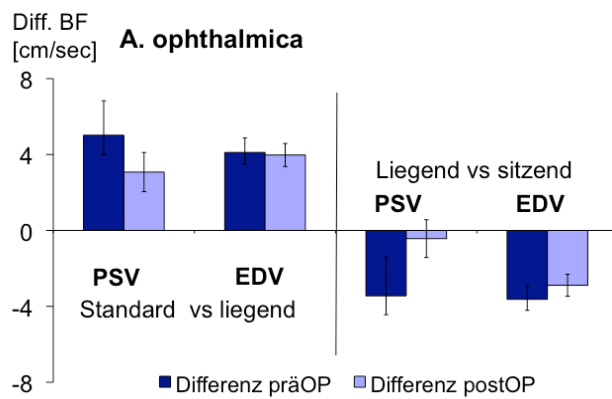


Abb. 4.4 A

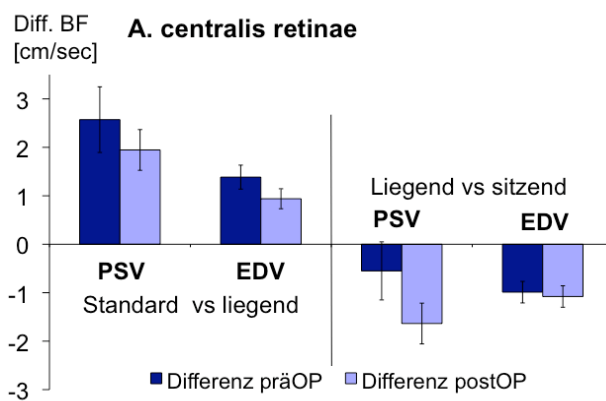


Abb. 4.4 B

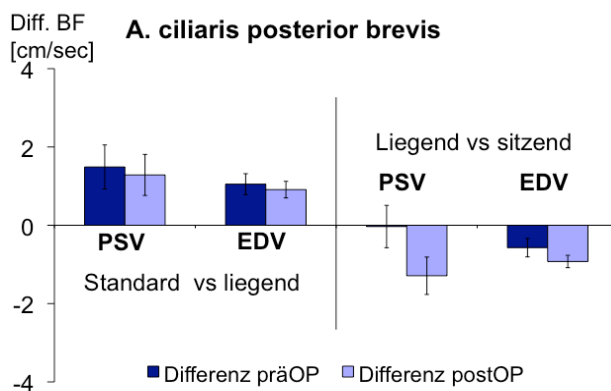


Abb. 4.4 C

Abb. 4.4 A-C: Darstellung der Differenzen, der sich im Lagerungsmanöver ändernden Blutflussgeschwindigkeiten jeweils prä- und vier Wochen postoperativ (PSV: Systolische Spitzengeschwindigkeit, EDV: Enddiastolische Geschwindigkeit, AO: Arteria ophthalmica, ACR: Arteria centralis retinae, ACPB: Arteria ciliaris posterior brevis, Diff.BF: Differenzen der Blutflussgeschwindigkeit)

		Diff. PSV	Diff. EDV	Diff. RI
<b>AO</b>	PräOP	5,0 +/- 1,8	4,1 +/- 0,8	-0,1 +/- 0,0
	PostOP	3,1 +/- 1,0	4,0 +/- 0,6	-0,1 +/- 0,0
	p-Wert	0,370	0,854	0,735
<b>ACR</b>	PräOP	2,6 +/- 0,7	1,4 +/- 0,2	-0,1 +/- 0,0
	PostOP	1,9 +/- 0,4	0,9 +/- 0,2	0,0 +/- 0,0
	p-Wert	0,434	0,134	0,222
<b>ACPB</b>	PräOP	1,5 +/- 0,6	1,1 +/- 0,3	-0,1 +/- 0,0
	PostOP	1,3 +/- 0,5	0,9 +/- 0,2	0,0 +/- 0,0
	p-Wert	0,764	0,662	0,335

Tab. 4.4: Differenzen der Blutflussparameter im Lagerungsmanöver Standard vs. liegend, prä- und vier Wochen postoperativ (Diff.: Differenzen der Blutflussparameter im Lagerungsversuch, PSV: Systolische Spitzengeschwindigkeit, EDV: Enddiastolische Geschwindigkeit, RI: Widerstandsindex, AO: Arteria ophthalmica, ACR: Arteria centralis retinae, ACPB: Arteria ciliaris posterior brevis, +/-: Standardabweichung)

		Diff. PSV	Diff. EDV	Diff. RI
<b>AO</b>	PräOP	-3,4 +/- 2,0	-3,6 +/- 0,7	-0,1 +/- 0,0
	PostOP	-0,4 +/- 1,0	-2,9 +/- 0,6	-0,1 +/- 0,0
	p-Wert	0,141	0,352	0,199
<b>ACPB</b>	PräOP	-0,0 +/- 0,5	-0,6 +/- 0,2	0,1 +/- 0,0
	PostOP	-1,3 +/- 0,5	-0,9 +/- 0,2	0,0 +/- 0,0
	p-Wert	0,064	0,289	0,847
<b>ACR</b>	PräOP	-0,6 +/- 0,6	-1,0 +/- 0,2	0,1 +/- 0,2
	PostOP	-1,6 +/- 0,4	-1,1 +/- 0,2	0,1 +/- 0,0
	p-Wert	0,154	0,769	0,604

Tab. 4.5: Differenzen der Blutflussparameter im Lagerungsmanöver liegend vs. sitzend, prä- und vier Wochen postoperativ (Diff.: Differenzen der Blutflussparameter im Lagerungsmanöver, PSV: Systolische Spitzengeschwindigkeit, EDV: Enddiastolische Geschwindigkeit, RI: Widerstandsindex, AO: Arteria ophthalmica, ACR: Arteria centralis retinae, ACPB: Arteria ciliaris posterior brevis, +/-: Standardabweichung)

### Blutdruck und Herzfrequenz

Präoperativ betrug der Blutdruck im Mittel 135,0 mmHg systolisch und 82,1 mmHg diastolisch (Standard). Im Liegen fiel er etwas ab und beim Wiederaufsetzen stieg der Blutdruck wieder etwas an.

Postoperativ lag der Blutdruck insgesamt etwas niedriger: in der Standard-Messung bei 130,5 mmHg systolisch, 80,2 mmHg diastolisch. Im Lagerungsmanöver zeigte sich ein ähnliches Verhalten wie präoperativ.

In keiner Position wurde ein signifikanter Unterschied des systolischen oder diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz (HF) im Vergleich prä- zu postoperativ gesehen.

Die Herzfrequenz zeigte in liegender Position einen Abfall und stieg beim Wiederaufsetzen an.

		Blutdruck		HF
		systolisch	diastolisch	
<b>Standard</b>	PräOP	135,0 +/- 18,6	82,1 +/- 8,8	74,7 +/- 11,1
	PostOP	130,5 +/- 15,5	80,2 +/- 7,5	75,9 +/- 10,9
	p-Wert	0,334	0,372	0,682
<b>Liegend</b>	PräOP	128,8 +/- 14,9	79,6 +/- 8,6	72,0 +/- 11,3
	PostOP	125,9 +/- 14,9	78,0 +/- 7,9	71,3 +/- 9,4
	p-Wert	0,476	0,468	0,798
<b>Sitzend</b>	PräOP	131,4 +/- 15,0	80,3 +/- 7,3	73,7 +/- 10,5
	PostOP	128,4 +/- 18,8	79,3 +/- 6,5	73,4 +/- 10,0
	P-Wert	0,434	0,565	0,897

Tab. 4.6: Blutdruck (systolisch/diastolisch) und Herzfrequenz prä- und vier Wochen postoperativ (HF: Herzfrequenz, +/-: Standardabweichung)

Im Lagerungsmanöver zeigte sich prä- und postoperativ zwischen den Positionen Standard, liegend und sitzend kein signifikanter Unterschied von Blutdruck oder Herzfrequenz.

## 5 Diskussion

### 5.1 Effektivität der tiefen Sklerektomie als Drucksenkende Operation

In der operativen Glaukomtherapie galten penetrierende Verfahren wie die Trabekulektomie traditionell als Methode der Wahl. Durch sie konnte eine effektive Drucksenkung erzielt werden. Allerdings traten in Folge eines übermäßigen Kammerwasserabflusses auch teils schwerwiegende Komplikationen auf wie z. B. aufgehobene Vorderkammer, Aderhautamotio oder persistierende Hypotonie.

Mit der Entwicklung und Anwendung von nicht-penetrierenden Maßnahmen wie der tiefen Sklerektomie konnten diese Risiken deutlich reduziert werden. Durch das nicht-penetrierende Vorgehen wird eine Reduktion des Widerstandes im Trabekelwerk erreicht und es wird eine dosierte Filtration mit kontrollierterer Drucksenkung ermöglicht.

Effektivität und Ausmaß der Drucksenkung dieser, im Vergleich zu penetrierenden Maßnahmen, „neuen“ Methoden sind allerdings Gegenstand intensiver Diskussionen [38], [49].

Durch Modifikationen der tiefen Sklerektomie wie der Anwendung von skleralen Platzhaltern [91] oder von Antimetaboliten [87] kann mittlerweile eine ebenso starke Druckreduktion wie durch penetrierende Verfahren erreicht werden. Hierdurch rücken jedoch auch wieder die Probleme der penetrierenden Verfahren bedingt durch Bulbushypotonie in den Vordergrund.

Die verwendeten Implantate SK-Gel und T-Flux stellen im Vergleich untereinander keinen Einflussfaktor auf den postoperativen IOD dar [108].

Bei nicht zufriedenstellender Drucklage wird in etwa 50% der Fälle eine YAG-Goniopunktion durchgeführt [2], [50], [57]. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive Behandlung im Sinne einer gezielten Fensterung der trabekulodescemetschen Membran mit dem Neodymium - Yttrium

Aluminium Garnet Laser, durch die der Durchfluss durch die Membran in den Kammerwinkel gesteigert wird.

In verschiedenen Studien werden z.B Trabekulektomie und die nicht penetrierende tiefe Sklerektomie einander gegenüber gestellt: Ambresin verglich tiefe Sklerektomie mit Kollagen-Implantat am einen und Trabekulektomie am anderen Auge desselben Patienten. Während 45% der Trabekulektomie-Augen postoperativ einen IOD von unter 21 mmHg hatten, war dies in 40% der TS-Augen der Fall. Hier zeigten sich allerdings auch 50% weniger Hyphäma und Aderhautablösung [2].

Auch eine weitere Studie, die ein Auge mit perforierender Operation und das Partnerauge mit tiefer Sklerektomie und Kollagen-Implantat behandelt, zeigte im Ergebnis einen signifikanten Unterschied des postoperativen IODs mit einem niedrigeren Druck in der Trabekulektomie-Gruppe [11].

In einem Verlauf von zehn Jahren konnte Bissig eine Drucksenkung von 55% (26,8 auf 12,2 mmHg) nach tiefer Sklerektomie beobachten [7].

Studien, in denen Patienten mit einem nicht absorbierbaren Implantat eingeschlossen wurden, sind mit dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv vergleichbar und es war hier eine Drucksenkung von 42% nach 41,3 Monaten möglich [38].

Auch bei Augen, die präoperativ bereits einen relativ niedrigen IOD hatten, konnte durch die TS noch eine signifikante Drucksenkung von durchschnittlich 18,4 auf 12,2 mmHg (34%) erreicht werden [108].

Zusammenfassend lässt sich die tiefe Sklerektomie als eine effektive Druck senkende Maßnahme beurteilen, die allerdings in ihrem Ausmaß vor allem der initialen Drucksenkung oftmals nicht an die penetrierenden Verfahren heranreicht. Dies beinhaltet aber auch, dass die tiefe Sklerektomie ebenfalls in Fällen angewendet werden kann, die bereits präoperativ eine relativ niedrige Drucklage aufweisen. Bei diesen Patienten ist ein operativer Eingriff trotz niedriger Drucklage z.B. aufgrund von

Augentropfenunverträglichkeit, mangelnder Compliance oder einer weiteren Progression der Erkrankung notwendig.

Ein direkter Vergleich der penetrierenden und nicht-penetrierenden Maßnahmen ist mitunter schwierig. Nicht in allen Studien finden sich Angaben zur angewandten topischen Druck senkenden Therapie oder der Zeitpunkt der postoperativen IOD-Kontrolle wird unterschiedlich definiert und reicht von einigen Wochen bis zu mehreren Jahren. Auch die präoperative IOD-Lage unterliegt einer großen Varianz. Je nach Operationstechnik kommen zudem verschiedene Implantate oder Antimetabolite zum Einsatz.

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv konnte eine signifikante Drucksenkung von  $16,1 \pm 0,73$  mmHg auf  $13,1 \pm 0,71$  mmHg (19%) durch die tiefe Sklerektomie beobachtet werden.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen (wie oben erwähnt) scheint das Ausmaß der Drucksenkung gering. Es finden sich allerdings kaum Studien, in denen präoperativ bereits ein so niedriger IOD vorliegt. Als Kriterium für den Erfolg einer Operation wird nach den Kriterien der European Glaucoma Society eine Drucksenkung von 20% oder ein postoperativer Druck von unter 21 mmHg ohne medikamentöse Behandlung gewertet.

Der präoperative IOD des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs lag mit  $16,1 \pm 0,73$  mmHg bereits deutlich unter diesem Wert. Nahezu alle Patienten erhielten eine topische Druck senkende Therapie von bis zu vier verschiedenen Wirkstoffen. Die Indikation zur Operation wurde u. a. aufgrund von Augentropfenunverträglichkeit und Progression des Glaukoms trotz bereits niedriger Drucklage gestellt.

Die medikamentöse Behandlung stellt einen wichtigen zu berücksichtigenden Faktor beim Vergleich des Druck senkenden Effektes der operativen Glaukomtherapie dar. In vielen Studien wird über prä- und



postoperativ angewendete Druck senkende Medikation keine Angabe gemacht oder es wurde ohne vorherige topische Therapie operiert.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten konnte vier Wochen postoperativ eine deutliche Reduktion der applizierten Augentropfen (AT) erreicht werden ( $2,8 \pm 1,1$  auf  $0,3 \pm 0,5$ ).

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse sind die Wirkstoffe der applizierten antiglaukomatösen Therapie. Hier ist nicht nur der deutliche Druck senkende Effekt der angewendeten AT präoperativ zu beachten, sondern vor allem der mögliche Einfluss einzelner Präparate auf die retrobulbäre Durchblutung.

Dorzolamid als topisch angewendeter Karboanhydrasehemmer zeigte als einziger Druck senkender Wirkstoff bislang einen deutlich positiven Effekt auf den retinalen und retrobulbären Blutfluss [6], [111]. Ein derartig möglicher Einfluss auf die vorliegende Untersuchung ist schwer zu quantifizieren.

Ohne Kombination mit Beta-Blockern wurde Dorzolamid bei zwei Patienten präoperativ verwendet. Zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung wurde kein Dorzolamid verwendet. Die meisten der anderen Präparate lieferten in Untersuchungen bzgl. ihrer Wirksamkeit auf die okuläre Durchblutung teils widersprüchliche Ergebnisse und gelten daher bislang als hämodynamisch neutral [34], [45], [47], [92], [111].

Von einer grundsätzlichen Verfälschung unserer Studienergebnisse durch das Absetzen der AT ist daher eher nicht auszugehen, kann letztlich aber nicht ausgeschlossen werden.

Auch eine kombinierte Durchführung der tiefen Sklerektomie mit Phakoemulsifikation beeinflusst das Operationsergebnis hinsichtlich der postoperativen Druckwerte nicht [102], [108].

## 5.2 Einfluss der IOD-Senkung auf den retrobulbären Blutfluss

Die okuläre Durchblutung ist vom Perfusionsdruck in den versorgenden Gefäßen abhängig. Der Perfusionsdruck wird dabei wie folgt bestimmt:

$$PD = MAD - IOD$$

*Abb. 5.1: Abhängigkeit des Perfusionsdrucks von arteriellem und intraokulärem Druck (PD: Perfusionsdruck, MAD: Mittlerer arterieller Druck, IOD: Intraokulärer Druck)*

Unter Annahme eines konstanten Blutdrucks sollte es somit theoretisch bei Herabsetzen des IODs zu einer Erhöhung des Perfusionsdrucks kommen. Andererseits findet zur Gewährleistung eines konstanten Blutflusses am Sehnervenkopf und im Auge eine kontinuierliche Regulation der Durchblutung statt. Hierbei wird über metabolische, neurogene und muskuläre Gegenregulationsmechanismen in den Gefäßbetten für einen Ausgleich verschiedener äußerer Einflussgrößen auf den okulären Blutfluss gesorgt [66].

Da bei der Glaukomerkrankung eine Dysregulation in der Perfusion des Sehnervenkopfes postuliert wird [79], [99], führten wir sowohl statische vorher – nachher Messungen als auch ein dynamisches Lagerungsmanöver als hydrostatische Provokation der regulatorischen Kapazität durch, um den Einfluss der tiefen Sklerektomie als Druck senkende Maßnahme auf die okuläre Durchblutung eingehender zu untersuchen.

In unseren statischen vorher – nachher Untersuchungen konnte trotz einer signifikanten Druckreduktion durch die tiefe Sklerektomie keine Beschleunigung der retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten nachgewiesen werden. Vor allem in den dynamischen Messungen nach der Provokation durch eine veränderte Körperposition sollten

Regulationsdefizite in der Versorgung des Sehnervenkopfes deutlicher zu Tage treten und ggf. durch Verbesserung der IOD-Lage reversibel sein.

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen IOD und okulärer Perfusion bei gesunden Probanden untersucht. Bei den Probanden wurde der Augeninnendruck mittels einer Sklerasaugkappe artifiziell angehoben und mit verschiedenen Messmethoden der Einfluss der IOD-Erhöhung auf die okuläre Perfusion untersucht.

In einem Versuch von Pillunat et al. zeigte sich bei artifizieller Druckerhöhung bei sieben von zehn untersuchten gesunden Probanden eine konstante Perfusion am Sehnervenkopf bis etwa 45 – 55 mmHg. Erst danach kam es zum signifikanten Abfall der mittels Laserdopplerflowmetry gewonnenen Blutflussparameter. Zwei der untersuchten Probanden zeigten allerdings bereits ab der ersten Druckerhöhung einen linearen Abfall des Blutflusses. Dies wurde als ein Fehlen der Regulationskapazität der lokalen Gefäße gedeutet [68].

Andere Studien zeigten ebenfalls eine direkte Beeinflussung des retrobulbären Blutflusses bei IOD-Erhöhung:

In der ACPB von gesunden Probanden wurde mittels CDI-Messung beispielsweise ein linearer Abfall von PSV und EDV sowie ein Anstieg des RI nach IOD-Erhöhung in Schritten von 5 mmHg festgestellt [40].

Auch Findl et al. erhöhten den IOD um 10 mmHg bzw. 20 mmHg und konnten ein Absinken der Blutflussgeschwindigkeit in der ACR um 5% bzw. 14% beobachten. Der Widerstandsindex zeigte umgekehrt signifikante Steigerungen [20].

Insbesondere in den unmittelbar retrobulbär gelegenen Gefäßen wirkte sich eine IOD-Änderung bei diesen gesunden Probanden also direkt aus, allerdings erst bei deutlicher Steigerung des IOD.

Bei Glaukompatienten hingegen zeigen zahlreiche klinische Studien umgekehrt deutliche Anstiege der Blutflussgeschwindigkeiten nach Druck

senkenden Eingriffen. In diesen Untersuchungen betrug der Druckabfall durch die Operation im Schnitt mehr als 40%. Eine Gruppe von Patienten mit NDG wies nach der operativen Drucksenkung von 43% durch Trabekulektomie einen Anstieg des pulsatilen okulären Blutflusses auf (OBF) [73]. Ebenfalls mit Trabekulektomie beobachtete James einen Druckabfall von 45% und einen Anstieg des Blutflusses (OBF) um 29% [39].

In einer Studie von Galassi wurde der Einfluss der tiefen Sklerektomie und der Trabekulektomie auf den retrobulbären Blutfluss untersucht. 22 Patienten mit PCOWG wurden vor und nach tiefer Sklerektomie einer Farb-Dopplersonographischen Untersuchung im Liegen unterzogen. Es fand sich ein signifikanter Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der EDV sowie ein Abfall des Widerstandsindex RI in AO, ACR und ACPB. Der IOD wurde hier erheblich deutlicher als in der vorliegenden Arbeit von 25,3 auf 9,9 mmHg (60%) nach vier Wochen gesenkt. 19 Patienten wurden vor und nach Trabekulektomie untersucht. Auch in dieser Gruppe zeigte sich bei einer signifikanten Drucksenkung von 24,1 auf 10,8 mmHg (55%) ein Anstieg der EDV sowie ein Abfall des RI in den untersuchten Gefäßen[25].

Allerdings gibt es auch bei Glaukompatienten andere Beobachtungen: Cantor untersuchte den retrobulbären Blutfluss von 17 PCOWG-Patienten vor und nach Trabekulektomie mittels CDI. Trotz einer signifikanten Druckreduktion von 62% nach 3 Monaten von 28 auf 11 mmHg zeigte sich keine Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten in AO, ACR und ACPB [9].

Bei diesen Patienten fand sich also nach effektiver, dauerhafter Druckreduktion durch die Operation kein Einfluss auf die retrobulbäre Durchblutung. Offensichtlich besteht hier prä- wie postoperativ ein verminderter Blutfluss unabhängig vom erhöhten IOD.

Zusammenfassend für die vorliegende Studie lässt sich sagen, dass aus den gewonnenen Ergebnissen erste Hinweise auf eine mögliche Unabhängigkeit der beiden Risikofaktoren IOD und reduzierter Blutfluss in unserem Patientengut resultieren, da trotz signifikanter IOD-Senkung der Blutfluss unverändert bleibt.

Einschränkend muss aber festgestellt werden, dass eine Druckänderung in der hier erreichten Größenordnung (Reduktion um 19%) möglicherweise zu gering ist, um eine regulative Dysfunktion der okulären Durchblutung aufzuzeigen. Erst bei noch stärkerem Druckabfall wäre ggf. mit einer Dekompensation der Regulationsmechanismen und somit dauerhaft gesteigerten retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten zu rechnen.

Aus diesem Grund wurde in unserer Studie zusätzlich die dynamische Messung durchgeführt, um eine stärkere Herausforderung der blutflussregulatorischen Kapazität vor und nach dem Druck senkenden Eingriff zu gewährleisten.

### **5.3 Einfluss der tiefen Sklerektomie auf das Lagerungsmanöver**

Eine vaskuläre Dysregulation spielt eine wichtige Rolle in der Glaukompathogenese. Mögliche Folge ist ein mangelhaftes Regulationsvermögen des Blutflusses unter wechselnden äußeren Einflussfaktoren. Zur systemischen Provokation von solch fehlenden Kompensationsmechanismen können verschiedene Verfahren angewendet werden. Eine Möglichkeit ist die Induktion einer generalisierten Vasospastik durch Kälteprovokation oder die Erhöhung des systemischen Perfusionsdrucks durch Verharren in einer „Kniebeuge“, das sogenannte „squatting“ [44], [64], [68].

Ein Lagerungsmanöver mit Wechsel von sitzender in liegende Körperposition und umgekehrt bedingt eine hydrostatische Herausforderung der regulatorischen Kapazität und gilt als etabliertes

Verfahren zur Aufdeckung von regulatorischen Problemen in der Durchblutung von Gehirn [8] und Auge [17], [19], [24].

Bereits von mehreren Autoren wurde ein abnormes Verhalten des Blutflusses von Glaukomenten im Vergleich zu gesunden Probanden während eines solchen Lagerungsmanövers festgestellt. Dabei zeigen Glaukomenten eine mangelhafte Adaption der Durchblutung nach Wechsel der Körperposition sowohl in den retrobulbären Gefäßen [17], [24], als auch der retinalen Zirkulation [19].

Fekete konnte deutliche Abweichungen der Hämodynamik von Glaukomenten im Vergleich zu den Normalprobanden nach dem Wechsel von Sitzen zum Liegen nachweisen und interpretiert sie wie folgt: Signifikante Steigerungen des Blutflusses wurden als ein Mangel an Regulationsvermögen, deutliche Abfälle als ein Hinweis auf vasospastische Phänomene gedeutet, während Normalprobanden wie erwartet eher konstante Blutflüsse zeigten. Allerdings wurde auch bei Glaukomenten teilweise eine normale Reaktion auf das Lagerungsmanöver vorgefunden [19].

Von besonderem Interesse in der dynamischen CDI-Messung nach Lagerung sind Veränderungen der ACPB: Änderungen im Widerstand der kapillären Endstrombahn im Bereich der Papille - etwa durch eine Erhöhung des IOD - können sich direkt auf die Blutflussgeschwindigkeit des vorgeschalteten Gefäßes auswirken. Aufgrund ihrer engen Lage der ACPB zur Papille findet die CDI - Messung anatomisch in unmittelbarer Nähe der Widerstandsgefäße statt, sodass regulatorische Vorgänge gut dargestellt werden können. Zudem wird über die ACPB ein Großteil der Blutversorgung des Sehnervenkopfes sichergestellt.

In den bislang unternommenen Lagerungsstudien an gesunden Probanden wurden Änderungen der Blutflussgeschwindigkeiten in den anderen retrobulbären Gefäßen als eine passive Folge der hydrostatischen

Änderungen angesehen. Die ACPB von gesunden Probanden zeigte dagegen eine nahezu komplette Kompensation der Blutflussgeschwindigkeit nach Wechsel der Körperlage und scheint somit im gesunden Auge über die effektivste kompensatorische Regulation zu verfügen, während diese Blutflussregulation bei Glaukompatienten nicht nachweisbar war [24].

In der Literatur wurde im Lagerungsmanöver lediglich der Wechsel vom Sitzen zum Liegen einer Beobachtung unterzogen. In dieser Studie wurde das Wiederaufsetzen als zusätzliche Provokation untersucht.

Präoperativ zeigte sich bei den untersuchten Glaukompatienten wie erwartet ein pathologisches Lagerungsverhalten ohne adäquate Gegenregulation in allen Gefäßen. Nach unserem Wissen ist die vorliegende Arbeit die erste, die einen Einfluss der operativen Drucksenkung auf die Regulationsfähigkeit im Rahmen der dynamischen Lagerungsprovokation untersucht.

Trotz einer signifikanten IOD-Senkung zeigt sich postoperativ keine signifikante Änderung des pathologischen Musters im Lagerungsmanöver. Die Anforderungen der dynamischen Messung stellen eine Herausforderung an die Regulationskapazität der Gefäße dar, die bei glaukomekrankten Augen nicht adäquat kompensiert werden können. Das pathologische Verhalten scheint dabei nicht von der Höhe des IODs abzuhängen, sondern zeigt sich sowohl vor als auch nach Druck senkendem Eingriff.

Dieses Ergebnis ist als ein weiterer Hinweis auf die Unabhängigkeit einer gestörten Hämodynamik von einem erhöhten IOD in der Glaukom-pathogenese zu sehen.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

IOD und vaskuläre Dysregulation sind voneinander unabhängige Risikofaktoren, da die operative Drucksenkung keinen Einfluss auf die

pathologische retrobulbäre Hämodynamik hat. Weder in der statischen vorher – nachher Messung noch im dynamischen Lagerungsmanöver zeigt sich eine Veränderung durch die tiefe Sklerektomie.

Als eine Einschränkung dieser Aussage ist die geringe operativ erreichte Druckreduktion zu betrachten. Theoretisch ist eine Normalisierung des Lagerungsverhaltens bei größerer IOD-Veränderung nicht auszuschließen. Von klinischer Relevanz können die Ergebnisse jedoch sein, wenn bedacht wird, dass das untersuchte Kollektiv eine Progression des Glaukoms trotz der niedrigen Ausgangs-IOD-Lage hatte. Patienten mit NDG, bei denen die vaskuläre Komponente der Erkrankung im Vordergrund steht, nehmen bis zu 30% der Glaukomekranken ein. Beschränkt für diese Gruppe liefert die vorliegende Studie einen Hinweis darauf, dass eine Unabhängigkeit der Risikofaktoren IOD und gestörte Hämodynamik bestehen kann.

## **5.4 Limitierungen der Studie**

In der Diagnostik des okulären Blutflusses erfüllt keine Methode den Goldstandard, nämlich eine Messung des Blutzeitvolumens.

Mit der Dopplersonographie wird die Geschwindigkeit des Blutflusses gemessen. Da der Durchmesser der Gefäße als Variable zur quantitativen Messung des wahren Volumens unbekannt bleibt, ist lediglich eine Abschätzung des Blutflussvolumens möglich. Für den zerebralen Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeiten der intrazerebralen Gefäße, die mit Farbdopplersonographie ermittelt wurden, konnte eine gute Korrelation festgestellt werden [32], [95].

Auch andere Verfahren bedienen sich lediglich einer Schätzung des wahren Blutzeitvolumens (näheres hierzu siehe Kapitel 2.4.2, Okuläre Durchblutung).

Vorteile der Farb-Dopplersonographie ist ihre gute Reproduzierbarkeit [5], [56], [88]. Zudem ist eine exakte Lokalisation des zu untersuchenden Gefäßes und eine hohe Auflösung der Messung möglich [112].



Nachteile der Methode sind dagegen die große Streubreite der Blutflussparameter unter gesunden Probanden [42], [101]. Des Weiteren ist zu bemerken, dass es keine festen Grenzen für Normwerte der retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten gibt.

Ein unbekannter Faktor während der in dieser Arbeit durchgeführten Messungen war das Ausmaß einer Veränderung des IODs im Liegen. Fehlerquellen können z.B. bei manuell ausgeübtem Druck auf den Bulbus durch Aufsetzen des Ultraschallkopfes entstehen.

### **Studiendesign**

Im Rahmen des Studiendesigns wurde der Zeitpunkt der postoperativen Messung auf vier Wochen nach der Operation festgelegt, während andere Autoren häufig Abstände von über drei Monaten anwandten. Außerdem gab es nur eine postoperative Messung, sodass der Verlauf der Blutflussparameter über einen längeren Zeitraum nicht festgestellt werden konnte.

Die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs ist in Bezug auf Alter und Stadium des Glaukoms recht uneinheitlich. Es handelt sich zudem lediglich um eine Anwendungsbeobachtung, die nicht verblindet oder randomisiert wurde.

## 6 Zusammenfassung

Neben einem erhöhten IOD wird in der Pathogenese des Glaukoms eine verminderte retrobulbäre Durchblutung, sowie eine gestörte Regulationskapazität der Gefäße für die Progression der Erkrankung verantwortlich gemacht.

Sowohl für die topisch medikamentöse als auch für die penetrierende operative Glaukomtherapie wurde bereits ein Einfluss auf die okuläre Hämodynamik nachgewiesen.

In dieser Untersuchung wurde die Auswirkung einer nicht-penetrierenden Druck senkenden Operation auf den retrobulbären Blutfluss untersucht. Dabei wurden die retrobulbären Blutflussgeschwindigkeiten mittels Dopplersonographie in Ruhe (statisch) sowie zur Herausforderung an Regulationsmechanismen während eines Lagerungsmanövers (dynamisch) gemessen.

In dem untersuchten Kollektiv von Glaukompatienten mit einer relativ geringen Ausgangs-Drucklage zeigte sich bei einer signifikanten Druckreduktion von durchschnittlich 19% keine Beeinflussung des Blutflusses in Ruhe. Die Lagerungsdynamik zeigte präoperativ ein ebenso pathologisches Verhalten wie postoperativ.

Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass erhöhter IOD und abnorme Lagerungsdynamik als Ausdruck von gestörten Regulationsmechanismen in bestimmten Glaukompopulationen vermutlich zwei voneinander unabhängige Risikofaktoren in der Pathogenese des Glaukoms darstellen.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACPB	Arteria ciliaris posterior brevis
ACR	Arteria centralis retinae
AO	Arteria ophthalmica
AT	Augentropfen
CDI	Color Doppler Imaging
EDV	End diastolic velocity
HF	Herzfrequenz
HRF	Heidelberg Retina Flowmeter
IOD	Intraokulärer Druck
LDF	Laserdopplerflowmetrie
LBF	Laser Blood Flowmeter
MD	Mean Deviation
NDG	Normaldruckglaukom
OBF	pulsatiler okulärer Blutfluss
PCOWG	primär chronisches Offenwinkelglaukom
PEX	Pseudoexfoliationsglaukom
PI	Pulsatilitätsindex
PSV	Peak systolic velocity
RI	Widerstandsindex
TAMn	Gemittelte mittlere Geschwindigkeit
TAMx	Mittlere maximale Geschwindigkeit
TS	Tiefe Sklerektomie

## 8 Literaturverzeichnis

1. (2000) The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 130:429-440
2. 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. *J Glaucoma* 11:214-220
3. Anderson DR (2003) Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol* 14:86-90
4. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K (2000) Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 9:134-142
5. Baxter GM, Williamson TH (1995) Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 14:91-96
6. Bernd AS, Pillunat LE, Bohm AG, Schmidt KG, Richard G (2001) [Ocular hemodynamics and visual field in glaucoma treated with dorzolamide]. *Ophthalmologie* 98:451-455
7. Bissig A, Rivier D, Zaninetti M, Shaarawy T, Mermoud A, Roy S (2008) Ten years follow-up after deep sclerectomy with collagen implant. *J Glaucoma* 17:680-686
8. Briebach T, Fischer PA (1988) [Circulation studies and transcranial Doppler sonography in orthostatic regulation disorders]. *Ultraschall Med* 9:223-226
9. Cantor LB (2001) The effect of trabeculectomy on ocular hemodynamics. *Trans Am Ophthalmol Soc* 99:241-252
10. Chauhan BC, Drance SM (1992) The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:521-526

11. Chiselita D (2001) Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye* 15:197-201
12. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1994) The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 101:1851-1855
13. Distelhorst JS, Hughes GM (2003) Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician* 67:1937-1944
14. Drance S, Anderson DR, Schulzer M (2001) Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 131:699-708
15. Drance SM (1989) Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 33:331-337
16. 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* 107:1671-1674
17. Evans DW, Harris A, Garrett M, Chung HS, Kagemann L (1999) Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. *Br J Ophthalmol* 83:809-813
18. Fedorov SN, Ioffe DI, Ronkina TI (1982) [Glaucoma surgery--deep sclerectomy]. *Vestn Oftalmol*:6-10
19. Feke GT, Pasquale LR (2007) Retinal Blood Flow Response to Posture Change in Glaucoma Patients Compared with Healthy Subjects. *Ophthalmology*
20. Findl O, Strenn K, Wolzt M, Menapace R, Vass C, Eichler HG, Schmetterer L (1997) Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Curr Eye Res* 16:1024-1029
21. Flammer J, Mozaffarieh M (2007) What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 52:S162-173

22. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefansson E (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 21:359-393
23. Flammer J, Pache M, Resink T (2001) Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 20:319-349
24. Galambos P, Vafiadis J, Vilchez SE, Wagenfeld L, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M, Zeitz O (2006) Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology* 113:1832-1836
25. Galassi F, Giambene B, Corvi A, Falaschi G, Menchini U (2007) Retrobulbar hemodynamics and corneal surface temperature in glaucoma surgery. *Int Ophthalmol*
26. Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Cappelli S, Vielmo A (1994) Possible correlations of ocular blood flow parameters with intraocular pressure and visual-field alterations in glaucoma: a study by means of color Doppler imaging. *Ophthalmologica* 208:304-308
27. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M (2003) Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* 121:1711-1715
28. Gasser P, Flammer J (1991) Blood-cell velocity in the nailfold capillaries of patients with normal-tension and high-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 111:585-588
29. Gherghel D, Hosking SL, Armstrong R, Cunliffe IA (2007) Autonomic dysfunction in unselected and untreated primary open angle glaucoma patients: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 27:336-341
30. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Flammer J (2001) Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol* 132:641-647

- 
31. Grieshaber MC, Flammer J (2005) Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 16:79-83
  32. Hansen NB, Stonestreet BS, Rosenkrantz TS, Oh W (1983) Validity of Doppler measurements of anterior cerebral artery blood flow velocity: correlation with brain blood flow in piglets. *Pediatrics* 72:526-531
  33. Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B (1998) Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 116:1491-1495
  34. Harris A, Garzosi HJ, McCranor L, Rechtman E, Yung CW, Siesky B (2009) The effect of latanoprost on ocular blood flow. *Int Ophthalmol* 29:19-26
  35. Hayreh SS (2001) Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 20:595-624
  36. Hayreh SS (2006) Orbital vascular anatomy. *Eye* 20:1130-1144
  37. Henry E, Newby DE, Webb DJ, Hadoke PW, O'Brien CJ (2006) Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:2528-2532
  38. Hondur A, Onol M, Hasanreisoglu B (2008) Nonpenetrating glaucoma surgery: meta-analysis of recent results. *J Glaucoma* 17:139-146
  39. James CB (1994) Effect of trabeculectomy on pulsatile ocular blood flow. *Br J Ophthalmol* 78:818-822
  40. Joos KM, Kay MD, Pillunat LE, Harris A, Gendron EK, Feuer WJ, Steinwand BE (1999) Effect of acute intraocular pressure changes on short posterior ciliary artery haemodynamics. *Br J Ophthalmol* 83:33-38
  41. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D, Flammer J (1997) Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 123:320-327

- 
42. Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J (1996) Blood-flow velocities in the extraocular vessels in normal volunteers. *Am J Ophthalmol* 122:364-370
  43. Kashiwagi K, Tsumura T, Ishii H, Ijiri H, Tamura K, Tsukahara S (2000) Circadian rhythm of autonomic nervous function in patients with normal-tension glaucoma compared with normal subjects using ambulatory electrocardiography. *J Glaucoma* 9:239-246
  44. Kiss B, Dallinger S, Polak K, Findl O, Eichler HG, Schmetterer L (2001) Ocular hemodynamics during isometric exercise. *Microvasc Res* 61:1-13
  45. Klemm M, Zeitz O, Reuss J, Matthiessen ET, Richard G (2003) [Therapy of normal tension glaucoma: effect of brinzolamide on ocular haemodynamics]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220:330-333
  46. Klingmuller V, Schmidt KG, von Ruckmann A, Koch B, Stein A (2000) [Doppler sonography of the short posterior ciliary artery in patients with primary open angle glaucoma]. *Ultraschall Med* 21:32-37
  47. Koz OG, Ozsoy A, Yarangumeli A, Kose SK, Kural G (2007) Comparison of the effects of travoprost, latanoprost and bimatoprost on ocular circulation: a 6-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 85:838-843
  48. Krasnov MM (1968) Externalization of Schlemm's canal (sinusotomy) in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 52:157-161
  49. Lachkar Y, Hamard P (2002) Nonpenetrating filtering surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 13:110-115
  50. Lachkar Y, Neverauskiene J, Jeanteur-Lunel MN, 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



51. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP (1995) Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 113:918-924
52. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E (2003) Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121:48-56
53. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP (2001) Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 108:1943-1953
54. Lietz A, Kaiser HJ, Stumpfig D, Flammer J (1995) Influence of posture on the visual field in glaucoma patients and controls. *Ophthalmologica* 209:129-131
55. Martinez-Bello C, Chauhan BC, Nicolela MT, McCormick TA, LeBlanc RP (2000) Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 129:302-308
56. Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M (2004) Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* 18:400-405
57. Mermoud A, Karlen ME, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hediguer SE, Sanchez E (1999) Nd:Yag goniopuncture after deep sclerectomy with collagen implant. *Ophthalmic Surg Lasers* 30:120-125
58. Mermoud A, Schnyder CC (2000) Nonpenetrating filtering surgery in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 11:151-157
59. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, Chiou AG, Hediguer SE, Faggioni R (1999) Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 25:323-331
60. Michelson G, Grundler A, Steinmeier R, Sigwanz U (1994) Simultaneous measurement of ocular micro- and macrocirculation,

- intraocular pressure, and systemic functions. *Ger J Ophthalmol* 3:48-53
61. Mitchell P, Lee AJ, Roachtchina E, Wang JJ (2004) Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma* 13:319-326
  62. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J (2008) Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis* 14:224-233
  63. Novack RL, Stefansson E, Hatchell DL (1990) Intraocular pressure effects on optic nerve-head oxidative metabolism measured in vivo. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228:128-133
  64. O'Brien C, Butt Z (1999) Blood flow velocity in the peripheral circulation of glaucoma patients. *Ophthalmologica* 213:150-153
  65. Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC (1994) Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:3858-3866
  66. Orgul S, Gugleta K, Flammer J (1999) Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 43 Suppl 1:S17-26
  67. Pache M, Dubler B, Flammer J (2003) Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping--two distinct risk factors for glaucomatous damage? *Eur J Ophthalmol* 13:260-265
  68. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ (1997) Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 64:737-744
  69. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I (1987) Pressure compliance of the optic nerve head in low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 71:181-187
  70. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Christ T (1985) Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. Preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 223:219-223

71. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I, Metzner D (1986) Effect of timolol on optic nerve head autoregulation. *Ophthalmologica* 193:146-153
72. Plange N, Kaup M, Weber A, Arend KO, Remky A (2006) Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 90:1501-1504
73. Poinoosawmy D, Indar A, Bunce C, Garway-Heath DF, Hitchings RA (2002) Effect of treatment by medicine or surgery on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal-pressure glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:721-726
74. Quigley HA (2005) New paradigms in the mechanisms and management of glaucoma. *Eye* 19:1241-1248
75. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE (1981) Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 99:635-649
76. Quigley HA, Broman AT (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 90:262-267
77. Quigley HA, Green WR (1979) The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology* 86:1803-1830
78. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA (2003) Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* 48:295-313
79. Resch H, Garhofer G, Fuchsjäger-Mayrl G, Hommer A, Schmetterer L (2009) Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 87:4-12
80. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP (2004) Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 82:844-851
81. Riva CE (1998) Noninvasive measurement of oxygen tension in the optic nerve head. *Curr Opin Ophthalmol* 9:56-60

- 
82. Rojanapongpun P, Drance SM, Morrison BJ (1993) Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 77:25-29
  83. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J (2003) Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 135:664-669
  84. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W (1990) Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol* 74:196-200
  85. Schumann J, Orgul S, Gugleta K, Dubler B, Flammer J (2000) Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *Am J Ophthalmol* 129:728-733
  86. Schwenn O, Dick B, Pfeiffer N (1998) [Trabeculotomy, deep sclerectomy and viscocanalostomy. Non-fistulating microsurgical glaucoma operation ab externo]. *Ophthalmologie* 95:835-843
  87. Schwenn O, Springer C, Troost A, Yun SH, Pfeiffer N (2004) [Deep sclerectomy using a hyaluronate implant versus trabeculectomy. A comparison of two glaucoma operations using mitomycin C]. *Ophthalmologie* 101:696-704
  88. Senn BC, Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J (1996) Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. *Ger J Ophthalmol* 5:386-391
  89. Sergott RC, Aburn NS, Tribble JR, Costa VP, Lieb WE, Jr., Flaharty PM (1994) Color Doppler imaging: methodology and preliminary results in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 38 Suppl:S65-70; discussion S70-61
  90. Shaarawy T, Karlen M, Schnyder C, Achache F, Sanchez E, Mermoud A (2001) Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg* 27:1770-1778

91. Shaarawy T, Mermoud A (2005) Deep sclerectomy in one eye vs deep sclerectomy with collagen implant in the contralateral eye of the same patient: long-term follow-up. *Eye* 19:298-302
92. Simsek T, Yanik B, Conkbayir I, Zilelioglu O (2006) Comparative analysis of the effects of brimonidine and dorzolamide on ocular blood flow velocity in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 22:79-85
93. Sines D, Harris A, Siesky B, Januleviciene I, Haine CL, Yung CW, Catoira Y, Garzosi HJ (2007) The response of retrobulbar vasculature to hypercapnia in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmic Res* 39:76-80
94. Stefansson E, Pedersen DB, Jensen PK, la Cour M, Kiilgaard JF, Bang K, Eysteinnsson T (2005) Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res* 24:307-332
95. Taylor GA, Short BL, Walker LK, Traystman RJ (1990) Intracranial blood flow: quantification with duplex Doppler and color Doppler flow US. *Radiology* 176:231-236
96. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1995) Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 113:216-221
97. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J (1991) Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 266:369-374
98. Tribble JR, Sergott RC, Spaeth GL, Wilson RP, Katz LJ, Moster MR, Schmidt CM (1994) Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology* 101:340-351
99. Tutaj M, Brown CM, Brys M, Marthol H, Hecht MJ, Dutsch M, Michelson G, Hilz MJ (2004) Dynamic cerebral autoregulation is impaired in glaucoma. *J Neurol Sci* 220:49-54

100. Ulrich WD, Ulrich C, Bohne BD (1986) Deficient autoregulation and lengthening of the diffusion distance in the anterior optic nerve circulation in glaucoma: an electro-encephalo-dynamographic investigation. *Ophthalmic Res* 18:253-259
101. Ustymowicz A, Mariak Z, Weigele J, Lyson T, Kochanowicz J, Krejza J (2005) Normal reference intervals and ranges of side-to-side and day-to-day variability of ocular blood flow Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol* 31:895-903
102. Verges C, Cazal J, Lavin C (2005) Surgical strategies in patients with cataract and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 16:44-52
103. von Eicken J, Kohlhaas M, Hoh H (2005) [Glaucoma diagnostics and corneal thickness]. *Ophthalmologe* 102:840-848
104. Vrabec F (1976) Glaucomatous cupping of the human optic disk: a neuro-histologic study. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 198:223-234
105. Weber J, Koll W, Krieglstein GK (1993) Intraocular pressure and visual field decay in chronic glaucoma. *Ger J Ophthalmol* 2:165-169
106. Weinreb RN, Khaw PT (2004) Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 363:1711-1720
107. Weinstein JM, Funsch D, Page RB, Brennan RW (1982) Optic nerve blood flow and its regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23:640-645
108. Wiermann A, Zeitz O, Jochim E, Matthiessen ET, 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* 104:409-414
109. Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR (1994) Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 78:643-648
110. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M (2006) Glaucoma

- progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 90:1245-1248
111. Zeitz O, Matthiessen ET, Reuss J, Wiermann A, Wagenfeld L, Galambos P, Richard G, Klemm M (2005) Effects of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide [ISRCTN18873428]. In: *BMC Ophthalmol.* p 6
112. Zeitz O, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M (2002) Estimation of choroid perfusion by colour Doppler imaging vs. other methods. *Ultrasound Med Biol* 28:1023-1027
113. Zimmerman TJ, Kooner KS, Ford VJ, Olander KW, Mandlekorn RM, Rawlings EF, Leader BJ, Koskan AJ (1984) Trabeculectomy vs. nonpenetrating trabeculectomy: a retrospective study of two procedures in phakic patients with glaucoma. *Ophthalmic Surg* 15:734-740

## 9 Danksagung

Für die Überlassung des interessanten Themas danke ich Frau Prof. Dr. med. Maren Klemm sehr.

Herrn Prof. Dr. med. Gisbert Richard danke ich für die freundliche Unterstützung, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. Oliver Zeitz danke ich herzlich für seine kompetente Beratung bei der Auswertung und Diskussion der Ergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Peter Galambos, der mich stets ermutigte und mir mit seiner engagierten Hilfe bei der Durchführung dieser Studie stets zur Seite stand.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und Freunden möchte ich mich insbesondere für ihre Geduld bedanken, die sie mir während der Verfassung dieser Arbeit entgegen brachten.



## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Claudia Rebel
Anschrift	Oldachstraße 24, 22307 Hamburg
Geburtstag	21. August 1980
Geburtsort	Hamburg

### Schulbildung

1987 – 1996	Albert-Schweitzer-Gesamtschule, Hamburg
1996 – 2000	Gymnasium Hummelsbüttel, Hamburg
Juni 2000	Abitur

### Hochschulbildung

2000 – 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
September 2002	Physikum
August 2003	Erstes Staatsexamen
März 2006	Zweites Staatsexamen
Mai 2007	Drittes Staatsexamen Approbation als Ärztin
Seit Juni 2007	Promotion bei Prof. Dr. M. Klemm, Universität Hamburg

### Berufliche Tätigkeit

Seit Februar 2008	Assistenzärztin an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
-------------------	---

## 11 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.

Hamburg, den

Claudia Rebel