

Aus der Augenklinik, Klinikum Rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Lohmann
und dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
Direktor: Prof. Dr. med. B. Gänsbacher
der
Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. Dr. med. habil. I. Lanzl

Vorgelegt über Prof. Dr. med. vet. habil. R. Köstlin an der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. U. Matis

**Beurteilung des Einsatzes eines radioaktiven, resorbierbaren Implantats
in der filtrierenden Glaukomchirurgie anhand verschiedener
Augeninnendruckmessmethoden und der Histologie.
- Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen-**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Annette Cornelia Edith Held
aus Augsburg

München, 2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent: Univ.-Prof. Dr. R. Köstlin
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Korbel

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	2
2.1	Glaukom	2
2.1.1	Definitionen	2
2.1.2	Physiologie der Kammerwassersekretion und des Kammerwasserabflusses.....	2
2.1.2.1	Kammerwassersekretion	2
2.1.2.2	Kammerwasserabfluss	3
2.1.3	Einteilungskriterien des Glaukoms	4
2.1.3.1	Primäres Glaukom	4
2.1.3.2	Sekundäres Glaukom	5
2.1.3.3	Glaukomanfall	5
2.1.4	Untersuchungsmethoden	5
2.1.4.1	Messung des intraokularen Drucks/ Instrumentelle Tonometrie	6
2.1.4.2	Gonioskopie	8
2.1.4.3	Perimetrie	8
2.1.4.4	Ophthalmoskopie	8
2.1.5	Risikofaktoren	9
2.2	Aktuelle Therapieansätze	9
2.2.1	Medikamentöse Therapie	9
2.2.1.1	Betablocker	9
2.2.1.2	Alpha-selektive Adrenergika	9
2.2.1.3	Carboanhydrasehemmer	10
2.2.1.4	Prostaglandinanaloga	10
2.2.1.5	Durchblutungsfördernde Medikamente	11
2.2.2	Laserbehandlung	11
2.2.3	Q-switched-Neodymium: YAG-Laser-Iridotomie	11
2.2.4	Operative Eingriffe	11
2.2.5	Neue Therapieansätze	12
2.3	Die Trabekulektomie	13
2.3.1	Die Wundheilung der Sklera	13
2.3.2	Einsatz von Antimetaboliten	14
2.4	Radioaktive Bestrahlung und Trabekulektomie	15

2.4.1	Auswirkungen von Radioaktivität auf Zellen	15
2.4.2	Wirkung von Beta-Strahlern	16
2.4.3	Strahlentherapie.....	17
2.4.4	Erfahrungen mit der Brachytherapie bei Restenosen mit Coronarstents	18
2.4.5	Einsatz von Beta-Strahlern in der Augenheilkunde	18
2.4.6	Einsatz von Implantaten in der Augenheilkunde	19
3	Eigene Untersuchungen.....	21
3.1	Zielsetzung	21
3.2	Eigene Voruntersuchungen zur Dosisfindung.....	22
3.3	Untersuchungsgut und –methoden	22
3.3.1	Versuchstiere	22
3.3.2	Versuchsplan	22
3.3.2.1	Gruppeneinteilung	22
3.3.2.2	Studienprotokoll	24
3.3.3	Versuchsvorbereitung.....	24
3.3.3.1	Implantat.....	24
3.3.3.2	Operationsvorbereitung	25
3.3.4	Versuchsdurchführung	27
3.3.4.1	Operatives Vorgehen.....	27
3.3.4.2	Untersuchungen und Messungen.....	31
3.3.4.2.1	Klinische Untersuchung	31
3.3.4.2.2	Augeninnendruckmessungen.....	31
3.3.4.2.3	Pathologisch-anatomische Untersuchung und Probengewinnung für die histologische Ausarbeitung	33
3.3.4.2.4	Histologische Untersuchungen.....	33
3.3.4.3	Statistische Auswertung und Dokumentation	34
3.4	Ergebnisse	34
3.4.1	Überlebensrate.....	34
3.4.2	Klinische Untersuchung	35
3.4.3	Endergebnisse der Augeninnendruckmessung nach 3 Wochen	35
3.4.3.1	Ergebnisse der 3-Wochen-IOD-Messungen mit dem Geuder®-Tonometer.....	35
3.4.3.2	Ergebnisse der 3 Wochen-IOD-Messungen mit dem Tonopen XL®	36
3.4.3.3	Ergebnisse der 3 Wochen-IOD-Messungen mit dem TonoVet®.....	38
3.4.4	Endergebnisse der Augeninnendruckmessung nach 5 Wochen	39

3.4.4.1	Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem Geuder®-Tonometer	39
3.4.4.2	Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem Tonopen XL®	40
3.4.4.3	Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem TonoVet®.....	41
3.4.5	Vergleich der TonoVet® und Tonopen XL® Messungen	42
3.4.6	Vergleich der Absolutwerte in allen Gruppen zwischen Geuder® -, TonoVet® – und Tonopen XL® – Messungen	43
3.4.7	Vergleich der Differenzwerte in der Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen und der Trabekulektomiegruppe mit Implantat über 5 Wochen zwischen TonoVet®-, Tonopen XL®- und der Geuder®-Messungen.....	46
3.4.8	Korrelationen zwischen Tonopen XL®, TonoVet®, IOD- Messung und dem linken und rechten Auge.....	49
3.5	Ergebnisse der Histologischen Auswertungen	55
3.5.1	Histologische Bilder	55
3.5.1.1	Vergleich 15 Gy Implantat zu Implantat ohne Radioaktivität nach 3 Wochen.....	55
3.5.1.2	Vergleich 15 Gy Implantat zu Implantat ohne Radioaktivität nach 5 Wochen.....	56
3.5.1.3	Vergleich 15 Gy Implantat zu Trabekulektomie nach 5 Wochen.....	57
3.5.1.4	Vergleich 15 Gy zu Trabekulektomie zu Implantat nach 5 Wochen in der Masson Färbung.....	58
3.5.2	Zellauswertung	60
3.6	Ergebnisse der Korrelation IOD - Zellauswertung.....	64
4	Diskussion	66
4.1	Diskussion der Versuchsdurchführung	66
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	68
4.2.1	Diskussion der Messmethoden und der Technik.....	68
4.2.2	Diskussion der IOD-Tonopen XL®-Messungen im Verlauf von 5 Wochen mit den Histoergebnissen.....	70
4.2.3	Diskussion der IOD-Endergebnisse nach 3 Wochen	73
4.2.4	Diskussion der IOD-Endergebnisse nach 5 Wochen	74
4.2.5	Diskussion der Ergebnisse der Histologie und der Zellauswertung.....	75
4.2.6	Diskussion der Ergebnisse der Korrelation IOD – Zellauswertung.....	76
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	78
5	Zusammenfassung	80
6	Summary	81
7	Literaturverzeichnis.....	82

8	Tabellenverzeichnis	90
9	Abbildungsverzeichnis	91
10	Abkürzungsverzeichnis	94
11	Danksagung	95
12	Lebenslauf	96

1 EINLEITUNG

In den westlichen Ländern ist das Glaukom eine der Hauptursachen der Erblindung beim Menschen, und einer der Hauptrisikofaktoren an einem Glaukom zu erkranken ist ein erhöhter Augeninnendruck (LESKE 1983; SHIELDS et al. 1996). Die Operationsmethode der Wahl ist die Trabekulektomie, doch bereitet hier die natürliche Wundheilung ein großes Problem.

Der künstlich geschaffene Abfluss durch die Trabekulektomie verwächst sich leider in vielen Fällen, so dass der Augeninnendruck wieder ansteigt.

Antimetaboliten, wie 5-Fluorouracil und Mitomycin C, wurden eine zeitlang als die Methode der Zukunft gesehen, da ansehnliche Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden konnten. Allerdings muss man sich im Nachhinein auch mit ihren gravierenden Nachteilen auseinandersetzen (LAMA und FECHTNER 2003).

Aufgrund dieser Tatsache ist es angebracht neue Therapiemethoden zu entwickeln, um den Patienten die wiederkehrende Belastung einer erneuten Operation zu ersparen. Die jetzige Vorgehensweise wird daher dringend als verbesserungsfähig angesehen.

Eine sehr erfolgversprechende Methode scheint, aufgrund diverser Studien, der Einsatz eines durch seinen Phosphor-32 Gehalt radioaktiven Implantats bei der Trabekulektomie zu sein. Phosphor-32 ist ein reiner Beta (Elektronen-)strahler und hat aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften viele Vorteile, unter anderem, dass er nur in die unmittelbare Umgebung des eingesetzten Implantats strahlt und somit der erwünschte Effekt genau lokalisiert ist. In Vorversuchen mit Zellkulturen kann bereits eine Wachstumshemmung durch Bestrahlung an Tenonfibroblasten beobachtet werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss eines Phosphor-32 haltigen, resorbierbaren Implantats auf die Wundheilung und die Absenkung des Augeninnendrucks am Modell des Kaninchens zu untersuchen. Diese Untersuchungen werden im Rahmen des RadBioMat-Projektes durchgeführt (gefördert von der Bayerischen Forschungstiftung).

2 **SCHRIFTTUM**

2.1 **Glaukom**

2.1.1 **Definitionen**

Das Glaukom, auch als „Grüner Star“ im Volksmund bekannt, ist ein Sammelbegriff verschiedener Augenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese. In den letzten Jahren wandelte sich die Definition des Begriffs „Glaukom“ deutlich aufgrund intensiver Forschungen (LEYDHECKER 1991). Früher wurde die Krankheit oft mit einer Erhöhung des intraokularen Drucks gleichgesetzt. Bereits Albrecht von Graefe stellt einen Zusammenhang zwischen einer glaukomatösen Sehnervenschädigung und einer intraokularen Drucksteigerung fest (GRAEFE 1854).

In der Regel liegt der normale, mittlere Augeninnendruck zwischen 10 und 22 mmHg (Mittelwert 15 mmHg). Er ist zudem vom Lebensalter (im Alter höher) und der Tageszeit (abends meist niedriger) abhängig. Physiologisch liegen die Tagesdruckschwankungen im Bereich von unter 4 mmHg. Liegt der Druck zwischen 22 und 26 mmHg, besteht ein Glaukomverdacht. Über 26 mmHg ist der Druck meist pathologisch (SACHSENWEGER 1994). Allerdings kann auch ein Augeninnendruck innerhalb des Normbereichs Schädigungen des Sehnervs und Gesichtsfelddefekte hervorrufen (BURK und BURK 1996).

2.1.2 **Physiologie der Kammerwassersekretion und des Kammerwasserabflusses**

2.1.2.1 **Kammerwassersekretion**

Der Ziliarkörper des Auges ist topographisch gesehen ein Teil der Gefäßhaut (Uvea), zu der noch die Regenbogenhaut (Iris) und die Aderhaut (Choroidea) zählen. Die arterielle Blutversorgung erfolgt von der A. ophthalmica aus. Der Abfluss des venösen Blutes erfolgt hauptsächlich über die vier Vortexvenen. Der Ziliarkörper selbst hat die Aufgaben der Akkomodation, der Kammerwasserproduktion und des Kammerwasserabflusses. Er besteht aus ca. 70 bis 80 Ziliarkörperfortsätzen, die einen gefäßreichen Bindegewebskern enthalten. Das Gefäßendothel grenzt an das Pigmentepithel, welches reich an endoplasmatischem Retikulum, Ribosomen und Mitochondrien ist und das Kammerwasser produziert. Es sorgt für die Tonisierung des Auges. Pro Stunde entstehen ca. 2,2 ml, die in die Hinterkammer

sezerniert werden. Die gefäßlose Linse wird so durch Umspülung mit Nährstoffen versorgt. Durch die Pupillaröffnung fließt es weiter in die Vorderkammer. Dort erfolgt der Abfluss im Kammerwinkel über das Trabekelwerk (MEYER 2004).

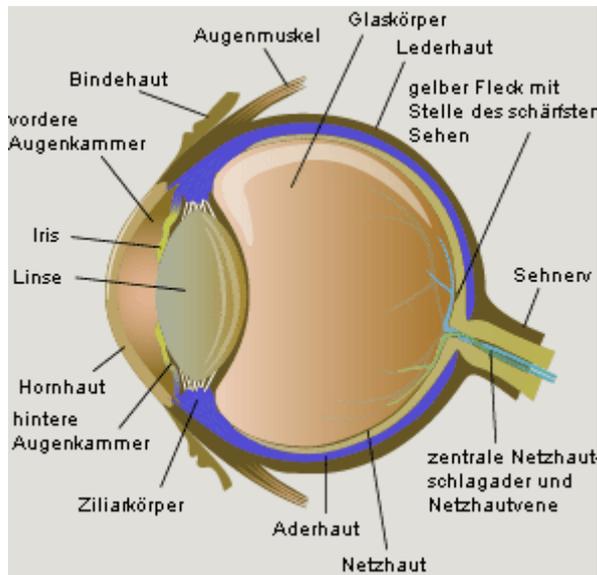


Abbildung 1: Anatomie des Auges (AUGENKLINIK RENDSBURG 2006).

2.1.2.2 Kammerwasserabfluss

Das Trabekelwerk hat eine siebartige Struktur und besteht aus 3 Anteilen: dem uvealen Maschenwerk, dem korneoskleralen und dem endothelialen Maschenwerk. Fast der gesamte Kammerwasserabfluss erfolgt über das Trabekelwerk in den Schlemmschen Kanal. Aus diesem findet der Weitertransport über Sammelkanäle direkt in die episclerale Venen statt. Ein ganz geringer Anteil wird über den uveoskleralen Weg abtransportiert. Das Kammerwasser gelangt über den Ziliarkörper in den suprachoroidalen Raum. Die Drainage läuft über die venöse Zirkulation von Ziliarkörper, Chorioidea und Sklera, ein Teil auch über die Iris. Aus diesen Gegebenheiten kann man ersehen, dass folgende Faktoren die Höhe des intraokularen Drucks bestimmen: Die Kammerwassersekretion, der Widerstand in den Abflusskanälen und der episclerale Venendruck (KANSKI 1996). Beim Kaninchen existiert der Schlemmsche Kanal nicht, aber der Kammerwasserabfluss in den Plexus des Kammerwinkels ist funktionell gesehen, dem des Menschen, über den Schlemmschen Kanal sehr ähnlich (NISHIDA 2005).

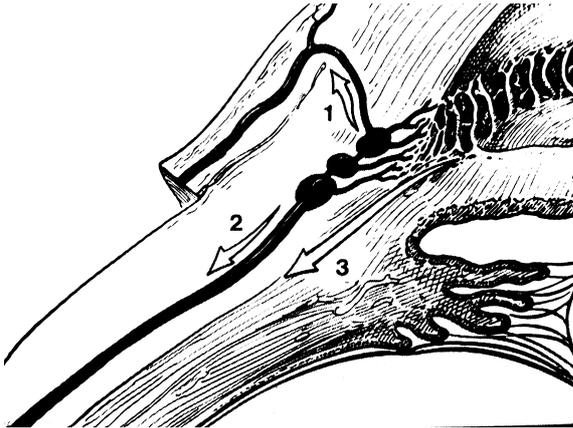


Abbildung 2: Alternative Abflusswege des Kammerwassers aus dem Kammerwinkel; aus dem Plexus venosus sclerae wird das Kammerwasser in 1) die Vv. ciliares anteriores, 2) die Vv. vorticosae oder 3) den uveoskleralen Weg abgeführt (MARTIN 1994).

2.1.3 Einteilungskriterien des Glaukoms

2.1.3.1 Primäres Glaukom

Ein primäres Glaukom ist im Gegensatz zu einem sekundären nicht Folge einer anderen Augenerkrankung. Es lassen sich beim primären Glaukom zwei Einteilungen unterscheiden: das akute Engwinkelglaukom und das chronische Glaukom.

Beim **Glaucoma acutum** kommt es zu einer anfallsartigen Erhöhung des Augeninnendrucks auf $< 50\text{mmHg}$. Die Verlegung der Abflusswege erfolgt durch die vordrängende Regenbogenhautwurzel. Frühsymptome sind Nebel- und Regenbogenfarben-Sehen. Im Anfall kommt es zu Kopf- und Trigeminiusschmerzen, außerdem Übelkeit bis zum Erbrechen.

Der ophthalmologische Befund bestätigt sich in matter Hornhaut durch ein Epithelödem, flacher Vorderkammer, einer erweiterten, lichtstarrten Pupille, sowie einer Stauungshyperämie der Bindehaut. Palpatorisch ist der Bulbus sehr hart.

Durch einen anatomischen Kurzbau der Augen liegt eine lokale Disposition vor. Eine allgemeine Disposition entsteht durch höheres Alter und vegetative Labilität. Als Auslösung kommen Überanstrengung, Angst, Schreck und Trauer infrage (LANG 2004).

Das **Glaucoma chronicum** tritt als Weitwinkelglaukom und als chronisches Engwinkelglaukom in Erscheinung.

Das Weitwinkelglaukom, **Glaucoma simplex**, tritt in Abständen bis zu Jahren an beiden Augen auf. Subjektiv treten keine Beschwerden auf. Die typische Symptomentrias besteht aus der Glaukompapille, eine druckatrophierte Exkavation, dem Bjerrumzeichen, nasaler Ge-

sichtsfeldausfall und dem erhöhten Augeninnendruck (25 bis 45 mmHg). Die Diagnose erfolgt meist zufällig, z.B. bei der Verordnung einer Lesebrille.

Das Engwinkelglaukom, *Glaucoma chronicum congestivum*, beginnt mit schubweisem Verlauf. Es bestehen hohe Druckschwankungen und eine ständige Anfallsgefahr (SACHSENWEGER 1994).

2.1.3.2 Sekundäres Glaukom

Ein sekundäres Glaukom entsteht durch andere vorangegangene oder bestehende Augenkrankungen oder durch Faktoren wie Traumen, Entzündungen, Tumoren, Blutungen, Medikamente, physikalische oder chemische Einflüsse. Dadurch kommt es zur Verlegung des Kammerwinkels oder zur Verstopfung des Kammerwinkeldurchflusses (LANG 2004).

2.1.3.3 Glaukomanfall

Ein Glaukomanfall ist ein Notfall, der immer einer sofortigen Behandlung bedarf. Es erfolgt eine Schmerzlinderung und Sedierung, weiterhin eine Minderung der Kammerwasserproduktion, z.B. mit intravenös verabreichtem Acetazolamid-Natrium. Tropfen zur Pupillenverengung sollten immer an beiden Augen eingesetzt werden, da auch das Partnerauge akut anfallsgefährdet ist. Ohne Behandlung führt ein Glaukomanfall zur Erblindung (SACHSENWEGER 1994).

2.1.4 Untersuchungsmethoden

Der Augeninnendruck wird meist indirekt gemessen. Bei der direkten Messung ist eine Parazentese mit Kanülierung der Vorderkammer erforderlich, d.h. es wird durch den Einstich mit einer Spezialkanüle parallel zur Vorderkammer der Augeninnendruck gemessen. Dies ist im Normalfall aber nicht praktikabel.

Deswegen sind die im folgenden beschriebenen Methoden aufgrund ihrer Messanordnung mit jeweils vom System bedingten Fehlern behaftet, z.B. durch die Rigidität der Hornhaut, die Dicke der Hornhaut, außerdem sind die Messergebnisse vom Untersucher abhängig, z.B. durch die Handhaltung, den Aufsatzwinkel und den ausgeübten Druck während der Messung (SACHSENWEGER 1994).

2.1.4.1 Messung des intraokularen Drucks/ Instrumentelle Tonometrie

Die Tonometrie kann nach einer Oberflächenanästhesie der Kornea mittels Impressions- oder Applanationstonometrie erfolgen. Durch die Messung des Widerstands, den die Kornea ihrer Deformation entgegensetzt, wird so auf den vorliegenden intraokularen Druck geschlossen. Das Messergebnis ist abhängig vom Ausmaß der Bulbusverformung (KONTIOLA 2000).

a) Impressionstonometrie

Dies ist historisch gesehen die erste Möglichkeit zur Bestimmung des Augeninnendrucks. Das Impressionstonometer (z.B. Schiötz-, Hamer- oder Baillart-Tonometer) misst den Widerstand, den die Kornea ihrer Deformation durch ein vorher definiertes Gewicht entgegensetzt. Die Hornhaut wird mit einem Stift eingedellt, je weicher der Bulbus umso tiefer sinkt der Stift ein. Die Messung ist abhängig von der Rigidität der äußeren Augenhülle und somit oft fehlerbehaftet. Der Patient liegt bei der Messung auf dem Rücken (MARTIN 1994).

In unseren Messungen verwenden wir den TonoVet® als Impressions- bzw. Rebound Tonometer. Das Reboundkonzept ist nicht neu, sondern wurde vor ca. 60 Jahren das erste Mal von OBBINK 1931 vorgestellt. DEKKING und COSTER verbesserten die Methode 1967, doch kann sich dieses Konzept erst zur heutigen Zeit behaupten. KONTIOLA führt 1997 weitere Untersuchungen zur Reboundmessung durch.

Die Messungen mit dem TonoVet® können ohne Lokalanästhetikum durchgeführt werden. Gemessen wird die Impression der Kornea durch einen Stift, der mit einem bestimmten Impuls aus seiner Führung auf die Hornhaut trifft. Das Gerät wird in einem Abstand von 5 bis 8mm zum Zentrum der Kornea gehalten. Durch Knopfdruck erfolgen sechs Messungen hintereinander. Aus diesen wird dann ein Durchschnittswert ermittelt (MARTINEZ-DE-LA-CASA et al. 2005; LEIVA 2006).

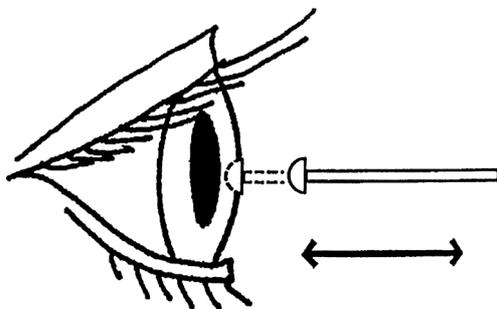


Abbildung 3: Messprinzip des TonoVet® (KONTIOLA 1997).

b) Applanationstonometrie

Die Hornhaut wird mit einem planen Messkörper abgeplattet, dies erfordert umso mehr Druck, je rigider die Hornhaut ist. Gemessen wird vom Applanationstonometer (z.B. nach Goldmann oder Perkins) die Kraft, die zur Abplattung einer bestimmten Fläche benötigt wird (GOLDMANN und SCHMIDT 1957). In unseren Messungen wird der Tonopen XL® (Tonopen XL®, Medtronic Solan, Jacksonville, USA) verwendet. Kurz vor Messbeginn wird ein Lokalanästetikum appliziert. Nach dreimaliger Messung, durch touchieren der Kornea mit der Applanationsfläche (die einen Durchmesser von 3 mm hat), ermittelt die elektronische Komponente des Tonopen XL® einen Mittelwert und zeigt diesen über das digitale Display an (GOLDBLUM et al. 2002).

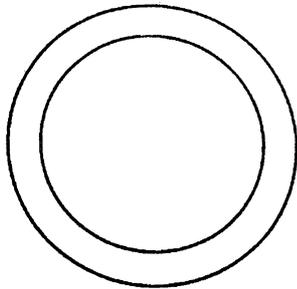


Abbildung 4: Applanationsfläche des Tonopen® als Schemazeichnung (vergrößert).

c) Intraokulare Druckmessung/ Kanülierung

Die invasive intraokulare Druckmessung bzw. Kanülierung z.B. mit dem Messgerät nach Geuder®, wird durch eine Parazentese der Vorderkammer am Limbus mit einer speziellen Kanüle aus Edelstahl erreicht. Über ein mit Flüssigkeit gefülltes Schlauchsystem wird der im Auge vorherrschende Druck auf ein piezo-elektrisches Messelement übertragen und digital auf dem Messgerät in mm Hg angezeigt (GEUDER AG 2003).

d) Non-contact-Tonometrie

Die Hornhaut wird nicht berührt. Ein Luftstoß mit definierter Stärke bewirkt eine Verformung der Kornea, welche dann gemessen wird. Es besteht keine Verletzungs- oder Infektionsgefahr für das Hornhautepithel. Diese sehr unsichere Messmethode wird eigentlich nicht mehr angewendet und nur der Vollständigkeit wegen mit aufgezählt (SACHSENWEGER 1994).

2.1.4.2 Gonioskopie

Auf die anästhesierte Hornhaut wird ein Kontaktglas aufgesetzt, das den Lichtstrahl einer Spaltlampe über ein Prisma in den Kammerwinkel lenkt. Auf diese Weise kann die Weite des Kammerwinkels und seine Strukturen beurteilt werden. Man unterscheidet die indirekte Gonioskopie, bei der ein Spiegelbild des gegenüber liegenden Kammerwinkels erzeugt wird, von der direkten Gonioskopie, die eine direkte Ansicht des Kammerwinkels ermöglicht. Bedeutung hat die Gonioskopie in der Unterscheidung bestimmter Glaukomformen, ob z.B. ein Offenwinkel-, Engwinkel-, Primäres-, Sekundäres- oder ein dysgenetisches Glaukom vorliegt (KANSKI 1996).

2.1.4.3 Perimetrie

Eine entscheidende Rolle für die Diagnose und Verlaufskontrolle des Glaukoms spielt die Bestimmung des Gesichtsfeldes. Somit können Frühschäden und ein Fortschreiten der Erkrankung erfasst werden. Die statische Computerperimetrie ist beim Auffinden der glaukomatösen Gesichtsfeldausfälle allen kinetischen Methoden überlegen. Mit halb-automatischen Rasterperimetriegeräten wird das zentrale 30-Grad-Gesichtsfeld untersucht um Skotome, die glaukomatösen Gesichtsfeldausfälle, im frühest möglichen Stadium festzustellen (LANG 2004).

2.1.4.4 Ophthalmoskopie

Mit der ophthalmoskopischen, möglichst binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes lassen sich bereits im Frühstadium Ausfälle im Bereich der Nervenfaserschicht feststellen. Bleibt ein Glaukom unbehandelt, schreitet die Exkavation im Verhältnis zur Papille progressiv voran, die Optikusatrophie nimmt Schritt für Schritt zu. Im fortgeschrittenen Stadium wird die gesamte Papille erfasst. Um den Sehnervenkopf bildet sich ein Aderhaut-atrophischer Ring, Halo glaucomatosus genannt. Durch die Kenntnis des Verlaufs der retinalen Axone können bei der Beurteilung des Verhältnisses der Exkavation zur Papille Aussagen über Gesichtsfeldausfälle getroffen werden (KANSKI 1996).

2.1.5 Risikofaktoren

Bei einer Reihe von Faktoren besteht ein erhöhtes Risiko an einem Glaukom zu erkranken: Glaukombelastung in der Familie, Glaukom an einem Auge, unregelmäßige Anwendung der Therapie, Gefäßleiden, Blutdruckerniedrigung, große Papillenexkavation, Papillenrandblutungen, Myopie, ungünstige kardiovaskuläre Faktoren bei einem Alter über 60 Jahren, Verengung oder Verlegung des Kammerwinkels und eine flache Vorderkammer (LEYDHECKER 1991).

2.2 Aktuelle Therapieansätze

Alle Therapieverfahren können nur die Erhaltung der noch vorhandenen Sehfunktion, nicht aber ihre Verbesserung erbringen (SACHSENWEGER 1994).

2.2.1 Medikamentöse Therapie

2.2.1.1 Betablocker

Sehr häufig werden nach Diagnosestellung Augentropfen mit Betablockern (Sympatholytika) eingesetzt, meist zweimal täglich, z.B. Metipranolol, Timololhydrogenmaleat, Levobunolol-HCL etc. Sie werden zur Senkung der Kammerwasserproduktion verwendet, die Pupille und der Ziliarmuskel bleiben unbeeinflusst (FLAMMER 2001). Bei Asthma, dekompensierter Herzinsuffizienz, AV-Block und Bradykardie können sie zu Beeinträchtigungen der kardialen und pulmonalen Situation führen (SACHSENWEGER 1994).

2.2.1.2 Alpha-selektive Adrenergika

Je nach Medikament werden mehr oder weniger die Alpha-1 und Alpha-2- Rezeptoren aktiviert. So kann je nachdem, welche Aktivierung stärker ausgeprägt ist, eine überwiegend sympathikomimetische (z.B. Clonidin) oder eine sympothikolytische (z.B. Brimonidin, Iopidine) Wirkung stattfinden. Clonidin war ursprünglich ein Antihypertensivum, wie man erst später feststellte senkt es auch den Augeninnendruck. Es verringert anscheinend die Kammerwasserproduktion, kann aber auch zu Blutdruckabfällen führen und wirkt vaso-konstriktorisch, vermindert damit die Papillendurchblutung. Es wird nur noch als Reservemedikament benutzt. Brimonidin hat eine deutlich höhere Alpha-2 Selektivität, keinen vasokonstriktischen Effekt. Es scheint die Kammerwasserproduktion zu senken und den uveoskleralen Abfluss zu verbessern. Auch hier können aber Nebenwirkungen auftreten, die

sich in lokalen allergischen Reaktionen, Hyperämie und Mundtrockenheit äußern können (FLAMMER 2001).

2.2.1.3 Carboanhydrasehemmer

Carboanhydrasehemmer werden oral und inzwischen vor allem auch lokal eingesetzt und hemmen ebenfalls die Produktion des Kammerwassers. Zum Einsatz kommen Acetazolamid, Diclofenamid und andere. Aufgrund der meist starken Nebenwirkungen bei der oralen Einnahme, wie verstärkte Diurese, Parästhesien in Fingern und Zehenspitzen, gastro-intestinale Probleme und Appetitlosigkeit ist die Anwendung meist nur kurzzeitig, z.B. als Notfallmedikament (KANSKI 1996). Dorzolamid senkt den Augeninnendruck bei lokaler Gabe in Form von 2% iger Tropfen bei dreimal täglicher Gabe. Außerdem scheint der Einfluss auf die Augendurchblutung positiv zu sein. Als Nebenwirkungen können Augenrötungen, ein bitterer Mundgeschmack und Allergien vorkommen. Als weiteres lokales Medikament wird Brinzolamid eingesetzt. Die 1% ige Augentropfen werden zweimal täglich gegeben (FLAMMER 2001).

2.2.1.4 Prostaglandinanaloga

Prostaglandine gehören zu den Eicosanoidhormonen und werden in den 30er Jahren im Prostatasekret entdeckt, was zu ihrer Namensgebung führt. Prostaglandine sind an ganz unterschiedlichen biologischen Prozessen beteiligt, z.B. in der Entstehung von Schmerzen und Entzündungen, bei der Funktion der Thrombozyten, und beim Aufbau einer intakten Magenschleimhaut. In der Augenheilkunde weiß man seit langer Zeit, dass bestimmte Prostaglandine den Augeninnendruck senken, aber die Nebenwirkungen sind hoch.

Latanoprost ist ein phenylsubstituierter PGF_{2α}-Isopropylester. Es bewirkt vor allem eine Verbesserung des uveoskleralen Kammerwasserabflusses für längere Zeit, so dass eine Anwendung täglich in 0,005 % iger Konzentration ausreichend ist. Die Nebenwirkungen halten sich in Grenzen, gelegentlich tritt eine Bindehautrötung, leichtes Brennen oder ein Fremdkörpergefühl auf. Bei 10 bis 20% der Patienten nimmt die Irispigmentierung zu.

Unoproston hat eine schwächere drucksenkende Wirkung als Latanoprost und wird zweimal täglich getropft (FLAMMER 2001).

2.2.1.5 Durchblutungsfördernde Medikamente

Substanzen wie Pentifyllin und Pentoxifyllin vermögen die Papillendurchblutung zu verbessern (SACHSENWEGER 1994).

2.2.2 Laserbehandlung

Eine Argonlasertrabekuloplastik (ALTP) wird durchgeführt, wenn mit der medikamentösen Therapie, einschließlich verschiedener Kombinationen, keine Drucksenkung zu erreichen ist oder der Gesichtsfeldausfall fortschreitet. Bei der ALTP werden über ein Gonioskop zirkulär etwa 100 kleine Herde mit hoher Energie am Rande des Trabekelwerks gesetzt. Der Bulbus muss dabei nicht eröffnet werden. In ca. 80% der Fälle tritt eine Drucksenkung ein, so dass nach einigen Wochen der Beobachtung eine medikamentöse Therapie reduziert werden kann. In einigen Fällen kann komplett auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden.

Das wichtigste Ziel der ALTP ist aber einen „stabilen“ IOD zu erhalten. Eine weitere Laserbehandlung kann notwendig werden, da der Effekt mitunter nachlässt. Die Erfolgsquote nach 5 Jahren liegt nur mehr bei 10% (KANSKI 1996).

2.2.3 Q-switched-Neodymium: YAG-Laser-Iridotomie

Ziel der Laser Iridotomie ist die Schaffung eines Durchgangs von der Hinter- zur Vorderkammer. Dieser Eingriff wird z.B. beim primären Winkelblockglaukom sowie beim Pupillarblockglaukom mit hinteren Synechien angewendet. Der Laser sollte im peripheren Bereich der Iris eingesetzt werden. Reicht eine Laserapplikation noch nicht aus, so kann durchaus an der gleichen Stelle eine zweite gesetzt werden. Bei dieser Art der Drucksenkung treten in vielen Fällen postoperative Blutungen auf, die aber normalerweise sehr schnell zum Stillstand gebracht werden können. Für ein chronisches Weitwinkelglaukom ist diese Methode nicht geeignet (ROBIN und POLLACK 1988; KANSKI 1996).

2.2.4 Operative Eingriffe

Eine invasivere Möglichkeit, den intraokulären Druck zu verringern und den Gesichtsfeldverfall aufzuhalten, ist die Operation. Sie wird auch bei unzureichender Mitarbeit (Compliance) des Patienten sowie bei Medikamentenunverträglichkeit durchgeführt. Die Aufklärung des Patienten ist sehr wichtig, da meist präoperativ die Beschwerden nicht weiter störend sind und postoperativ in vielen Fällen erst einmal eine Verschlechterung des

Sehvermögens eintritt. Meist werden fistulierende Eingriffe durchgeführt, wie die Trabekulektomie oder die Goniotrepanation. Als Komplikationen können Vorderkammerblutungen und eine postoperativ flache Vorderkammer auftreten. Bei Vernarbungen im Bereich der Fistel kann es sein, dass der Augeninnendruck nicht dauerhaft gesenkt wird. Die Operation muss dann an anderer Stelle wiederholt werden. Auch wird versucht die Fistel mittels Laser zu setzen. In den meisten Fällen müssen zusätzlich drucksenkende Augentropfen gegeben werden (SACHSENWEGER 1994).

2.2.5 Neue Therapieansätze

Die am häufigsten durchgeführte Glaukomoperation ist die Trabekulektomie. Sie wurde zuerst in den 1960er Jahren von SUGAR (1961) und CAIRNS (1969) beschrieben. Eine Trabekulektomie gilt als erfolgreich, wenn das postoperativ festgelegte Zielniveau für den intraokularen Druck ohne zusätzliche Therapie erreicht wird. Eine retrospektive Studie zeigt, dass die Vernarbung einer Trabekulektomie überwiegend innerhalb der ersten drei Monate postoperativ erfolgt (DIESTELHORST et al. 1998).

Die Wundheilung nach filtrierender Glaukomoperation ist einer der Hauptfaktoren für den Erfolg oder Misserfolg einer Operation. Hiervon sind das postoperativ erreichbare Druckniveau und die Langzeitprognose des glaukomatösen Papillenschadens und der Gesichtsausfälle abhängig. Um aber den Einsatz von Antimetaboliten, wie 5-Fluorouracil, Mitomycin C und die Anwendung von Betastrahlern besser zu verstehen, soll zunächst auf die Wundheilung auf zellulärer Ebene eingegangen werden.

2.3 Die Trabekulektomie

Die Trabekulektomie ist die Methode der Wahl, wenn drucksenkende Augentropfen nicht mehr den gewünschten Erfolg bringen, um die Sehfähigkeit zu erhalten. Auf den folgenden Bildern wird die Vorgehensweise der chirurgischen Trabekulektomie zur Veranschaulichung dargestellt:

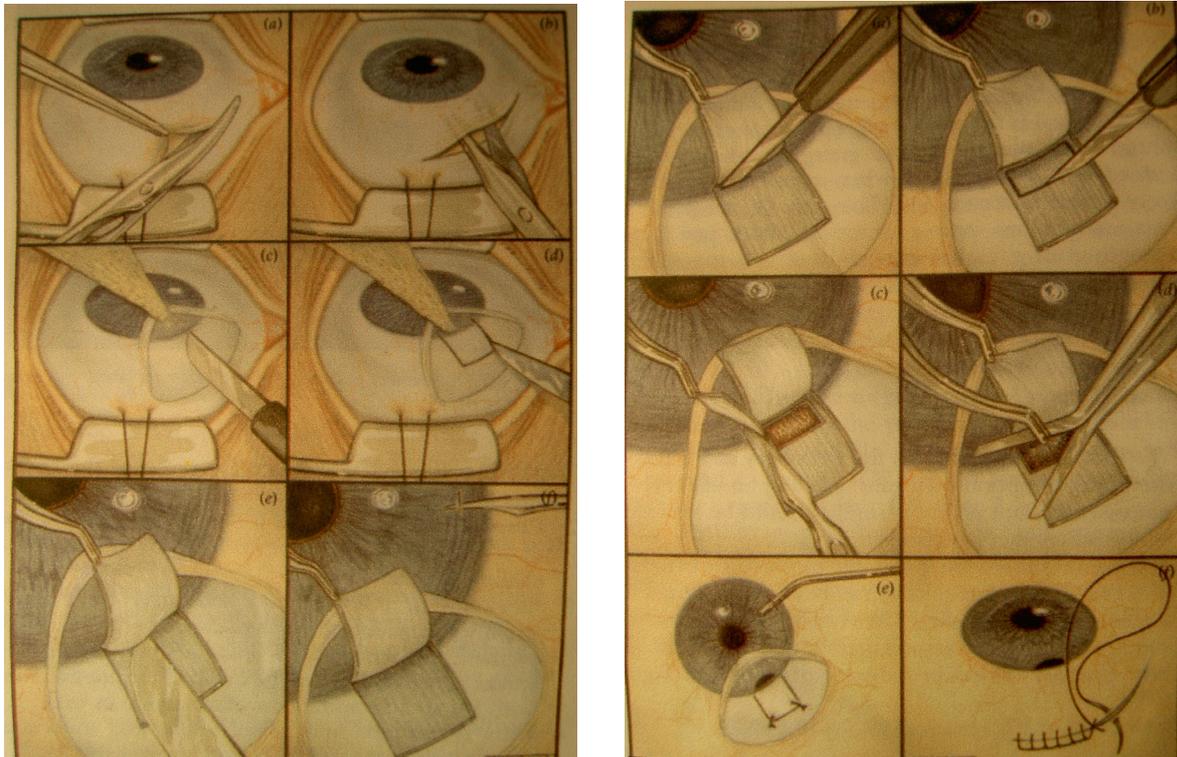


Abbildung 5: Prinzip der chirurgischen Trabekulektomie (KANSKI 1994); linkes Bild: a-c: Bindehautoffnung, d-f: Präparation eines Skleradeckels; rechtes Bild: a-b: Trabekulektomie, c-d: Iridektomie, e-f: lagenweiser Wundverschluss

2.3.1 Die Wundheilung der Sklera

Man unterscheidet bei der Wundheilung zwischen einer Primär- und einer Sekundärheilung. Bei der Primärheilung erfolgt eine Regeneration des Gewebes, eine sogenannte restitutio ad integrum, während es sich bei der Sekundärheilung um eine Reparation handelt, welche deutliche Narben hinterlässt (RIEDE 1993). Die Wundheilung der Haut hat viele Gemeinsamkeiten mit der Wundheilung der Sklera. Nach einer Verletzung des Gewebes kommt es in der exsudativen Phase zur akuten Entzündung und Koagulation. Der Ablauf verschiedener Kaskaden beginnt mit Freisetzung von hormonalen, zellulären und Wachstumsfaktoren. Im Wundgebiet zeigt sich eine Hyperämie und ein Wundödem. Das Wundsekret bildet zusammen mit Blut, Fibrinogen und Gewebedetritus einen, über der Wunde liegenden, schützenden Schorf. Stunden später wandern in der resorptiven Phase

Granulozyten, Monozyten und Makrophagen in das Wundgebiet ein. Sie dienen zur Infektabwehr, beginnen zu phagozytieren und beseitigen Wundtrümmer. Mit den ebenfalls einwandernden Fibroblasten kommt es zur Ausbildung von Granulationsgewebe. Die proliferative Phase wird durch die Aussprossung von feinen Kapillaren eingeleitet. Mesenchymzellen können über das entstehende Kapillarnetz einwandern. Durch Proliferation von Fibroblasten entsteht Bindegewebe, dessen Kollagengehalt im Laufe der Wundheilung steigt. Zum Ende der reparativen Phase bildet sich eine zell- und blutgefäßarme Narbe, der endgültige Wundverschluss (LAMA und FECHTNER 2003).

2.3.2 Einsatz von Antimetaboliten

Bei der Glaukomoperation wird angestrebt, keine komplette Wundheilung zu erreichen, da nur so weiterhin überflüssiges Kammerwasser aus dem Auge entweichen kann und der Druck auf einem konstanten Niveau gehalten wird. Eine komplett verheilte Trabekulektomie ist eine misslungene Operation (LAMA und FECHTNER 2003).

Die Vernarbung stellt eine natürliche Reaktion des Körpers auf eine Verletzung von Gewebe dar. Histologisch wird das entstandene Narbengewebe als lockeres Bindegewebe mit wenig Fibroblasten, geringer Vaskularisation und durch das Fehlen inflammatorischer Zellen charakterisiert (MIETZ et al.1996). Es handelt sich um eine episklerale bzw. subkonjunktivale Fibrosierung durch die Tenonfibroblasten im Wund- und Operationsgebiet (ADDICKS et al. 1983; HITCHINGS und GRIERSON 1983). Die hohe Vernarbungsrate macht deutlich, dass die Minimierung dieser Fibrosierungsreaktion erforderlich ist, um den Langzeiterfolg der Operation zu verbessern. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Wundheilungskaskade zu unterbrechen, zu verlangsamen oder bestenfalls zu verhindern. 5-Fluorouracil(5-FU) und Mitomycin C (MMC) haben in geringen Dosen reversible Effekte auf die Hemmung der Fibroblastenproliferation (0,33 mg/l 5-FU, $1,0 \times 10^{-3}$ mg/l MMC). Bei längerer Behandlung oder höheren Dosen sind die Effekte irreversibel (YAMAMOTO et al.1990). Die subkonjunktivale Injektion bzw. topische Applikation von Antimetaboliten wie 5-Fluorouracil und Mitomycin C ist eine bereits routinemäßig eingesetzte Methode, um die Vernarbung zu verhindern (FONTANA et al. 2006). In mehreren Großstudien zeigen sich nach einem Jahr klinischer Nachbeobachtungszeit 27% der Trabekulektomien der 5-FU Gruppe und 50% der Standardgruppe vernarbt (THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP (1989, 1993, 1996)). Die Indikation für den Einsatz von Antimetaboliten ist jedoch individuell genau zu prüfen, da die Applikation mit einer hohen Rate von teilweise das Augenlicht bedrohenden Nebenwirkungen einhergeht. So liegt z.B. die Inzidenz einer

Hornhautepitheltoxizität für 5-FU bei 64%, für MMC bei 3 bis 12% (KITAZAWA et al. 1991). RUBINFELD et al. raten 1992 beim Einsatz von Mitomycin C beim Pterygium zu extremer Vorsicht, da schwere Komplikationen, wie sekundäre Glaukome, Rosacea, Photophobie, Schmerzen und andere Komplikationen vorkommen können. Abgesehen von weiteren Komplikationen wie Wunddehiszenz und Wundheilungsstörungen ist vor allem aber die Inzidenz einer Endophthalmitis von 2 bis 6% und damit ein möglicher Verlust des Auges nach Verwendung von MMC deutlich höher als nach Standardtrabekulektomie (Inzidenz 1.6%) (FREEDMAN et al. 1978; WOLNER et al. 1991). Die möglicherweise toxischen Langzeitauswirkungen eines topischen Zytostatikums sind völlig unbekannt.

2.4 Radioaktive Bestrahlung und Trabekulektomie

2.4.1 Auswirkungen von Radioaktivität auf Zellen

TROTT und KAMPRAD beschreiben 1999 eine Klassifikation von radiobiologischen Mechanismen:

- a) Die antiproliferativen Bestrahlungseffekte, die bei der Vorbeugung von Restenosen, Keloidbildung und bei der Behandlung von Fibromen eine Rolle spielen. Im Allgemeinen werden Dosen < 10 Gy eingesetzt.
- b) Die immunmodulatorischen Bestrahlungseffekte, die zur Langzeitunterdrückung von autoimmunologischen Prozessen, z.B. in der endokrinen Orbitopathie eingesetzt werden.
- c) Die antiinflammatorischen Bestrahlungseffekte, die auch analgetische Effekte haben können, wie in der Radiotherapie bei Arthritis, Spondylosen und Ankylosen. Man erreicht durch fraktionierte Bestrahlung mit 0,5 Gy Gesamtdosen von 2 bis 6 Gy.
- d) Die funktionellen Bestrahlungseffekte, welche sich durch Modulation der Antworten des autonomen Nervensystems oder beim Eingreifen in Prozessen mit genetischer Aktivierung ausdrücken lassen, im Wesentlichen aber noch nicht ausreichend definiert sind. Die Dosen liegen unter 2 Gy.

Durch Bestrahlung kann auf zellulärer Ebene die Proliferation von Zellen verhindert, sowie die Produktion von neuen Zellen zeitweise reduziert werden.

In Zellkulturversuchen mit humanen Tenonfibroblasten sieht man nach Beta-Bestrahlung mit 2,5 Gy, dass die Wachstumsrate reduziert, aber nicht gestoppt ist.

Für Dosen von 7,5 Gy wird kein signifikantes Zellwachstum mehr nachgewiesen, was den antiproliferativen Effekt dieser Behandlung bestätigt. Weiterhin wurde gezeigt, dass dieser Effekt im Zellkulturversuch über einen Zeitraum von 28 Tagen bestehen bleibt. Es wird außerdem nachgewiesen, dass das zelluläre Neuropeptid p53, welches im unbestrahlten Zustand die Zellteilung verhindert, nach der Bestrahlung signifikant erhöhte Werte aufweist. So kommt es durch Arretierung der Tenon-Fibroblasten in der G0-Phase zu einer Verminderung der Wundheilungskaskade (CONSTABLE et al. 1998; KIRWAN et al. 2003). Entzündungsreaktionen und die nachfolgende Proliferation werden vermutlich durch die Strahlenschädigung lokal residenter Makrophagen und der Unterdrückung davon ausgehender Signalketten schon im Ansatz verhindert (RUBIN et al. 1998).

2.4.2 Wirkung von Beta-Strahlern

Bei der Betastrahlung handelt es sich um Teilchenstrahlung in Form von Elektronen bzw. Positronen. Das Durchdringungsvermögen von Betateilchen beträgt in Luft einige Zentimeter bis Meter, in Weichteilgewebe oder Kunststoff wenige Millimeter bis Zentimeter. Die mittlere Reichweite bei 1 MeV beträgt ca. 5 mm. Der Beta-Zerfall ist der radioaktive Zerfall eines Atomkerns. Ein energiereiches Beta-Teilchen, Elektron oder Positron, verlässt als Folge des Zerfallvorgangs den Kern; man spricht von Beta-Strahlung. Der Beta-Zerfall wird nach den ausgesendeten Teilchen unterschieden: Bei einem abgestrahltem Elektron handelt es sich um Beta-minus-Zerfall (β^-), bei abgestrahltem Positron um Beta-plus-Zerfall (β^+) (KRIEGER 2004). Es gibt viele unterschiedliche Beta-Strahler, mit verschiedenen Emissionsenergien, wie z.B. Wasserstoff H-3, Krypton Kr-85, Strontium Sr-90, Yttrium Y-90, Thallium Tl-204 und einige mehr. Sie haben sehr unterschiedliche Halbwertszeiten, wie z.B. beim Tritium 12,3 Jahre oder bei Yttrium-90 64 Stunden. Einige Beta-Strahler geben zusätzlich auch γ -Strahlung ab (STOLZ 2005).

Phosphor-32 ist ein reiner Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen, er besitzt somit den Vorteil, dass die Strahlendosis auf die unmittelbare Nähe des Strahlers beschränkt bleibt. Aufgrund dieser Eigenschaften ist Phosphor-32 für ein permanentes Implantat, so wie es im vorliegenden RadBioMat-Projekt angewandt werden soll, geeignet, da die therapeutische Dosis in der ersten Halbwertszeit abgegeben wird. Phosphor hat nur ein stabiles Isotop, das die Massenzahl 31 hat. Gegenwärtig sind acht Radionuklide bekannt, von denen P-32 mit 14,3 Tagen und P-33 mit 25,3 Tagen die längsten Halbwertszeiten haben. P-32 und P-33 werden in Medizin und Forschung als radioaktiver Tracer eingesetzt, um Stoffwechselprozesse beobachten zu können.

Die maximale Reichweite der emittierten Elektronen von P-32 beträgt in Luft 710 cm, in Plexiglas 0,78 cm, in Glas 0,4 cm. Wegen der geringen Reichweite ist Plexiglas von 1cm Stärke zur Abschirmung ausreichend (LEDERER und SHIRLEY 1978; RADBIOMAT 2005; STOLZ 2005).

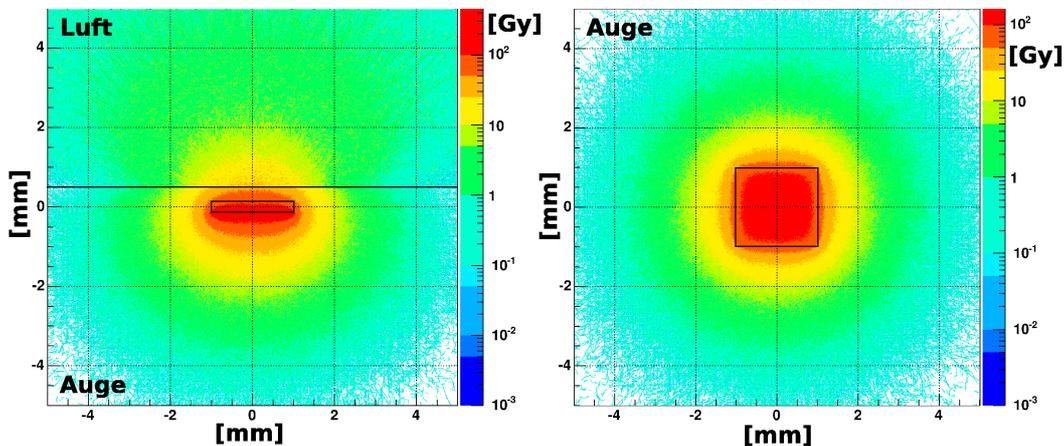


Abbildung 6: Die Dosisverteilung, aufsummiert über 7 Tage, der Augenbestrahlung für ein Implantat mit der Aktivität 30 kBq (RADBIOMAT 2005).

2.4.3 Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie kann man zwischen der Tele- und Brachytherapie unterscheiden. Die Bedeutung der Vorsilben „Brachy“ und „Tele“ ist aus dem Griechischen abgeleitet, was sich als nah/kurz bzw. fern übersetzen lässt. Bei der Teletherapie befindet sich der Patient in ca. 1m Abstand zur Strahlenquelle. Meistens wird diese Therapie mit Linearbeschleunigern durchgeführt.

Bei der Brachytherapie wird die Strahlungsquelle unmittelbar in die zu behandelnde Umgebung verbracht. Dies ermöglicht bei einem steilen Dosisabfall zur Tiefe eine wesentlich bessere Konzentration der Dosis auf das Bestrahlungsvolumen als in der Teletherapie (siehe Abb. 6). Die verwendeten Radionuklide sind entweder reine Beta- oder kombinierte Beta- und Gammastrahler. Reine Beta-Strahler werden häufig in der Ophthalmologie angewandt und haben eine therapeutische Reichweite zwischen 0,5 bis 2mm.

Unterschieden werden weiterhin die Low-Dose-Rate (LDR) mit 0,4 bis 2 Gy/h, die Medium-Dose-Rate (MDR) mit 2 bis 12 Gy/h und die High-Dose-Rate (HDR) mit mehr als 12 Gy/h. Letztere Therapieform wird oft in der interstitiellen Tumorbehandlung, z.B. in der Leber angewandt, wohingegen die LDR gerne mit einem permanenten Implantat verwendet wird.

Zum Einsatz als radioaktive Strahler kommt z.B. Ruthenium-106 und Strontium-90, vor allem in der Pterygientherapie und bei Melanomen der Sklera. Radium-226, Kobalt-60 und Caesium-137 sind wegen der erheblichen Strahlenbelastung durch die größere Reichweite und damit verbundenen Nebenwirkungen am gesunden Gewebe kaum noch im Einsatz. Jod-125 hat eine Halbwertszeit von 60 Tagen und fand seinen Durchbruch als permanentes Implantat beim Prostatakarzinom. Auf ähnliche Weise wird Paladium-103 eingesetzt. Die weltweit breiteste Anwendung findet heute Iridium-192. Es hat eine Halbwertszeit von 74 Tagen und wird als temporäres Implantat vor allem beim Prostatakarzinom, Mammakarzinom, gynäkologischen Malignomen und ähnlichem eingesetzt (ZAMBOGLU et al. 2003).

2.4.4 Erfahrungen mit der Brachytherapie bei Restenosen mit Coronarstents

Bei der Behandlung von Coronarstenosen mit Stents können sehr gute Ergebnisse erzielt werden, die meisten allerdings nur über einen Zeitraum von ein paar Monaten. Dann treten in vielen Fällen In-Stent-Restenosen auf, die den Erfolg erheblich beeinträchtigen.

In der Ballon-Angioplastie (PTCA) der Herzkranzgefäße wird ein ca. 10 mm langes Draht-röhrchen von ca. 1 mm Durchmesser in das Gefäß implantiert und mit Hilfe eines Ballon-katheters auf die endgültige Größe aufgespannt. Innerhalb dieses Stents bildet sich in etwa 30 % der Fälle während des ersten Jahres nach dem Eingriff erneut eine Stenose, die so genannte In-Stent-Restenose. Sie wird durch eine Intima-Hyperplasie (Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und Fibroblasten während des physiologischen Heilungs-verlaufs) hervorgerufen (HEHRLEIN 1996, 1998, 2000, 2002). Seit 1992 wurden ver-schiedene klinische Studien mit intrakoronarer Beta- und Gamma-Strahlung durchgeführt: SCRIPPS-1-Studie, BETA-WRIST-Studie, START-Studie und INHIBIT-Studie. Die Restenoserate liegt in den bestrahlten Gruppen deutlich niedriger als in den Placebogruppen, allerdings können in allen Studien auch sogenannte Kanteneffekte nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass an den Enden eines Stents erneute Stenosen nachgewiesen werden, obwohl im Stent eine deutliche antiproliferative Wirkung besteht. Der Kanteneffekt wird mit einem Dosisabfall am Stentende erklärt (BAUMGART et al. 2002, HEHRLEIN 2002).

2.4.5 Einsatz von Beta-Strahlern in der Augenheilkunde

KIRWAN et al. vergleichen 2003 verschiedene Beta-Bestrahlungsarten am Auge mit dem Einsatz von Mitomycin C und 5-Fluorouracil. Sie stellen fest, dass das Risiko einer versehentlichen Überdosierung bei der Bestrahlung geringer ist als beim Einsatz von

Antimetaboliten. Auch die Nebenwirkungen sind geringer. Auf zellulärer Ebene werden Wachstumsfunktionen gestoppt ohne aber andere zelluläre Funktionen einzuschränken.

Beim Pterygium werden Effektivität und Nebenwirkungen einer postoperativen Strontium-90 Bestrahlung an 91 Patienten in den Niederlanden ausgewertet. Mit Applikatoren wird insgesamt eine Dosis von 25 Gy auf die Sklerafläche appliziert. In der Kontrollgruppe treten signifikant mehr Rezidive auf als in der Gruppe mit postoperativer Bestrahlung (JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al. 2004).

JOUSSEN et al. untersuchen 2000 den Einsatz von Phosphor-32 bestrahlten PMMA Ringen nach Phacoemulsifikation in der Linsenkapsel am Weißen Neuseeländer Kaninchen. Abhängig von der verwendeten Gy-Zahl kann eine Proliferationsverminderung der Epithelzellen in vivo und somit eine sekundäre Kataraktbildung verhindert werden.

Den intraoperativen Einsatz mit 7,5 Gy Betastrahlung während der Trabekulektomie beschreiben REHMANN et al. 2002 bei 61 kaukasischen Patienten. Voraussetzung zur Aufnahme in diese Studie ist ein unbehandeltes Weitwinkelglaukom. Der IOD soll nach einem 12 monatigen Follow-up unter 21 mm Hg liegen. Der Erfolg ist in der bestrahlten Gruppe höher, als in der Kontrollgruppe.

LAI et al. beschreiben 2003 die Ergebnisse eines 7 jährigen Follow-up nach Trabekulektomie mit Betastrahlung. Die Einzeldosis beträgt 10 Gy, es nehmen 43 chinesische Patienten an der Studie teil. Dabei kann eine Erfolgsrate von 60,7% ohne zusätzliche Medikation verzeichnet werden. Bei einer zusätzlichen drucksenkenden Medikation, um einen IOD von < 21 mm Hg zu erhalten, beträgt die Erfolgsrate 88,4%.

2.4.6 Einsatz von Implantaten in der Augenheilkunde

Bereits 1999 wird ein Implantat aus Hyaluronsäure zuerst am Kaninchenauge und daraufhin in einer Pilotstudie an 72 menschlichen Augen getestet. Alle Patienten haben ein Weitwinkelglaukom, das Implantat wird durch Stegmann's Viscocanalostomietechnik eingesetzt. Der durchschnittliche postoperative Augeninnendruck ist ein Jahr danach immer noch signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt (SOURDILLE et al. 1999). ERKILIÇ et al. testen 2004 verschiedene Implantatmaterialien für die tiefe Sklerotomie am Kaninchen. Sie stellen fest, dass Materialien aus Silikon und Copolymeren einem Kollaps des intraskleralen Raums vorbeugen und den Augeninnendruck auf erniedrigtem Niveau halten können, da sie die Abflusswege länger offen halten.

SCHRIFTTUM

Der Einsatz eines im Wundbett anzubringenden selbstauflösenden Implantats, wie im vorliegenden Projekt vorgesehen, von dem über einen längeren Zeitraum Strahlung ausgeht, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

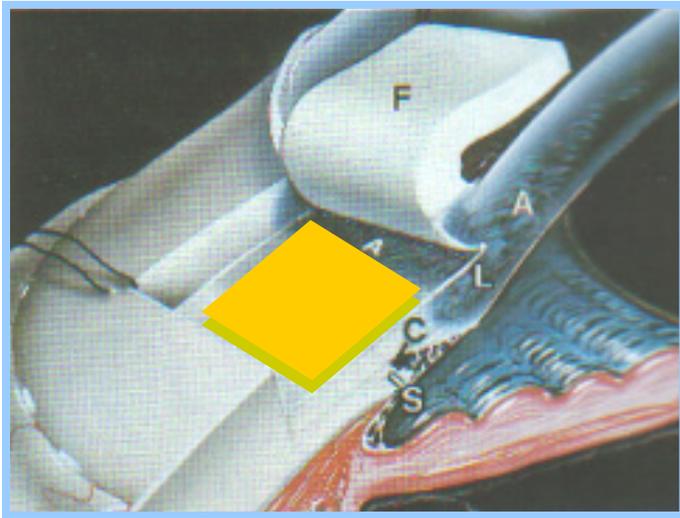


Abbildung 7: Schemazeichnung des Implantateinsatzes am Auge (AUGENKLINIK KLINIKUM RECHTS DER ISAR 2004).

A = Cornea, F = Skleralappen, C = Trabekelwerk, S = Schlemm'scher Kanal, L = Zentraler Schnittrand des Skleralbettes.

Genauso wie bei der Erforschung der Wundheilungsmodulation durch 5-FU und Mitomycin stellt das Weiße Neuseeländer Kaninchen (New Zealand White Rabbit) ein geeignetes, anerkanntes Tiermodell zur Erforschung der Wirksamkeit dar (KIM et al. 2004).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss eines mit Phosphor-32 beschichteten resorbierbaren Implantats, ein Laktid/Glycolid-Copolymer, in Folienform mit 2 x 2 x 0,3 mm Größe, auf die Wundheilung einer Trabekulektomie am Kaninchen zu untersuchen.

Man erhofft sich eine Störung der Wundheilungskaskade, so dass im Idealfall kein Verschluss des operativ geschaffenen Abflusses stattfindet und überschüssiges Kammerwasser ungestört abfließen kann, um den gewünschten IOD zu halten.

Phosphor-32 ist ein reiner Beta-Strahler, dessen Strahlung nur in die unmittelbare Umgebung des Implantats reicht. Die Abschirmungsmaßnahmen sind für das medizinische Personal einfach in der Handhabung, die Aktivität eines Implantats liegt außerdem unter der Freigrenze für Phosphor-32.

Um den Erfolg zu überprüfen wird postoperativ der Augeninnendruck am operierten und am nicht operierten Auge vergleichsweise gemessen. Außerdem soll auf histologischer Ebene nachgewiesen werden, welche Zellen zur Vergleichsoperation in vermehrter oder verminderter Zahl auftreten.

Das RadBioMat Gesamtprojekt besteht aus mehreren Teilprojekten, wobei die Durchführung von Zellkulturversuchen mit verschiedenen Bestrahlungsdosen, die Bereitstellung von radioaktiven Implantaten (ASSMANN 2007), der Einsatz eines Phosphor-32 beschichteten Silikonstents in der Nasennebenhöhlenchirurgie (WEBER), das hier beschriebene Glaukomprojekt und der Bau eines radioaktiven Implanters (SCHUBERT 2007) zu nennen wären. Als Implanter bezeichnet man einen kleinen Beschleuniger, der radioaktive Ionen in einen Träger (das Implantat) hineinschießt. In Polymeren bleibt das Ion bei 180 keV Energie im Mittel 340 nm unter der Oberfläche stecken und ist dort fixiert.

Ergebnisse für die radioaktiven Silikonstents des Nasennebenhöhlenprojekts liegen noch nicht vor, die Tendenz zeigt aber dass die Löcher der radioaktiven Stents am Ende der Beobachtungszeit größer waren als die der Kontrollgruppe.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß §8 des deutschen Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Eigene Voruntersuchungen zur Dosisfindung

Im Rahmen des RadBioMat-Projekts werden vor Durchführung des vorliegenden Teilprojekts ausführliche Versuche in Zellkulturen zur Dosisfindung durchgeführt. Es wird eine neue Methode zur einheitlichen Dosisfindung durchgeführt.

Dazu werden Tenon-Fibroblasten aus Humanbiopsien der Augenklinik im Klinikum Rechts der Isar erfolgreich kultiviert. In diesen Kulturen werden die Zellzahlen bestimmt für verschiedene Bestrahlungsdosen zwischen 1 und 15 Gy. Nach Auswertung der Ergebnisse werden die radioaktiven Dosen auf 5 und 15 Gy für die eigenen Implantate festgelegt (RADBIOMAT 2005).

3.3 Untersuchungsgut und –methoden

3.3.1 Versuchstiere

Für die Untersuchungen werden 50 weibliche Weiße Neuseeländer Kaninchen mit Körpergewichten von anfangs 2,2 bis 3,7 kg und am Ende des Versuches 2,8 bis 3,9 kg verwendet. Die Tiere stammen aus einer spezifisch pathogen freien Zucht. Sie sind in begehbaren Boxen auf handelsüblichem Holzeinstreu zu je 7 Tieren unter standardisierten Bedingungen der konventionellen Kaninchenhaltung untergebracht. Die Räume sind klimatisiert bei Temperaturen von 16 bis 19°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60 %. Die Beleuchtung unterliegt einem automatisierten Tag-Nacht-Rhythmus (12 h hell – 12 h dunkel). Neben pelletiertem Futter (Alleinfuttermittel für Versuchstiere Nr. 2123 Halterungsdiät Kaninchen der Firma Altromin GmbH, Lage, Deutschland), Heu und Wasser ad libitum erhalten die Tiere trockenes Brot und Karotten. Zwischen der Anlieferung der Tiere und ihrem Einsatz im Versuch vergeht eine Akklimatisierungszeit von mindestens zwei Wochen.

3.3.2 Versuchsplan

3.3.2.1 Gruppeneinteilung

Ursprünglich waren nur 4 Gruppen geplant, doch nach den ersten histologischen Auswertungen und den Messungen des Augeninnendrucks stellt sich heraus, dass das Implantat zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig aufgelöst ist. So werden weitere Versuchsgruppen notwendig und der Tötungszeitpunkt wird von 21 auf 35 Tage verschoben.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In den Gruppen 1 und 5 wird nur eine Trabekulektomie durchgeführt. Diese Gruppen dienen als Kontrollgruppen. In der Gruppe 1 sind nur 5 Tiere aufgeführt, für die Auswertungen der Augeninnendruckmessungen stehen aber zum Teil auch die Werte der Gruppe 5 bis zum 3-Wochen-Zeitpunkt zur Verfügung. Bei den Gruppen 2 und 6 wird nur das unbestrahlte Implantatmaterial verwendet, das heißt, hier können Wechselwirkungen mit dem unbestrahltem Implantatmaterial im Vergleich zur Kontrollgruppe beurteilt werden.

In der Gruppe 3 wird ein radioaktives Implantat eingesetzt, das innerhalb von 7 Tagen 5 Gy Dosis abgibt. Die Operation wird immer am linken Auge durchgeführt, das rechte Auge dient der Kontrolle bei der IOD Messung. In den Gruppen 4 und 7 wird ein mit 15 Gy aktiviertes Implantat eingesetzt.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung

Gruppe	n =	Rechtes Auge	Linkes Auge	Tötungszeitpunkt
1	5	Keine OP	OP ohne Implantat (Tet-3)	3 Wochen (21 Tage) nach OP
2	7	Keine OP	OP mit Implantat (Tet-imp-3)	3 Wochen (21 Tage) nach OP
3	8	Keine OP	5 Gy-RadBioMat-Implantat (Tet-5-Gy-3)	3 Wochen (21 Tage) nach OP
4	9	Keine OP	15 Gy-RadBioMat-Implantat (Tet-15-Gy-3)	3 Wochen (21 Tage) nach OP
5	7	Keine OP	OP ohne Implantat (Tet-5)	5 Wochen (35 Tage) nach OP
6	7	Keine OP	OP mit Implantat (Tet-imp-5)	5 Wochen (35 Tage) nach OP
7	7	Keine OP	15 Gy-RadBioMat-Implantat (Tet-15-Gy-5)	5 Wochen (35 Tage) nach OP

3.3.2.2 Studienprotokoll

Jedes Tier der Gruppen 1 bis 4 soll 21 Tage im Versuch stehen, Tiere der Gruppen 5 bis 7 35 Tage.

Bereits einige Tage vor der OP soll der Augeninnendruck gemessen und protokolliert werden. Am Tag Null findet eine klinische Allgemeinuntersuchung mit Gewichtsbestimmung statt und danach die Trabekulektomie, je nach Gruppe ohne, mit Implantat oder mit radioaktivem Implantat.

Postoperativ bekommen die Tiere über 14 Tage zweimal täglich Atropinsulfat-Augentropfen (Atropin 1% Dispersa Augentropfen, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg), sowie zweimal täglich Augensalbe mit den Inhaltsstoffen Dexamethason, Neomycinsulfat und Polymyxin-B-Sulfat (Isopto-Max ® Augensalbe, Alcon Pharma GmbH, Freiburg).

Alle 3 Tage findet eine IOD-Messung mit dem Tonometer (Tonopen XL®, Medtronic Solan, Jacksonville, USA) unter dem Lokalanästhetikum Proxymetacainhydrochlorid (Proparacain-POS ® 0,5% Augentropfen, Ursapharm, Saarbrücken) statt.

Außerdem wird zum Vergleich ein veterinärmedizinisches Tonometer (TonoVet® Tiolat Oy, Helsinki, Finnland) verwendet. Nach 3 bzw. 5 Wochen wird der IOD durch Kanülierung der Vorderkammer mit dem intraokularen Druckmessgerät (Modell Düsseldorf der Firma Geuder®) gemessen. Nach der letzten Messung euthanasiert man das sich bereits in Narkose befindliche Kaninchen mit Pentobarbital-Natrium (Narcofen®, Merial GmbH, Hallbergmoos).

Danach werden zügig die Augen für die histologische Untersuchung entnommen und entsprechend konserviert.

3.3.3 Versuchsvorbereitung

3.3.3.1 Implantat

Das Implantatmaterial wird von der Firma *Acri.Tec®, Hennigsdorf, Deutschland hergestellt. Wegen seiner hervorragenden Biokompatibilität und der einstellbaren Resorptionszeit wird ein Laktid/Glykolid-Copolymer (PLGA), in einem Mischungsverhältnis 50:50 ausgewählt. Die nominelle Abbauzeit beträgt 6 Wochen. Zum Einsatz bei der Trabekulektomie am Kaninchen werden Stücke mit der Größe 2 x 2 mm, aus einer Folie mit einer Dicke von 0,3 mm, ausgestanzt. Für die Gruppen „Trabekulektomie mit Implantat“ wird das Implantat so belassen. Alle Implantate haben in der Mitte ein Loch, damit das Implantat durch einen chirurgischen Faden an der OP Stelle befestigt werden kann. Vor der Operation werden sie

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

mit 25 Gy aus einer Cobalt-60 Quelle des Instituts für Radiochemie der TUM gamma-sterilisiert. Für die Gruppen „Trabekulektomie mit radioaktivem Implantat“ werden am Forschungszentrum Karlsruhe mit einem Implanter Phosphor-32 Ionen in das Implantatmaterial „hineingeschossen“. Zum Erreichen der verschiedenen Dosen ist eine unterschiedlich große Beladung mit Phosphor-32 Ionen (Aktivität) erforderlich. Das PGLA-Implantat wird vor seinem Einsatz auf Strahlenschäden durch die Phosphor-32 Implantation, sowie die Gammasterilisation von CHILL (2005) untersucht.



Abbildung 8: Implantatmaterial in seinen Aufbewahrungskästchen (3 x 3 cm) kurz vor dem OP Einsatz

3.3.3.2 Operationsvorbereitung

Das Kaninchen erhält vor der Operation Futter und Wasser ad libitum, es soll nicht nüchtern sein. Als nächstes erfolgt eine Gewichtskontrolle und dann eine kurze klinische Untersuchung, wobei der Schwerpunkt auf einem ungestörten Allgemeinbefinden liegt.

Der IOD wird ebenfalls vor der OP gemessen, um eventuelle Auffälligkeiten festzustellen, sowie um einen Vergleichswert zu haben.

In die V. auricularis lateralis des linken Ohres legt man eine Venenverweilkanüle (Venflo TM Pro, 22 GA, 25mm, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden). Nun wird die Anästhesie mit Propofol 1% (Fresenius, Bad Homburg) eingeleitet. Das Propofol wird zügig i.v. und nach Wirkung gegeben, 5 bis 10mg/kg KGW. Sobald sich das Tier in Seitenlage bringen lässt und relaxiert ist, wird intubiert (Tubusinnendurchmesser 2,5 bis 3,0 mm mit Cuff, Fa. Rüschi, Waiblingen). Dazu wird das Kaninchen in Bauchlage manuell fixiert und ein ca. 30 cm langer Gazestreifen von einer zweiten Person in die dorsalen Schneidezähne eingehakt. Kopf und Hals werden nach vorne-oben in Richtung des Intubierenden überstreckt. Die Narkose wird

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

weiter vertieft, und sobald der Schluckreflex erlischt, hält man mit der einen Hand die Zunge. Mit der anderen Hand schiebt man den Tubus über Maul und Pharynx bis vor den Kehlkopf. Dieser wird durch leichtes Drehen so vor den Kehlkopf gelegt, dass man das Tier durch den Tubus atmen hört. Nun schiebt man ihn, falls nötig unter weiterer Propofolgabe, durch den Kehlkopf in die Trachea. Mit dem Kapnograph (Capnomac Ultima, Datex, Achim) wird sogleich überprüft, ob der Tubus auch wirklich in der Trachea und nicht im Ösophagus liegt. Zeigt der Kapnograph einen akzeptablen CO₂ Wert (zwischen 30 und 40 mmHg) an, so wird der Tubus mit Klebeband und Gazestreifen am Kopf fixiert (HARCOURT-BROWN 2002).

Das Kaninchen wird auf die rechte Seite gelegt, der Kopf auf einem Gelkissen gelagert. An den Venenverweilkatheter wird nun über 2 Drei-Wege-Hähne (Discofix®, Braun, Melsungen) an die gerade zulaufende Seite der Propofol Perfusor (Perfusor 1-300, Fa. Braun, Melsungen) angeschlossen und durchschnittlich 70 mg/kg/h infundiert. Das Hypnosestadium und die Relaxation der Narkose wird mit 2% igem Propofol (Propofol 2% MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) aufrechterhalten. An den Ausgang des ersten 3-Wege-Hahns wird eine Ringer-Infusionslösung (Ringer Lösung Delta, Delta Select, Pfullingen) und 20ml/kg/h appliziert. An den Ausgang des zweiten Drei-Wege-Hahns wird eine 5ml Einwegspritze mit 1% igem Propofol angeschlossen. Sie dient dazu, falls notwendig, einen Propofolbolus zu geben, wie z.B. nach der Intubation, bis die Spontanatmung aussetzt. Nun wird das Kaninchen an den Beatmer (Anesthesia Work Station, Hallowell EMC-Pittsfield, MA, USA) angeschlossen und mit 100 % Sauerstoff beatmet. Der Beatmungsdruck sollte ca. 7 bis 10 cm Wassersäule betragen, die Beatmungsfrequenz ca. 30/min und das Atemzugvolumen 5 bis 10 ml/kg KGW.

Zur Analgesie wird Fentanyl (Fentanyl 0,5 mg, Curamed Pharma, Karlsruhe) mit einem Drei-Wege-Hahn über die Infusionsleitung der Ringerlösung nach Bedarf gegeben. Der Gesamtverbrauch des Fentanyls liegt im Durchschnitt pro Operation bei ca. 1ml, wobei 80% vor dem ersten Eingriff am Auge gegeben werden, da dieser am schmerzhaftesten ist. Die atemdepressive Wirkung der Propofol-Fentanyl-Narkose wird durch die künstliche Beatmung kompensiert.

Während der Narkoseeinleitung und der Stabilisierung der Werte wird auf die Kornea des rechten Auges, welches auf dem Gelkissen ruht, Augensalbe (Bepanthen ®, Wirkstoff Dexpanthenol, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen) gegeben. Dies dient zum Schutz der Kornea, da während der Narkose der Lidschluss ausfällt. Das linke, dem Operateur zugewandte Auge wird mit einer Polyvinylpyrrolidon-Iod-Komplex- Lösung (Braunol-Isotone Kochsalzlösung 3:10, Apotheke des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München) zur

Desinfektion gespült. Die Desinfektion kann während der Operationsvorbereitung mindestens 3 Minuten einwirken.

Die Narkoseüberwachung erfolgt durch die kapnographische Bestimmung des Kohlendioxids in der Expirationsluft. Sie sollte zwischen 35 und 40 mmHg liegen. Zur Überwachung der Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz wird ein Pulsoximeter (Fa. Ohmeda, Hattenhofen) an einer Pfote eines Hinterbeins oder am Perineum befestigt. Weiterhin wird die Körpertemperatur des Kaninchens durch die rektale Messung mit einem digitalem Fieberthermometer (Canealife, Pharma-Peter, Hamburg) alle 10 Minuten überwacht. Die Temperatur sollte zwischen 38 und 39° C liegen. Fällt die Temperatur unter 38° C, so wird eine Heizmatte, die unter dem Kaninchen liegt, eingeschaltet.

Auch die Reflexe des Kaninchens werden zur Narkoseüberwachung herangezogen. Bei zu flacher Narkose tritt ein Lidreflex auf, während eine weite starre Pupille, die den Blick auf den Augenhintergrund freigibt, zusammen mit einem Nickhautvorfall ein Zeichen für eine tiefe bzw. zu tiefe Narkose ist (Anästhesiestadium III/3 bis IV nach Guedelschema). Ist der Zwischenzehenreflex undeutlich bzw. ausgefallen, so zeigt dies das Toleranzstadium der Stufe 2 und somit die ideale Narkosetiefe für den chirurgischen Eingriff an (ERHARDT 1992).

3.3.4 Versuchsdurchführung

3.3.4.1 Operatives Vorgehen

Nachdem das linke Auge bereits bei der Operationsvorbereitung mit einer Polyvinylpyrrolidon-Iod-Komplex-Lösung desinfiziert wurde, wird es nun mit einer durchsichtigen Folie (Bioclusive TM, Johnson & Johnson, New Jersey) auf das, bereits die Umgebung abdeckende grüne sterile OP Lochtuch, abgeklebt. Im Bereich des Auges entfernt man die Folie mit einer Schere, danach setzt man einen Lidspreizer ein. Das Licht des Augenmikroskops (Mikrochirurgisches Mikroskop, 8 fache Vergrößerung, Carl Zeiss AG, Göttingen) wird auf das Auge gerichtet und fokussiert. Proparacain Augentropfen appliziert man zur Lokalanästhesie während der ganzen OP immer wieder im Abstand von 15 Minuten auf die Kornea.

Einen Zügelfaden zieht man durch die Kornea, um den Bulbus so fixieren zu können, dass die 12-Uhr-Stelle der Sklera dem Operateur frei zugänglich wird. Früher wurde der Bulbus durch einen Zügelfaden in der Sklera fixiert, doch oft kam es durch versehentliches Durchstechen eines Augenmuskels zu Blutungen. Durch eine Parazentese an der Kornea/Skleragrenze

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

wird die vordere Augenkammer mit einer physiologischen Spüllösung (BSS, Alcon Laboratories, Forth Worth, TX) etwas aufgestellt und der intraokulare Druck etwas erhöht. Acetylcholin (Miochol-E, Novartis, Nürnberg) injiziert man intraokular um eine Miosis herbeizuführen.

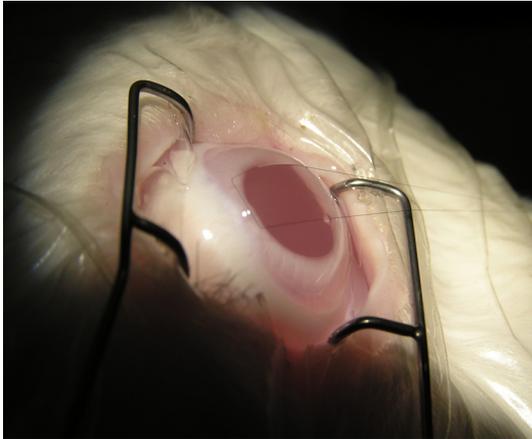


Abbildung 9: Linkes Bild: Positionierung des Zügfadens in der Kornea. Rechtes Bild: Parazentese an der Kornea-Sklera Grenze

Die Bindehaut wird bei ca. 80° am Limbus eröffnet und ein fornixständiger Bindehautlappen präpariert. Man legt eine äußere Skleralamelle (ca. 5mm x 4mm) in 1/3 bis 1/2 Skleradicke über die Weiß-Blau-Grenze (Übergang der Sklera in die Kornea) hinaus in die klare Hornhaut an. Danach schneidet man ein limbusparalleles, rechteckiges Gewebestück (ca. 2 mm x 1,5 mm) aus der inneren korneoskleralen Lamelle heraus. Der zentrale Exzisionsrand reicht knapp über die Blau-Weißgrenze hinaus. Es wird eine Iridektomie vorgenommen.

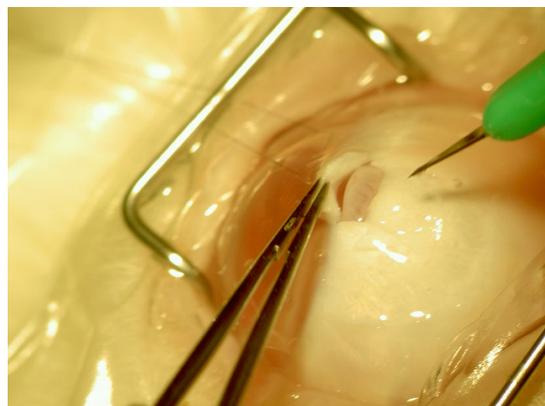
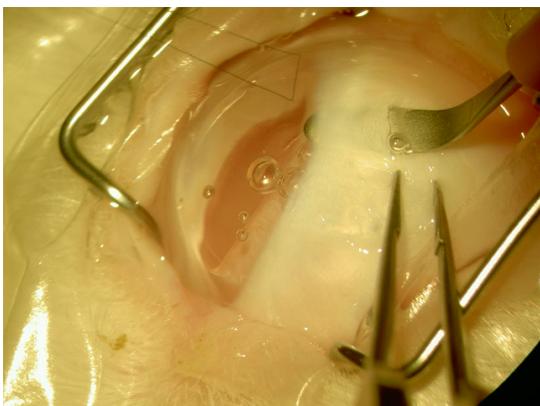


Abbildung 10: Linkes Bild: Präparation des Flaps. Rechtes Bild: Trabekulektomie

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Unter den Skleralappen setzt man dann das radioaktive, selbstauflösende Implantat ein und fixiert es durch das Loch mit einer Einzelknopfnah.

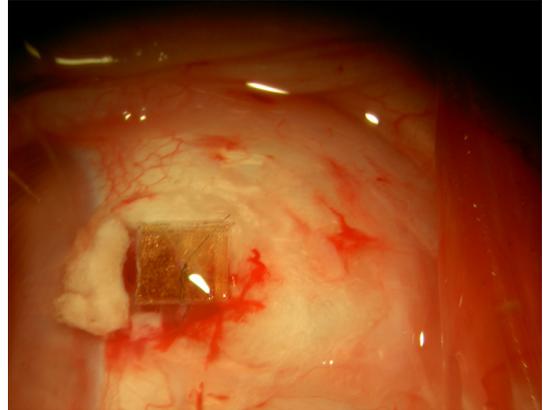
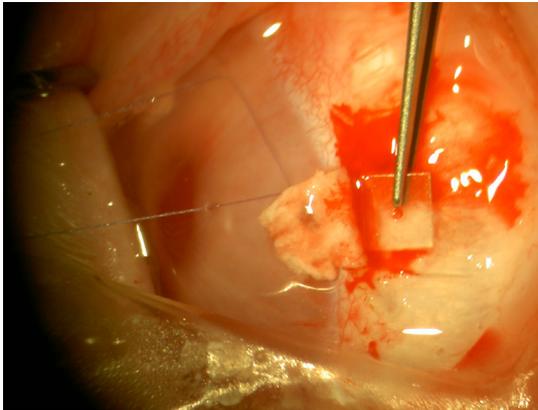


Abbildung 11: Linkes Bild: Einlegen des Implantats an die Trabekulektomiestelle. Rechtes Bild: Befestigtes Implantat

Die äußere Skleralamelle wird dann locker mit zwei oder mehr Nylon-Einzelknopfnähten (Nylon, 10-0, nicht resorbierbar, Fa.Ethicon GmbH, Norderstedt) readaptiert. Der Bindehautverschluss erfolgt ebenso mit Nylon-Einzelknopfnähten (10-0).

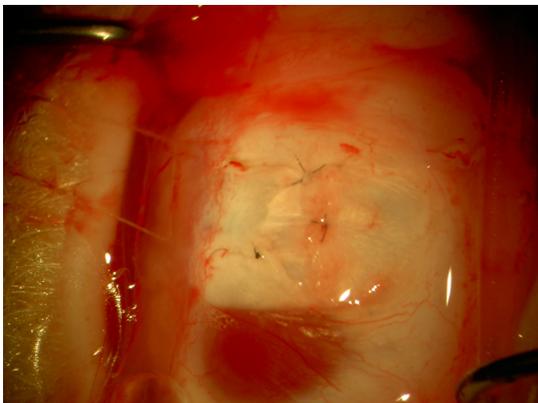


Abbildung 12: Mit Nylon-Einzelknopfnähten verschlossene Sklerastelle

Das Handling des RadBioMat-Implantats geschieht unter Einhaltung der Vorschriften der Strahlenschutzverordnung in den dafür ausgewiesenen Räumen. Bis zum seinem Einsatz bei der Trabekulektomie wird das Implantat in zwei ineinander gestellten Plexiglkästen in dafür bestimmten Strahlenschutzräumen unter Abschirmung aufbewahrt. Das kleinere Plexiglkästchen mit dem darin enthaltenen Implantat wird steril aufbewahrt und dann zum Abschirmen aller Strahlung in dem zweiten, größeren Plexiglkasten bis zur Übergabe an den Operateur aufbewahrt. Bei der Übergabe haben die Hilfsperson und der Operateur zwei

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Paar OP-Handschuhe übereinander, zur Reduzierung der Strahlenbelastung an. Die Fingerdosis wird mit sog. Fingerringdosimetern kontrolliert. Alle Personen, die an der Operation teilnehmen, müssen mit üblichen Dosimetern ausgerüstet sein. Der Abstand zum Implantat sollte so groß wie möglich sein (ab ca. 1m Abstand ist keine Strahlung mehr zu messen) und der Kontakt mit dem Implantat und beim Einsetzen sollte so kurz wie möglich dauern. Während der Operation wird die Strahlungsabgabe des Beta-Strahlers immer wieder routinemäßig überprüft (Kontaminations-Monitor LB122, EG&G Berthold, Bad Wildbad).

Nach dem Verschluss aller Nähte wird die Vorderkammer durch den Parazenteseschnitt mit Natrium Hyaluronat Lösung (Provisc TM, Natrium Hyaluronate 10 mg/ml, Alcon ® Laboratories, Fort Worth, TX) gespült.

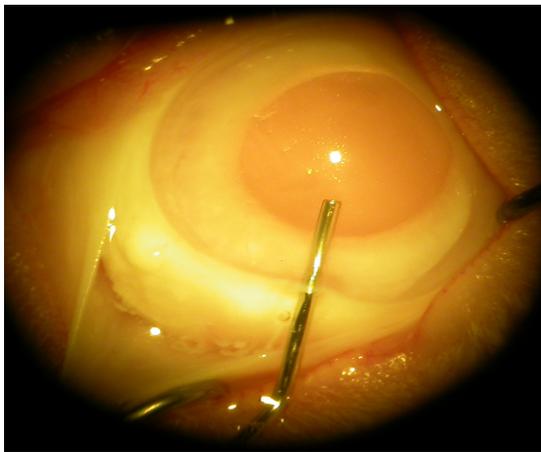


Abbildung 13: Spülung der Vorderkammer mit Natrium-Hyaluronat-Lösung

Zur postoperativen Analgesie wird, mit physiologischer Kochsalzlösung, verdünntes Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm® 2,5, ratiopharm GmbH, Ulm, Dosierung 0,1mg/kg) i.v. am Ende der Operation gegeben. Noch in der Aufwachphase werden in das operierte Auge Atropin Augentropfen, zur Vermeidung von postoperativen Synechien, sowie Isoptomax Augensalbe, die als lokale Antibiose und lokales Cortikosteroid zur komplikationslosen Abheilung dient. Während der nächsten zwei Wochen werden Augentropfen und Augensalbe zweimal täglich, morgens und abends, gegeben.

Postoperativ kann die subsklerale Sezernierung von Kammerwasser durch die Bildung eines Filterkissens beobachtet werden.

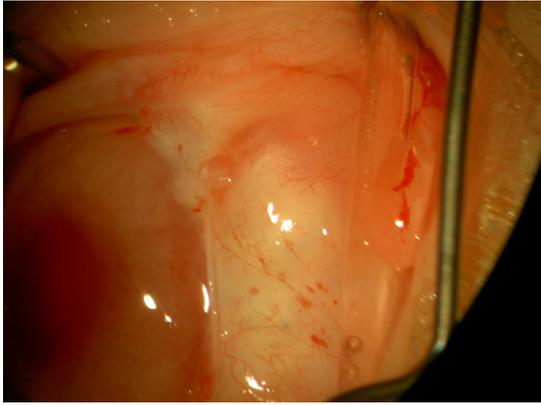


Abbildung 14: Bildung eines postoperativen Filterkissens

3.3.4.2 Untersuchungen und Messungen

3.3.4.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgt über die gesamte Beobachtungszeit dreimal wöchentlich, indem man das Allgemeinbefinden und den Zustand des rechten und des linken Auges beurteilt.

Bei der Untersuchung des operierten Auges registriert man die Schwellung und Rötung, ob eventuelle Einblutungen vorliegen, sowie die Ausbildung des Filterkissens und sonstige Auffälligkeiten in und um das Auge. Im Falle eines Bepharospasmus des operierten Auges wird das als Schmerzhaftigkeit gewertet. Falls dies einen Tag nach der OP noch zutreffen sollte, gibt man weiterhin ein Analgetikum, z.B. Carprofen (Rimadyl®, Pfizer GmbH, Karlsruhe, 1x täglich 4 mg/kg s.c.). In diesem Zusammenhang wird auch eine Gewichtskontrolle vorgenommen, da Kaninchen bei postoperativen Schmerzzuständen schnell an Gewicht verlieren können.

3.3.4.2.2 Augeninnendruckmessungen

Die Augeninnendruckmessung erfolgt dreimal pro Woche, zusammen mit der klinischen Untersuchung. Der durchschnittliche Augeninnendruck beim Kaninchen kann zwischen 6 und 12 mm Hg betragen, ist das Kaninchen sehr aufgeregt oder gar in Panik so kann der Druck bis auf 20 mm Hg steigen. Ein ruhiger Umgang und das Gewöhnen der Kaninchen an die Augeninnendruckmessungen vor der OP ist somit ein wichtiger Faktor um gleich bleibende Werte zu erzielen. Zum Zeitpunkt der ersten OP-Gruppen wird diese Messung nur mit dem Tonopen XL®, der eigentlich für den humanen Gebrauch bestimmt ist, durchgeführt.



Abbildung 15: Augeninnendruckmessung mit dem Tonopen XL® beim Kaninchen

Die Messergebnisse sind allerdings nicht zufrieden stellend, da sich der Augeninnendruck beim Kaninchen erregungs- und stressbedingt doch beträchtlich ändern kann. Im Laufe des Projekts werden zusätzliche Messmethoden hinzugenommen: der TonoVet®, ein speziell für Tiere entwickeltes Messgerät und die Druckmessung durch Kanülierung mit dem Messgerät der Firma Geuder®. (Dies wurde auch im Tierversuchsantrag berücksichtigt.)

Die Untersuchungen mit dem TonoVet® werden vor der Untersuchung mit dem Tonopen XL® vorgenommen, da für diesen kein Lokalanästhetikum verwendet werden muss.



Abbildung 16: Augeninnendruckmessung mit dem TonoVet® beim Kaninchen

Die Geuder® Druckmessung wird 3 Wochen und 5 Wochen postoperativ mit einer kurzen intravenösen Propofolnarkose durchgeführt. Die Kornea wird vor dem Einstich mit der speziellen Messkanüle mit einem Lokalanästhetikum betäubt.



Abbildung 17: Linkes Bild und Mitte: Geuder® Druckmessgerät. Rechtes Bild: Augeninnendruckmessung durch Kanülierung beim Kaninchen

Ist das Versuchsende erreicht, wird die Narkose des Kaninchens vertieft und dann erfolgt die schmerzlose Euthanasie.

Es werden immer rechtes und linkes Auge eines Kaninchens zur Kontrolle gemessen. Alle Angaben des Augeninnendrucks in dieser Arbeit erfolgen in mmHg.

3.3.4.2.3 Pathologisch-anatomische Untersuchung und Probengewinnung für die histologische Ausarbeitung

Beide Augen werden nach der Euthanasie entnommen und nach gründlicher Adspektion, auf pathologisch-anatomische Veränderungen, in Formalin (4 % ig) für die histologische Untersuchung fixiert. Bei den Augen mit radioaktivem Implantat wird eine Messung der Strahlungsabgabe durchgeführt. Da aber die Strahlungswerte unter der gesetzlichen Freigrenze liegen, ist ihre weitere Verarbeitung keinen besonderen Bedingungen unterworfen. Bis zur Weiterverarbeitung in der Histologie werden die in Formalin fixierten Augen trotzdem in speziell dafür ausgewiesenen Räumen aufbewahrt.

3.3.4.2.4 Histologische Untersuchungen

Die fixierten Augen werden in Paraffin eingebettet. Aus den Paraffinblöcken werden Schnitte mit einer Dicke von 0,5 bis 1µm angefertigt (Microm GmbH, HM 315, Walldorf). Von jedem linken operierten Auge werden 8 bis 10 Schnitte angefertigt, um sicher zu gehen, dass die operierte Stelle auch im Schnittmaterial enthalten ist. Je 2 Schnitte werden auf silanbeschichtete Objektträger aufgezogen, um Material für eine weiterführende Immunhistochemie parat zu haben. Vom rechten nicht operierten Auge werden einige

Kontrollschnitte angefertigt. Nach dem Trocknen der Schnitte im Wärmeschrank bei 37° C über mindestens 2 Stunden, werden Färbungen angefertigt. Je 2 Schnitte pro Auge werden mit Giemsa gefärbt, die übrigen mit Hämatoxylin-Eosin.

3.3.4.3 Statistische Auswertung und Dokumentation

Sämtliche Messergebnisse werden im Ergebnisteil dargestellt, zum Teil als reine Endergebnisse, im Vergleich der verschiedenen Messmethoden, oder im Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum. Weiterhin wird auch noch eine Auswertung der Ergebnisse des operierten und nicht-operierten Auges vorgenommen.

Die Ergebnisse werden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Kruskal-Wallis und Mann-Whitney Test werden angewendet, um die verschiedenen Messinstrumente zu vergleichen. Unterschiedliche Zeitpunkte vergleicht man mit dem Friedman Test oder dem Wilcoxon Rang Summen-Test. Bonferroni's Korrektur wird bei multiplen Testergebnissen verwendet. Pearsons Korrelationskoeffizienten berechnet man, um lineare Beziehungen zwischen den Messinstrumenten darzustellen. Bland-Altman Plots werden angewendet, um Übereinstimmungen aufzudecken.

Alle Tests erfolgen zweiseitig mit einem 5% igen Signifikanzniveau. Ein Wert von $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen. Alle Daten analysiert man mit SPSS Version 13,0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Die Ergebnisse werden verbal beschrieben, in Tabellenform veranschaulicht und mit Diagrammen dargestellt.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Überlebensrate

Bei der Narkoseeinleitung, während des Versuchs zu intubieren, versterben 2 Kaninchen vor der Operation. Ein anderes Kaninchen aus der 5 Gy Gruppe liegt am 12. Tag post operationem morgens tot im Stall, mit unauffälligem Befund. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

3.4.2 Klinische Untersuchung

Nach der Trabekulektomie mit und ohne Implantat zeigen die Tiere meist am selben Tag ein etwas reduziertes Allgemeinbefinden und schlafen viel. Am Tag 1 postoperativ ist das Allgemeinbefinden ungestört, eingeschränktes Verhalten aufgrund von Schmerzen wird nicht beobachtet. Am operierten Auge sind bis Tag 3 postoperativ Schwellungen und Rötungen zu beobachten. Nach ca. 7 Tagen ist die Trabekulektomiestelle äußerlich abgeheilt.

3.4.3 Endergebnisse der Augeninnendruckmessung nach 3 Wochen

In diesem Kapitel und in Kapitel 3.4.4 werden die reinen Endergebnisse nach 3 und 5 Wochen am Ende der Beobachtungszeit dargestellt. Dazu werden die verschiedenen Messmethoden miteinander verglichen.

3.4.3.1 Ergebnisse der 3-Wochen-IOD-Messungen mit dem Geuder®-Tonometer

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 21 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die Mittelwerte jeder Gruppe errechnet.

Zur Erstellung der Diagramme werden immer die IOD-Differenzwerte (Rechtes Auge – Linkes Auge) verwendet, um individuelle Druckschwankungen zu kompensieren. Wird bei Diagrammen mit den Absolutwerten gearbeitet, so wird dies gesondert angegeben.

In der Tet-3 beträgt der IOD Differenz-Mittelwert $-1 (\pm 3,08)$, in der Tet-imp-3 $4,17 (\pm 2,40)$. Bei der Tet-5-Gy-3 liegt der Differenz-Mittelwert bei $4,14 (\pm 2,27)$ und in der Tet-15-Gy-3 beträgt der Differenz-Mittelwert $5,00 (\pm 2,51)$.

Der Augeninnendruck des linken Auges der Tet-15-Gy-3 ist im Vergleich zur Tet-3 signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). In den Tabellen und Diagrammen erscheint dieser Wert als höchster positiver Wert, da mit den IOD-Differenzwerten (Rechtes Auge – Linkes Auge) gearbeitet wird. Ebenso ist eine signifikante Erniedrigung zur Tet-imp-3 ($p < 0,001$), sowie zur Tet-5-Gy-3 gegeben ($p < 0,001$).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 2: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Geuder®-Tonometer nach 3 Wochen

Gruppe Nr.	Operation	MW	SD	Tieranzahl	Signifikant Zu Nr.
1	Tet-3	-1,00	3,08	n=9	2,3,4
2	Tet-imp-3	4,17	2,40	n=6	1(p<0,001)
3	Tet-5-Gy-3	4,14	2,27	n=7	1(p<0,001)
4	Tet-15-Gy-3	5,00	2,51	n=8	1(p<0,001)

(Tet-3 = Trabekulektomie nach 3 Wochen; Tet-imp-3 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 3 Wochen; Tet-5-Gy-3 = Trabekulektomie mit 5 Gy Implantat nach 3 Wochen; Tet-15-Gy-3 = Trabekulektomie mit 15 Gy Implantat nach 3 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

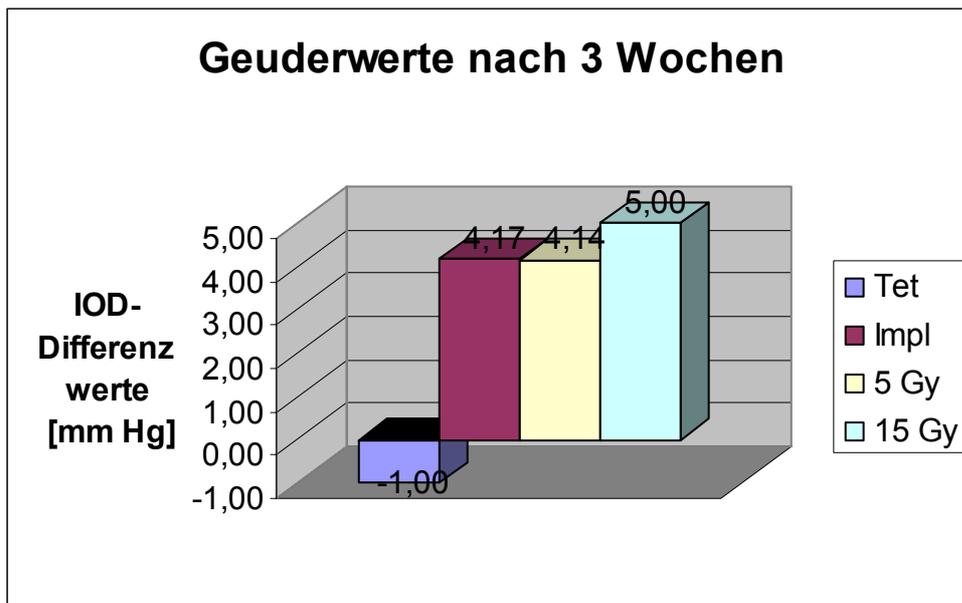


Abbildung 18: Differenzwerte der Geuder®-IOD-Messungen nach 3 Wochen

3.4.3.2 Ergebnisse der 3 Wochen-IOD-Messungen mit dem Tonopen XL®

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 21 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die Differenz-Mittelwerte zwischen rechtem und linkem Auge jeder Gruppe errechnet. Nach 3 Wochen beträgt der Differenz-Mittelwert 0,42 (\pm 2,15) in der Tet-3. In der Tet-imp-3 0,80 (\pm 2,23). Bei der Tet-5-Gy-3 beträgt der Mittelwert 2,31 (\pm 1,43) und in der Tet-15-Gy-3 1,75 (\pm 1,91).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Hier werden keine Signifikanzen mit dem Mann-Whitney Test errechnet, da bereits der Kruskal-Wallis Test (overall test) nicht signifikant ist ($p=0,085$).

Tabelle 3: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Tonopen XL® nach 3 Wochen

Gruppen Nr.	Operation	MW	SD	Tieranzahl	Signifikant Zu Nr.
1	Tet-3	0,42	2,15	n=12	
2	Tet-imp-3	0,80	2,23	n=14	
3	Tet-5-Gy-3	2,31	1,43	n=7	
4	Tet-15-Gy-3	1,75	1,91	n=14	

(Tet-3 = Trabekulektomie nach 3 Wochen; Tet-imp-3 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 3 Wochen; Tet-5-Gy-3 = Trabekulektomie mit 5 Gy Implantat nach 3 Wochen; Tet-15-Gy-3 = Trabekulektomie mit 15 Gy Implantat nach 3 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

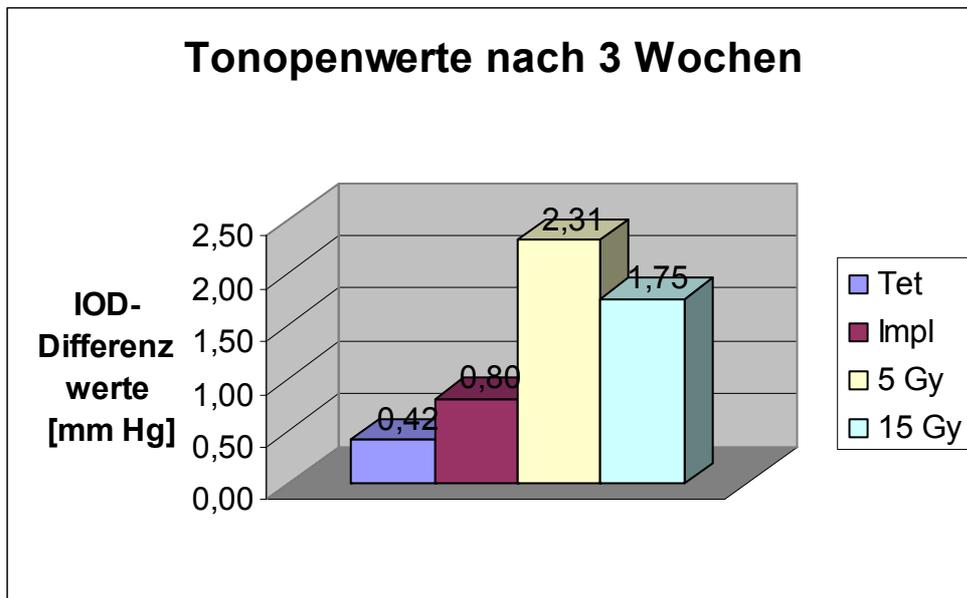


Abbildung 19: Differenzwerte der Tonopen XL®-IOD-Messungen nach 3 Wochen

3.4.3.3 Ergebnisse der 3 Wochen-IOD-Messungen mit dem TonoVet®

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 21 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die IOD-Differenz-Mittelwerte zwischen rechtem und linkem Auge jeder Gruppe errechnet. Nach 3 Wochen beträgt der Mittelwert 0,6 (\pm 1,47) bei der Tet-3. In der Tet-imp-3 1,64 (\pm 2,59). Zwischen den beiden Gruppen besteht keine Signifikanz ($p = 0,561$).

Für die Tet-5-Gy-3 und die Tet-15-Gy-3 liegen keine Messergebnisse mit dem TonoVet® vor.

Tabelle 4: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem TonoVet® nach 3 Wochen

Gruppen Nr.		MW	SD	Tieranzahl	Signifikant Zu Nr.
1	Tet-3	0,6	1,47	n=5	
2	Tet-imp-3	1,64	2,59	n=7	

(Tet-3 = Trabekulektomie nach 3 Wochen; Tet-imp-3 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 3 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

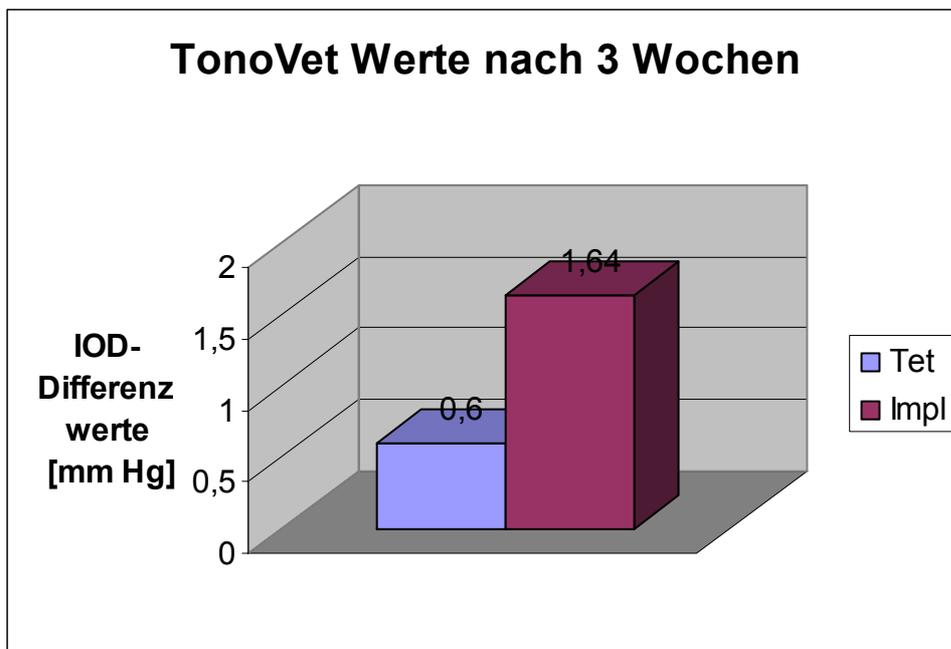


Abbildung 20: Differenzwerte der TonoVet®-IOD-Messungen nach 3 Wochen

3.4.4 Endergebnisse der Augeninnendruckmessung nach 5 Wochen

3.4.4.1 Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem Geuder®-Tonometer

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 35 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die IOD-Differenz-Mittelwerte zwischen rechtem und linkem Auge jeder Gruppe errechnet.

Nach 5 Wochen beträgt der Mittelwert 1 ($\pm 2,10$) in der Tet-5. In der Tet-imp-5 0,14 ($\pm 4,6$) und in der Tet-15-Gy-5 7,29 ($\pm 2,36$).

Der Augeninnendruck der Tet-15-Gy-5 ist im Vergleich zur Tet-5 signifikant erniedrigt ($p = 0,001$). Ebenso ist eine signifikante Erniedrigung zur Tet-imp-5 erkennbar ($p = 0,011$).

Tabelle 5: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Geuder®-Tonometer nach 5 Wochen

Gruppe Nr.	Operation	MW	SD	Tieranzahl	Signifikanz Zu Nr.
1	Tet-5	1	2,10	n = 6	3 ($p = 0,001$)
2	Tet-imp-5	0,14	4,60	n = 7	3 ($p = 0,011$)
3	Tet-15-Gy-5	7,29	2,36	n = 7	1,2

(Tet-5 = Trabekulektomie nach 5 Wochen; Tet-imp-5 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 5 Wochen; Tet-15-Gy-5 = Trabekulektomie mit 15 Gy Implantat nach 5 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

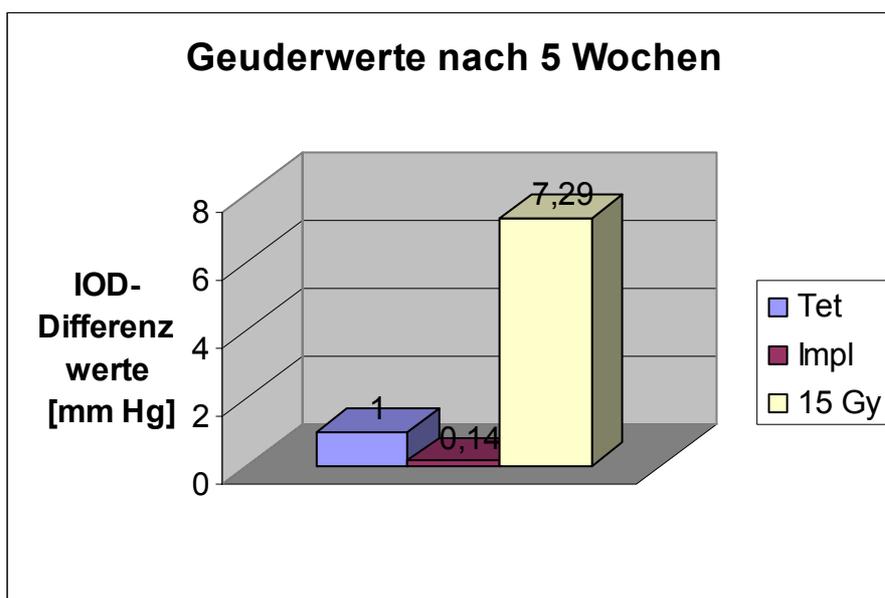


Abbildung 21: Differenzwerte der Geuder®-IOD-Messungen nach 5 Wochen

3.4.4.2 Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem Tonopen XL®

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 35 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die IOD-Differenz-Mittelwerte zwischen rechtem und linkem Auge jeder Gruppe errechnet.

Nach 5 Wochen beträgt der Differenz-Mittelwert -0,17 ($\pm 2,29$) in der Tet-5. In der Tet-imp-5 0,93 ($\pm 2,52$) und in der Tet-15-Gy-5 3,07 ($\pm 1,46$). Der Augeninnendruck der Tet-15-Gy-5 ist im Vergleich zur Tet-5 signifikant erniedrigt ($p = 0,008$).

Tabelle 6: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Tonopen XL® nach 5 Wochen

Gruppe Nr.	Operation	MW	SD	Tieranzahl	Signifikant Zu Nr.
1	Tet-5	-0,17	2,29	n = 6	3, p=0,008
2	Tet-imp-5	0,93	2,52	n = 7	
3	Tet-15-Gy-5	3,07	1,46	n = 7	1, p=0,008

(Tet-5 = Trabekulektomie nach 5 Wochen; Tet-imp-5 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 5 Wochen; Tet-15-Gy-5 = Trabekulektomie mit 15 Gy Implantat nach 5 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

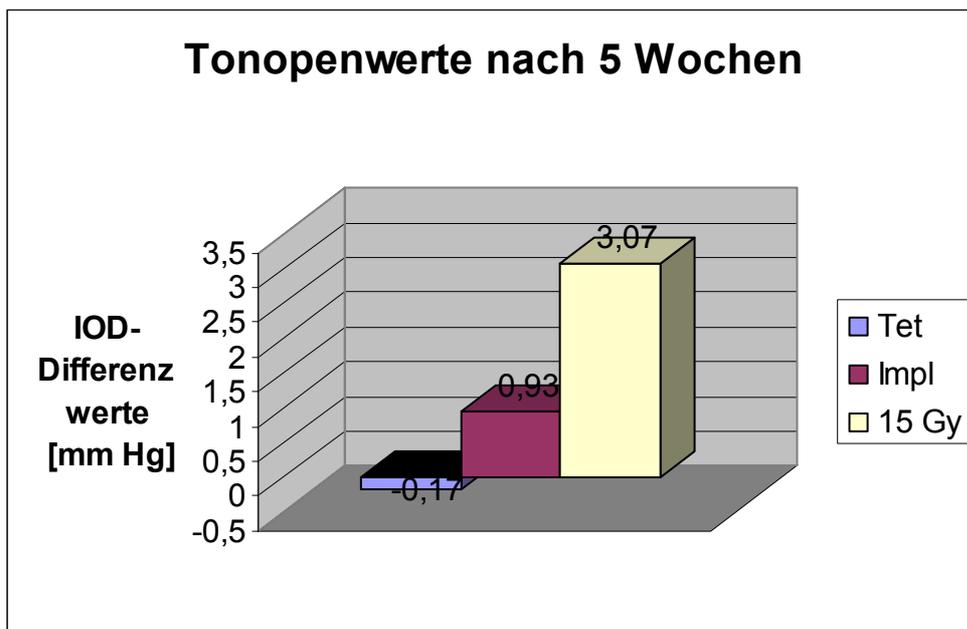


Abbildung 22: Differenzwerte der Tonopen XL®-IOD-Messungen nach 5 Wochen

3.4.4.3 Ergebnisse der 5 Wochen-IOD-Messungen mit dem TonoVet®

Zur Berechnung der Ergebnisse werden die Augeninnendruckwerte nach 35 Tagen bei jedem Tier gemittelt und dann die IOD-Differenz-Mittelwerte zwischen rechtem und linkem Auge jeder Gruppe errechnet.

Nach 5 Wochen beträgt der Mittelwert 0,6 ($\pm 1,78$) in der Tet-5 und in der Tet-imp-5 -0,29 ($\pm 2,53$). Zwischen den beiden Gruppen besteht keine Signifikanz ($p= 0,432$).

Aus der Tet-15-Gy-5 mit dem TonoVet® liegen keine Messwerte vor, da zu dieser Zeit der TonoVet® noch nicht getestet war.

Tabelle 7: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem TonoVet® nach 5 Wochen

Gruppe Nr.	Operation	MW	SD	Tieranzahl	Signifikant Zu Nr.
1	Tet-5	0,6	1,78	n = 6	
2	Tet-imp-5	-0,29	2,53	n = 7	

(Tet-5 = Trabekulektomie nach 5 Wochen; Tet-imp-5 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat nach 5 Wochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

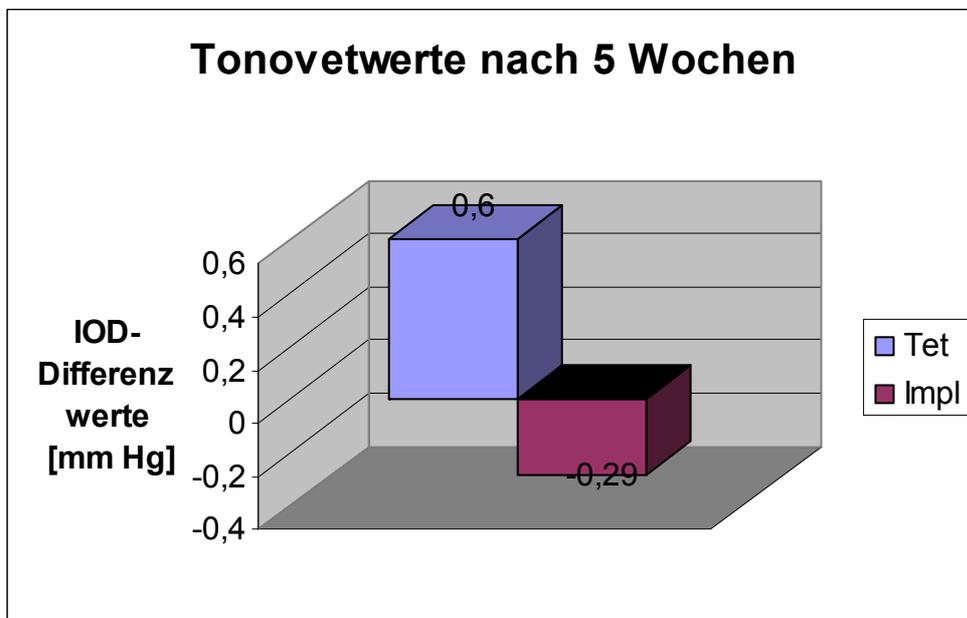


Abbildung 23: Differenzwerte der TonoVet®-IOD-Messungen nach 5 Wochen

3.4.5 Vergleich der TonoVet® und Tonopen XL® Messungen

Zum Vergleich der unterschiedlichen Messinstrumente werden in immer gleicher Reihenfolge erst die TonoVet®-Messung, ohne Lokalanästhetikum, und direkt im Anschluss daran die Tonopen XL®-Messung, mit Lokalanästhetikum, am selben Tier an beiden Augen durchgeführt. Hier findet der Vergleich der Messwerte mit den Absolutwerten statt.

Bei der Tet-5 werden 65 Messungen mit dem TonoVet® und 65 Messungen mit dem Tonopen XL® durchgeführt. Der Absolut-Mittelwert der TonoVet®-Messungen beträgt 0,06 ($\pm 2,34$), der der Tonopen XL®-Messungen 1,98 ($\pm 11,29$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messmethoden ($p = 0,256$).

Bei der Tet-imp-5 werden 92 Messungen mit dem TonoVet® und 92 Messungen mit dem Tonopen XL® durchgeführt. Der Absolut-Mittelwert der TonoVet®-Messungen beträgt 1,64 ($\pm 3,89$), der der Tonopen XL®-Messungen 2,78 ($\pm 5,81$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messmethoden ($p = 0,282$).

Im Gesamten werden 157 Messungen mit dem TonoVet® durchgeführt, deren Absolut-Mittelwert 0,99 ($\pm 3,42$) beträgt. Auch mit dem Tonopen XL® werden 157 Messungen durchgeführt: der Absolut-Mittelwert beträgt hier 2,45 ($\pm 8,49$). In den Diagrammen lässt sich erkennen, dass die Streuungen beim Tonopen XL® deutlich höher sind als beim TonoVet®, dies sieht man auch an den hohen Standardabweichungen des Tonopen XL®.

Tabelle 8: Vergleich der TonoVet® und Tonopen XL® Messungen

	TonoVet®			Tonopen XL®			P
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Tet-5	65	0,06	2,34	65	1,98	11,29	0,256
Tet-imp-5	92	1,64	3,89	92	2,78	5,81	0,282
Total	157	0,99	3,42	157	2,45	8,49	

(Tet-5 = Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen; Tet-imp-5 = Trabekulektomie mit unbestrahltem Implantat über 5 Wochen; n = Anzahl der Messungen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

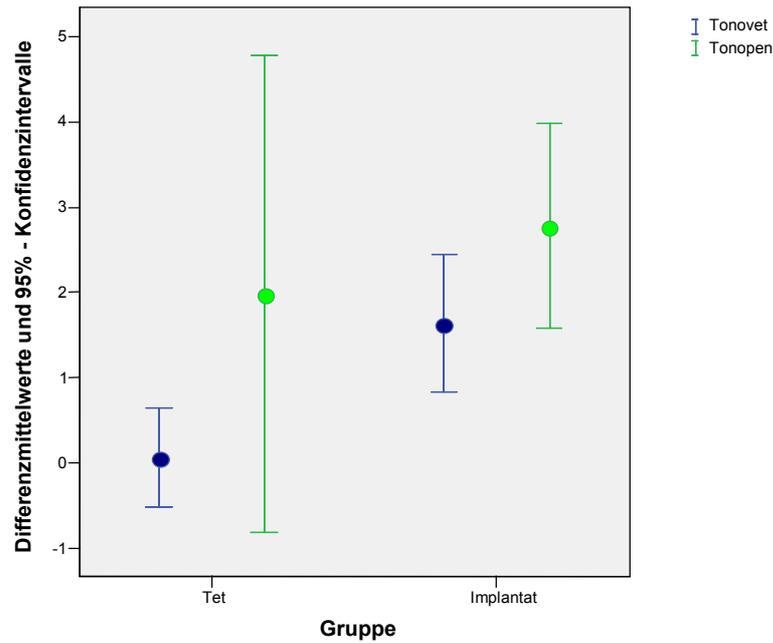


Abbildung 24: Tonopen XL®- und TonoVet®-Messungen im Fehlerbalkendiagramm als Vergleich in der Trabekulektomiegruppe und der Implantatgruppe über 5 Wochen

3.4.6 Vergleich der Absolutwerte in allen Gruppen zwischen Geuder® -, TonoVet® – und Tonopen XL® – Messungen

Beim Vergleich der TonoVet®- und der Geuder®-Messungen liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,482, mit einem signifikanten p- Wert von <0,001. Die Anzahl der Messungen beträgt n = 48.

Beim Vergleich der Tonopen XL®- und der Geuder®-Messungen liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,044 (p = 0,769). Die Anzahl der Messungen beträgt n = 48.

Beim Vergleich der TonoVet®- und der Tonopen XL®-Messungen liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,245. Dies ist ein signifikanter Wert mit p<0,001. Die Anzahl der Messungen beträgt n = 314.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 9: Korrelationen zwischen den Messgeräten

		Tonopen XL®	Geuder®
TonoVet®	r	0,245	0,482
	p	0,001	0,001
	n	314	48
Tonopen XL®	r		0,044
	p		0,769
	n		48

(r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, n = Anzahl der Messungen)

Die folgenden Diagramme beschreiben eine bivariate Korrelation der beiden verglichenen Messgeräte. Die rote Linie entspricht zwar der Regressionsgeraden, diese soll aber hier nur den linearen Trend illustrieren; bei einer Regressionsanalyse müssten noch Angaben zum linearen Modell (Koeffizientenschätzungen, Modellgüte etc.) gemacht werden. Aufgrund der großen Streuung der Daten ist das lineare Modell aber eher unangebracht (starke Abweichungen der Beobachtungen von der geschätzten Regressionsgerade), so dass eine allgemeine Beschreibung der Korrelation besser ist.

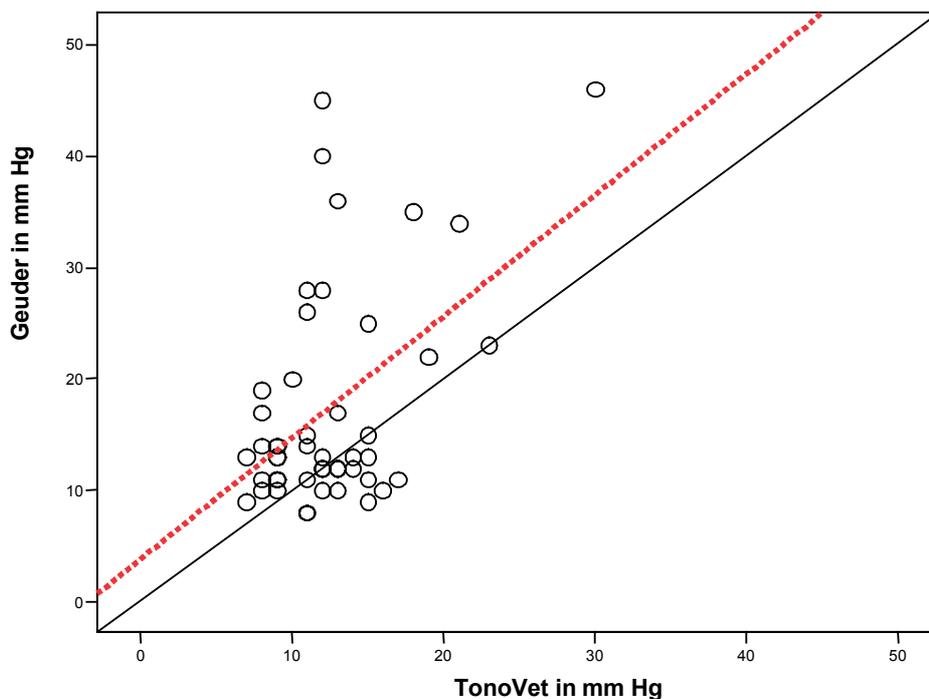


Abbildung 25: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den TonoVet®- und den Geuder®-Messungen (rote Linie= Regressionsgerade) $r = 0,482$; $p = 0,001$

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

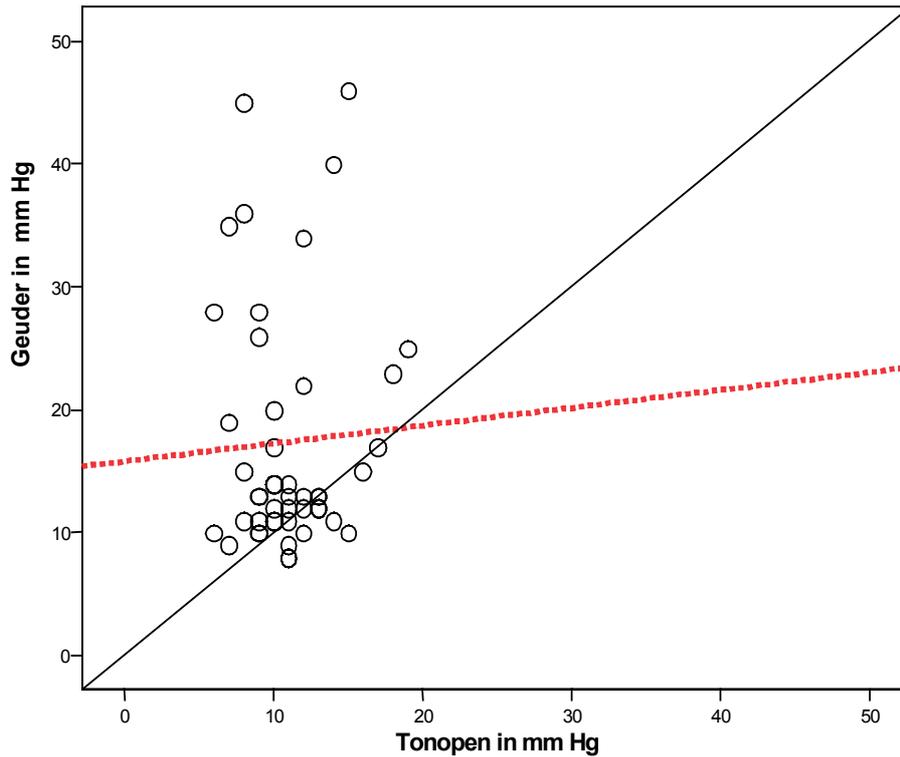


Abbildung 26: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den Tonopen XL®- und den Geuder®-Messungen; $r = 0,044$; $p = 0,769$

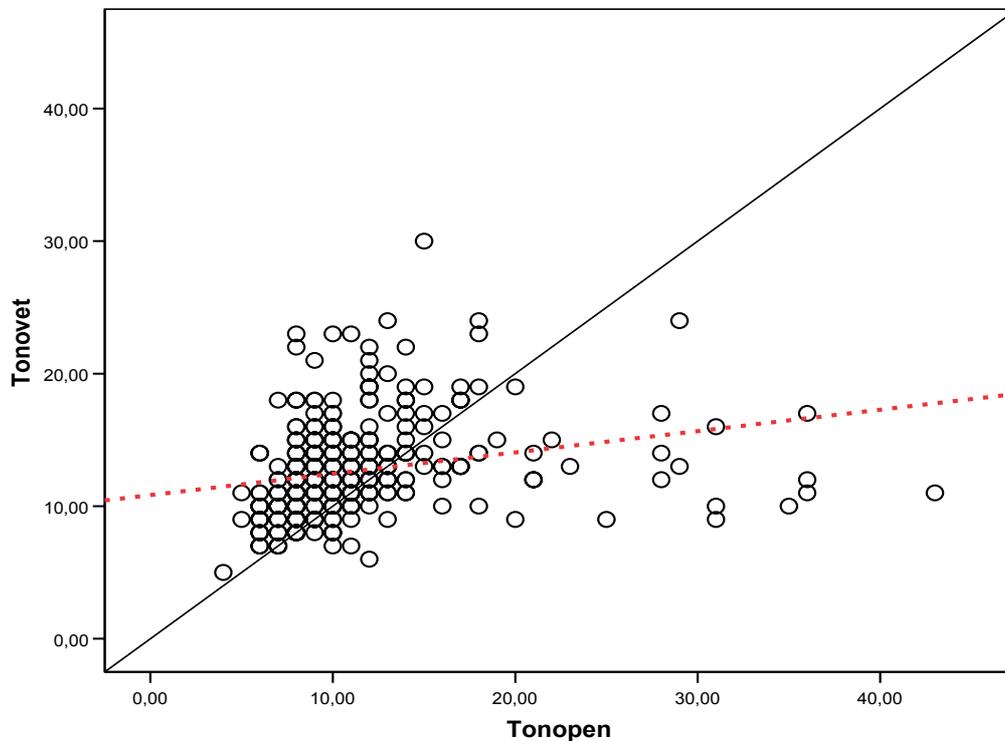


Abbildung 27: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den Tonopen XL®- und den TonoVet®-Messungen (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,245$; $p = 0,001$

3.4.7 Vergleich der Differenzwerte in der Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen und der Trabekulektomiegruppe mit Implantat über 5 Wochen zwischen TonoVet®-, Tonopen XL®- und der Geuder®-Messungen

Mit dem TonoVet® werden in der Tet-5 10 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt 0,70 ($\pm 1,64$). Mit dem TonoVet® werden in der Tet-imp-5 14 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt 3,21 ($\pm 6,29$). Im Gesamten werden 24 Messungen mit einem Mittelwert von 2,17 ($\pm 5,00$) durchgeführt.

Mit dem Tonopen XL® werden in der Tet-5 12 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt -1,08 ($\pm 14,36$). Mit dem Tonopen XL® werden in der Tet-imp-5 14 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt 2,07 ($\pm 2,43$). Im Gesamten werden 26 Messungen mit einem Mittelwert von 0,62 ($\pm 9,81$) durchgeführt.

Mit dem Geuder® Intraokulardruckmessgerät werden in der Tet-5 12 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt -0,17 ($\pm 3,19$). In der Tet-imp-5 werden 14 Messungen durchgeführt. Der Mittelwert beträgt 3,00 ($\pm 5,48$). Im Gesamten werden 24 Messungen mit einem Mittelwert von 1,54 ($\pm 4,76$) durchgeführt.

Der p-Wert im Vergleich von Geuder® und TonoVet® in der Tet-5 ist 0,869, in der Tet-imp-5 0,943.

Der p-Wert im Vergleich von Geuder® und Tonopen XL® in der Tet-5 ist 0,643, in der Tet-imp-5 0,824.

Der p-Wert im Vergleich von Tonopen XL® und TonoVet® in der Tet-5 ist 0,879, in der Tet-imp-5 0,952.

Es bestehen bei keinem Gruppenvergleich signifikante Unterschiede.

Die Darstellung der Graphiken erfolgt im Bland-Altman-Diagramm. Jeder Punkt im Diagramm beschreibt an einem Tier die Messung mit zwei Messgeräten. In der Abbildung 28 werden Tonopen XL® und Geuder® Messungen dargestellt. Der Mittelwert beträgt -4,38 ($\pm 1,96$). Nur einige wenige Werte liegen außerhalb der Standardabweichung. Mit steigendem Messwert steigt die Varianz der Abweichung bzw. die Abweichung selber. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt die Abweichung von Tonopen XL® und TonoVet® im Intervall -19,95; 11,19.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In Abbildung 29 werden die Tonopen XL® und TonoVet® Messungen dargestellt. Fast alle Werte liegen deutlich in der errechneten Standardabweichung von $\pm 1,96$. Der Mittelwert beträgt -1,69. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt die Abweichung von Tonopen XL® und Geuder® im Intervall -9,47 und 6,09.

In der Abbildung 30 werden die Geuder® und TonoVet® Messungen dargestellt. Die Werte sind etwas weiter um den Mittelwert von 4,77 gestreut, wie bei der Abbildung 25, aber fast alle Werte liegen zwischen der errechneten Standardabweichung von $\pm 1,96$. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt die Abweichung von TonoVet® und Geuder® im Intervall -12,52 und 22,06.

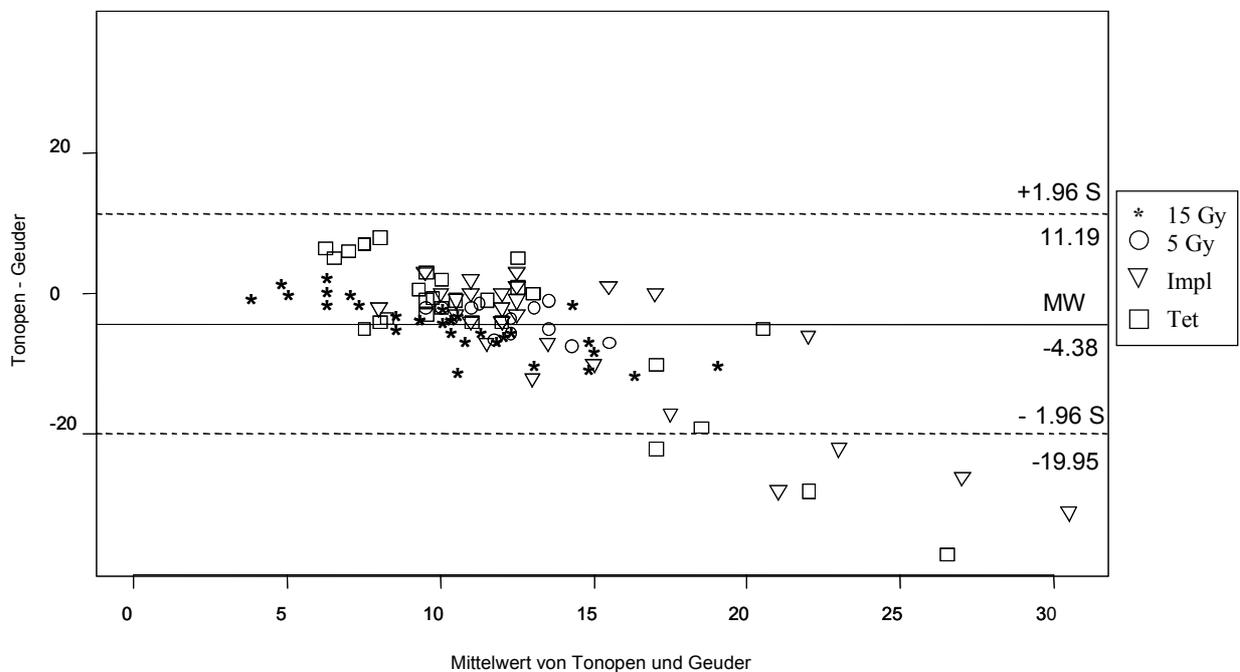


Abbildung 28: Vergleich Tonopen XL®- und Geuder®-Intraokulardruckmessungen

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

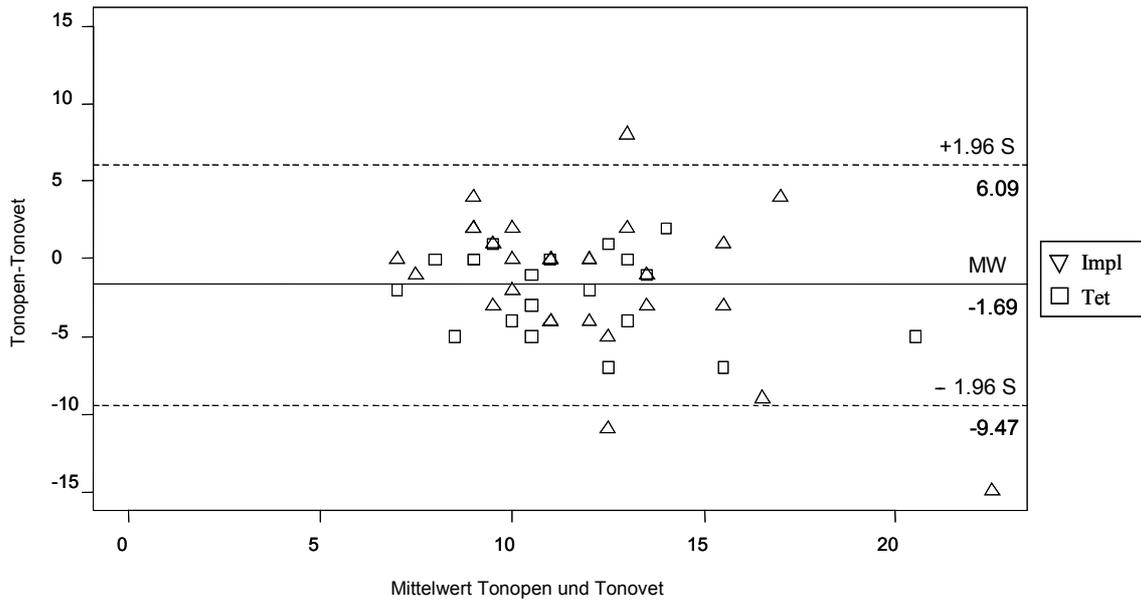


Abbildung 29: Vergleich Tonopen XL®- und TonoVet®-Messungen

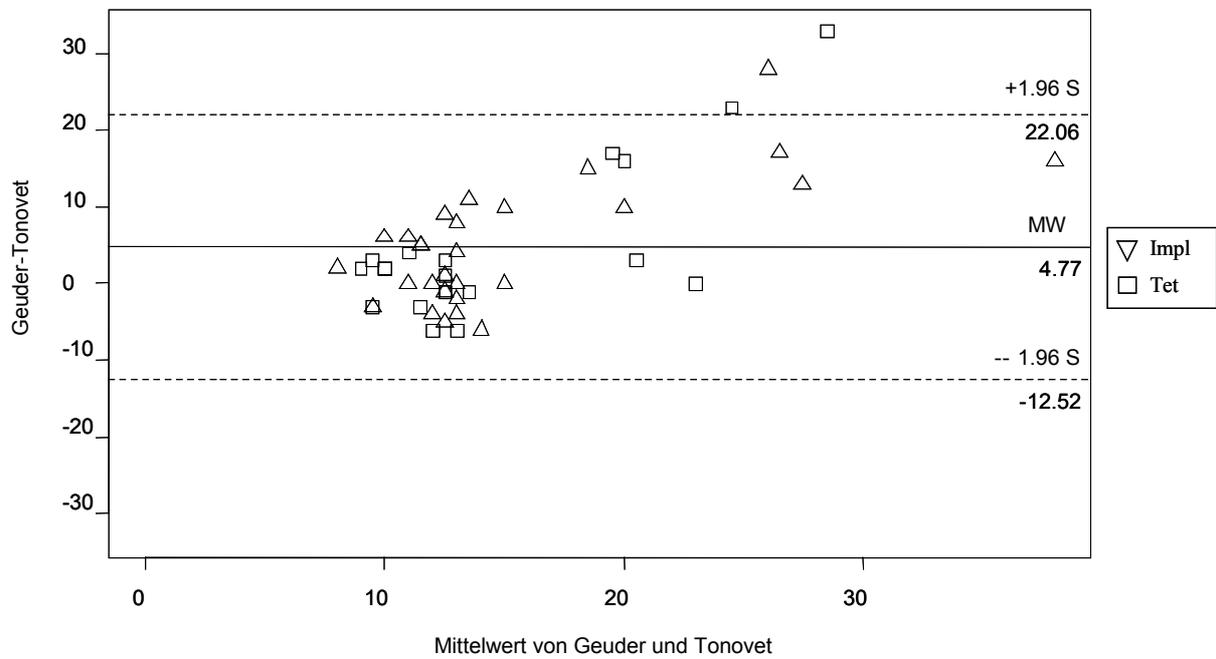


Abbildung 30: Vergleich von TonoVet®- und Geuder®-Intraokulardruckmessungen

Tabelle 10: TonoVet®, Tonopen XL®- und Geuder®-Messungen im Vergleich

	TonoVet®			Tonopen XL®			Geuder®			p-Wert	p-Wert	p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Geuder- Tonovet	Geuder- Tonopen	Tonopen- Tonovet
Tet-5	10	0,70	1,64	12	-1,08	14,36	12	-0,17	3,19	0,869	0,643	0,879
Tet-imp-5	14	3,21	6,29	14	2,07	2,43	14	3,00	5,48	0,943	0,824	0,952
Total	24	2,17	5,00	26	0,62	9,81	26	1,54	4,76			

(Tet-5 = Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen, Tet-imp-5 = Trabekulektomiegruppe mit Implantat über 5 Wochen; n = Anzahl der Messungen, MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung, p- Wert = signifikant im Vergleich von 2 Messmethoden)

3.4.8 Korrelationen zwischen Tonopen XL®, TonoVet®, IOD- Messung und dem linken und rechten Auge

Der Vergleich findet mit den Absolutwerten statt, um einen direkten Vergleich der einzeln erzielten Messwerte zu erhalten. Bei den Messungen am rechten, unoperierten Auge zeigen die TonoVet®- und Geuder®- Messungen die höchste Übereinstimmung. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,733. Dieser Wert ist mit $p < 0,001$ signifikant. Die Anzahl der Messungen beträgt 24.

Der Tonopen XL® und die Geuder®-Messungen am rechten Auge zeigen eine geringe Übereinstimmung. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,059, p ist mit 0,784 nicht signifikant. Die Anzahl der Messungen beträgt ebenfalls 24.

Die Tonopen XL® und TonoVet®-Messungen am rechten Auge zeigen ebenfalls nur eine geringe Übereinstimmung. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,110. dieser Wert ist mit $p = 0,169$ nicht signifikant. Die Anzahl der Messungen beträgt hier 157.

Die rote gestrichelte Linie stellt die Regressionsgerade dar, die zur Veranschaulichung der Tendenz mit eingezeichnet wurde.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 11: Korrelationen rechtes Auge und Messgeräte

		Tonopen XL®	Geuder®
TonoVet®	r	0,110	0,733
	p	0,169	0,001
	n	157	24
Tonopen XL®	r		0,059
	p		0,784
	n		24

(r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, n = Anzahl der Messungen)

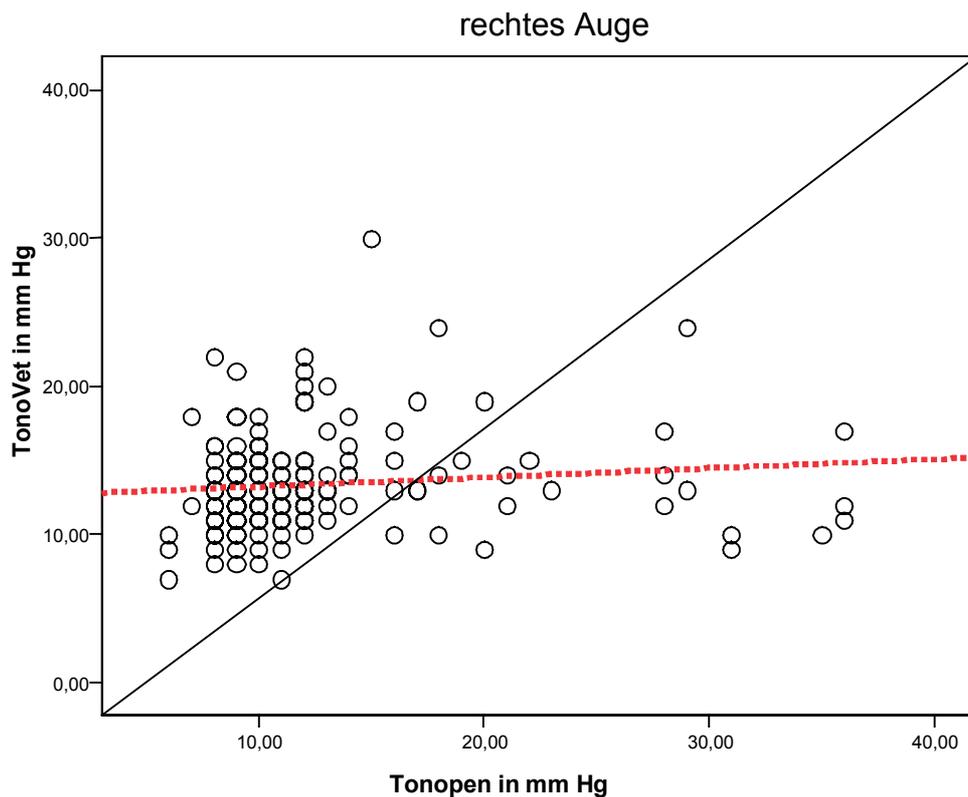


Abbildung 31: Tonopen XL® und TonoVet® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); r = 0,110; p = 0,169

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

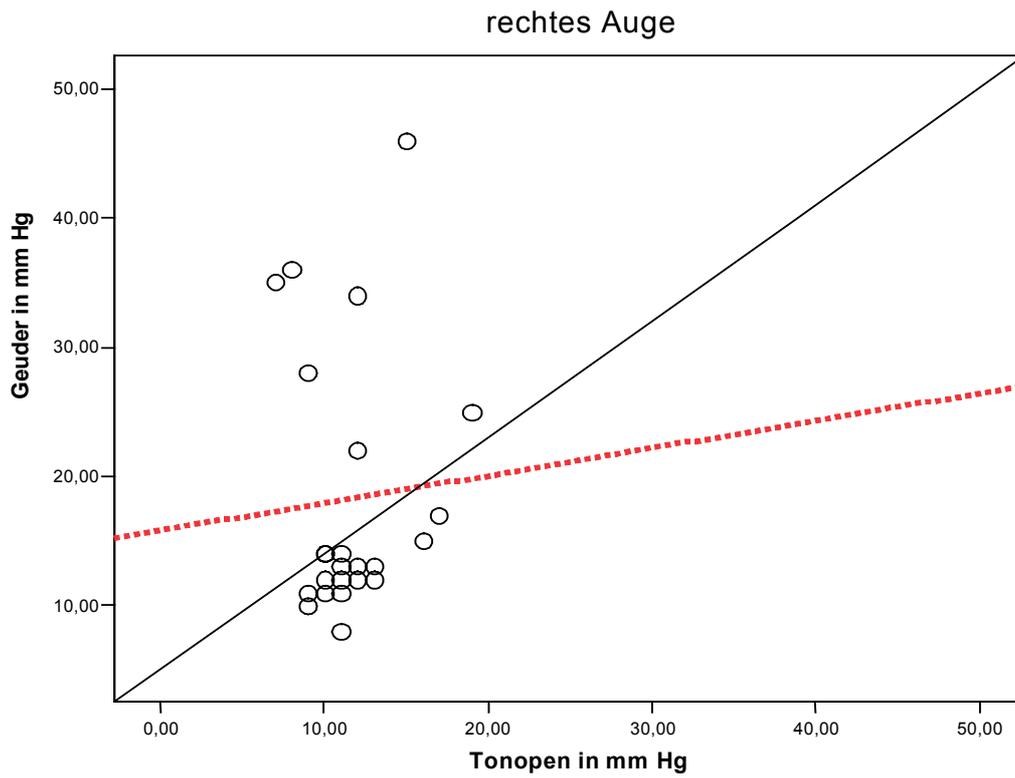


Abbildung 32: Tonopen XL® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,059$; $p = 0,784$

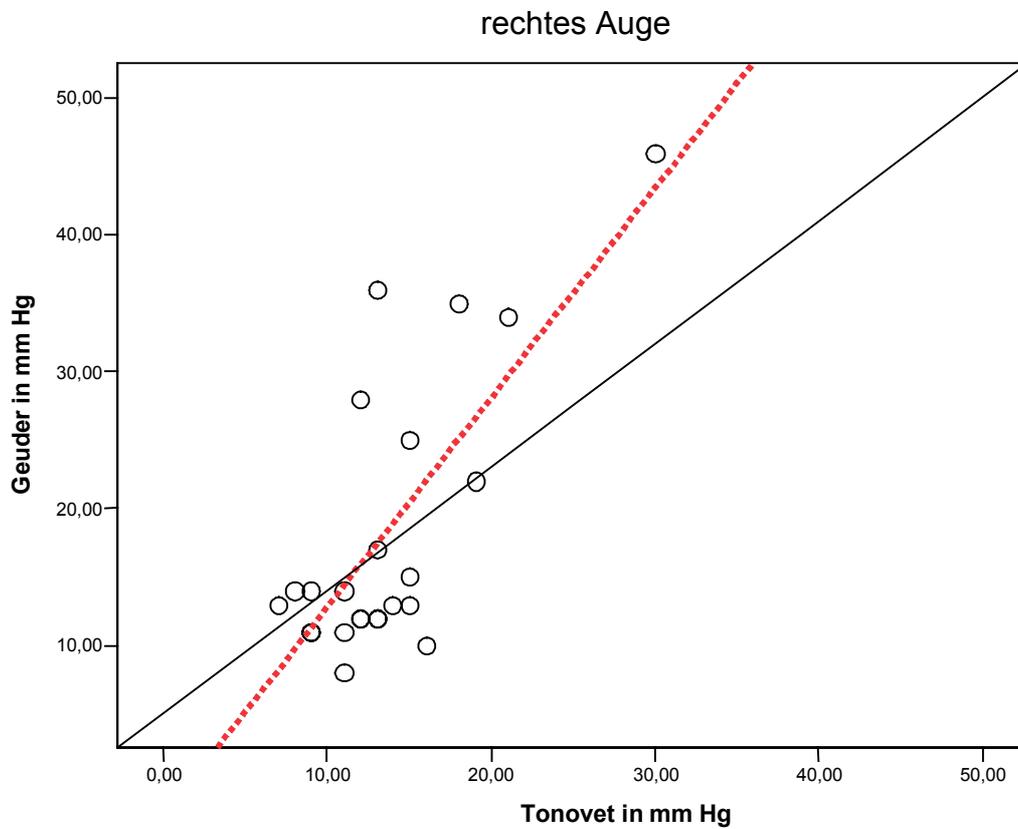


Abbildung 33: TonoVet® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,733$; $p = 0,001$

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei den 157 Messungen am linken, operierten Auge erreichen der TonoVet® und der Tonopen XL® eine hohe Übereinstimmung. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,346. Dieser Wert ist mit $p < 0,001$ signifikant.

Im Vergleich zu den Geuder®-Messungen hat der TonoVet® einen Korrelationkoeffizienten von 0,118. Es besteht keine Signifikanz, p beträgt 0,584. Die Anzahl der Messungen beträgt 24.

Die Tonopen XL®- und Geuder®-Messungen haben einen Korrelationskoeffizienten von -0,009. P beträgt 0,968, die Anzahl der Messungen 24.

Tabelle 12: Korrelationen linkes Auge und Messgeräte

		Tonopen XL®	Geuder®
TonoVet®	r	0,346	0,118
	p	0,001	0,584
	n	157	24
Tonopen XL®	r		-0,009
	p		0,968
	n		24

(r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, n = Anzahl der Messungen)

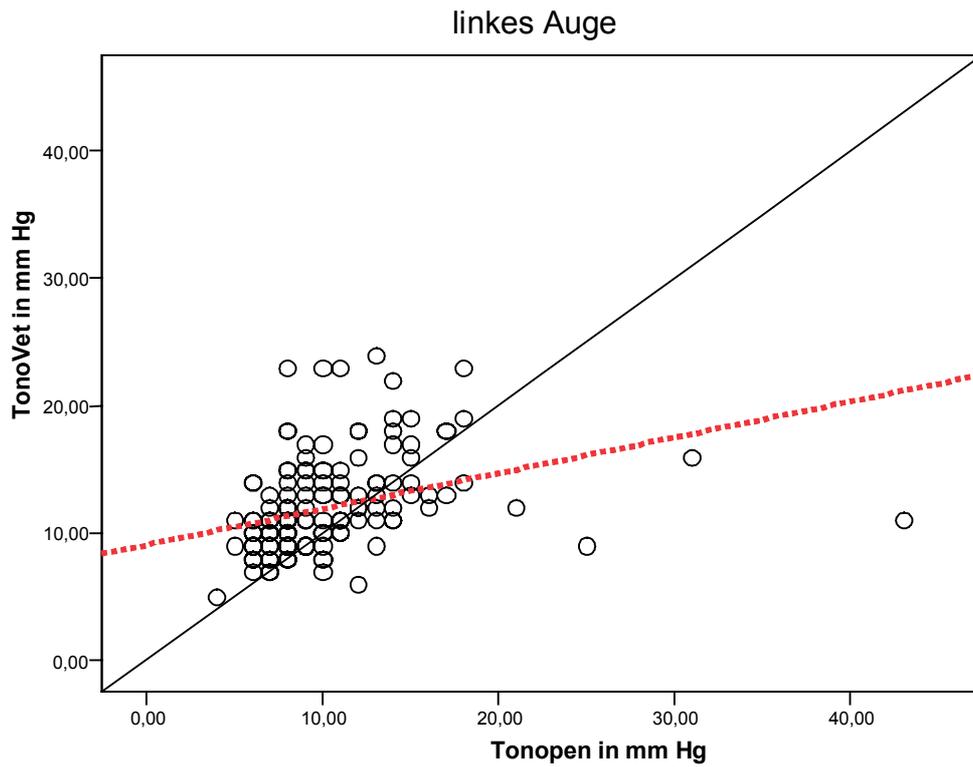


Abbildung 34: Tonopen XL® und TonoVet® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,346$; $p = 0,001$

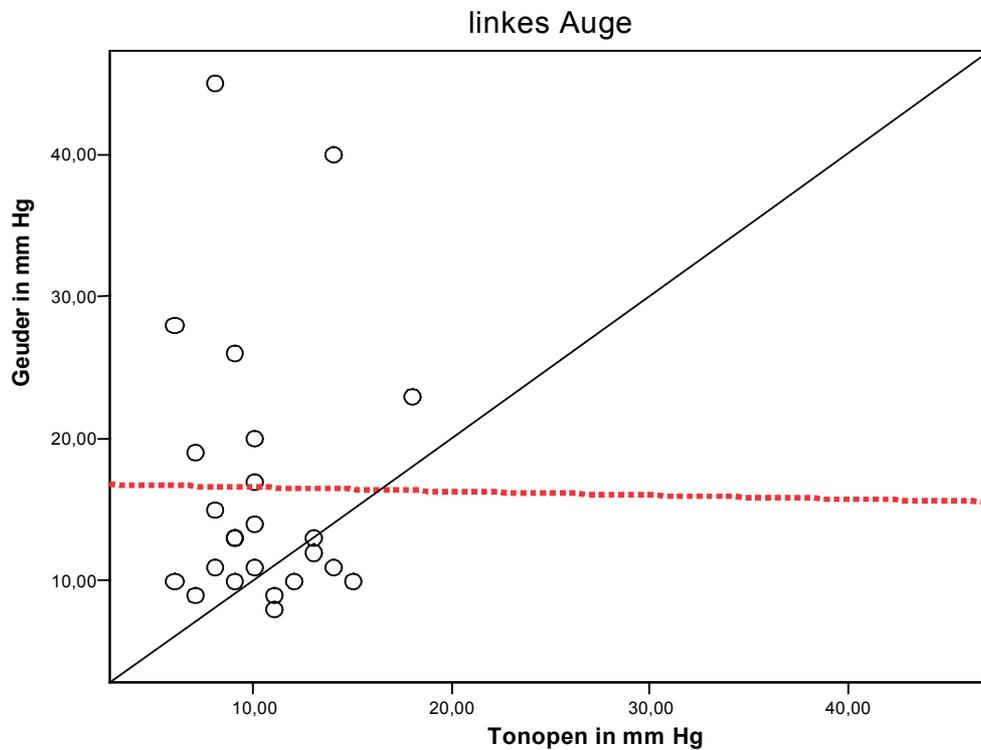


Abbildung 35: Tonopen XL® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = -0,009$; $p = 0,968$

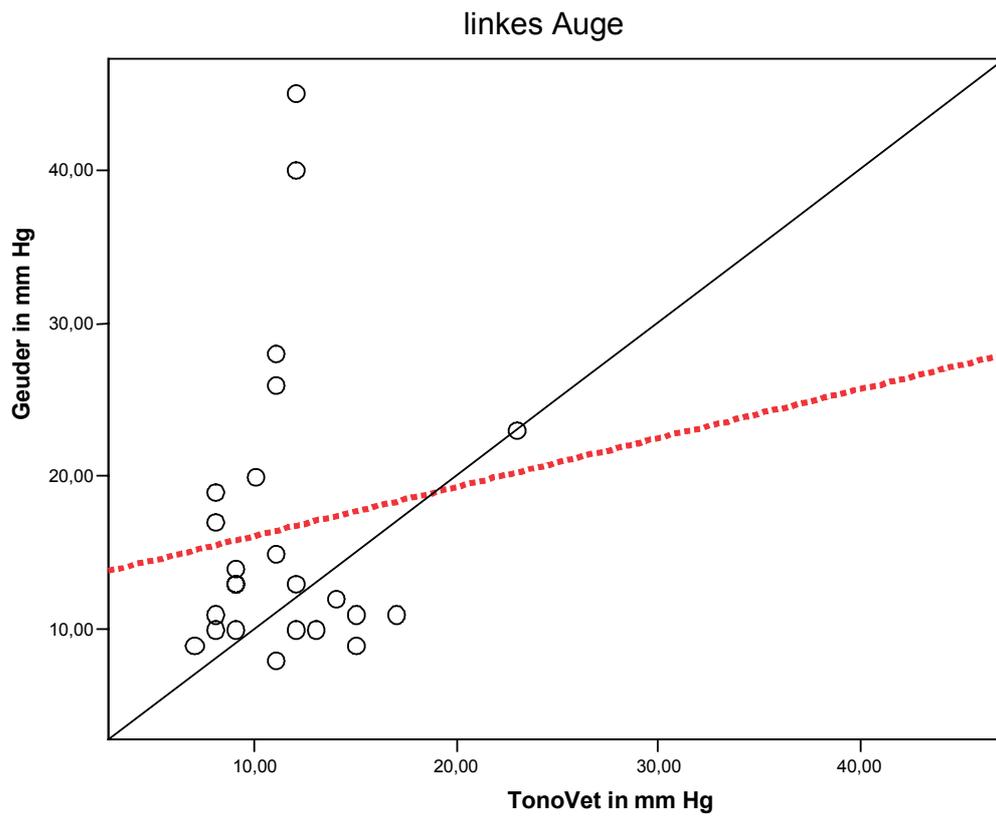


Abbildung 36: TonoVet® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,346$; $p = 0,118$

3.5 Ergebnisse der Histologischen Auswertungen

3.5.1 Histologische Bilder

3.5.1.1 Vergleich 15 Gy Implantat zu Implantat ohne Radioaktivität nach 3 Wochen

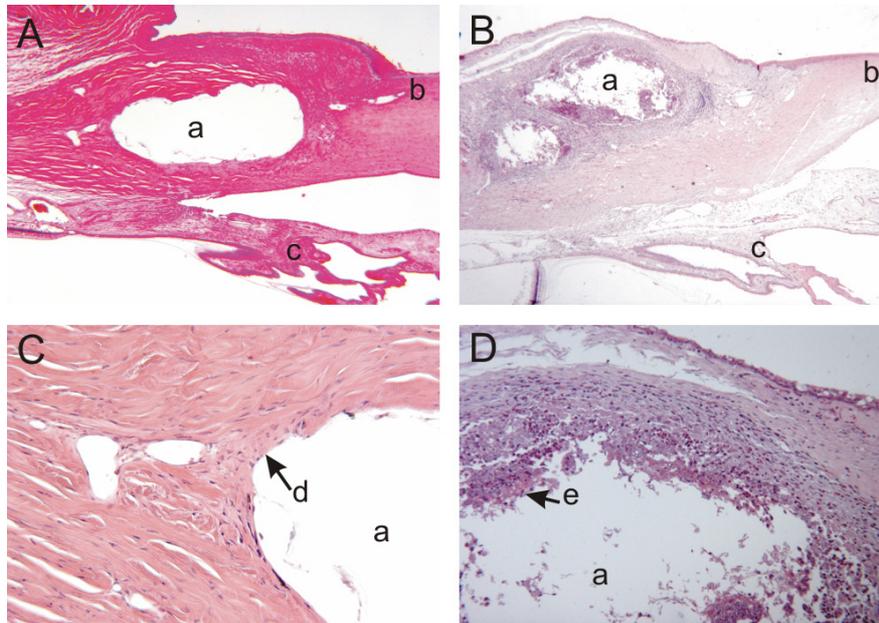


Abbildung 37: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zum nicht radioaktivem Implantat nach 3 Wochen.

(A) 15-Gy-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (B) Implantat-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (C) 15-Gy-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (D) Implantat-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (a = OP-Stelle, b = Hornhaut, c = Ziliarkörper, d = zellarmes Randgebiet der OP-Stelle, e = zellreiches Randgebiet der OP-Stelle).

Beim Vergleich des 15 Gy Schnitts (Bild A) in der 25-fachen Vergrößerung sieht man deutlich, dass die OP-Stelle oval ist und von glatt abschließendem Gewebe umgeben ist. Beim Schnitt des Implantats ohne Radioaktivität sieht man in Bild B deutlich die wesentlich unruhigere Struktur um die OP-Stelle. In der 100-fachen Vergrößerung ist deutlich zu sehen, dass auf Bild C wesentlich weniger eingewanderte Entzündungszellen zu erkennen sind als auf Bild D.

In der Tet-15-Gy-3 wird bei 4 von 7 Tieren dieses histologische Bild erhalten, in der Tet-imp-3 bei 5 von 7 Tieren. In der Tet-5-Gy-3 erhält man bei 5 von 7 Tieren ein ähnliches histologisches Bild wie in der Tet-15-Gy-3. Der Hohlraum ist allerdings meistens etwas kleiner. Die restlichen histologischen Schnitte sind nicht eindeutig auswertbar.

Zum Vergleich: Trabekulektomie nach 3 Wochen

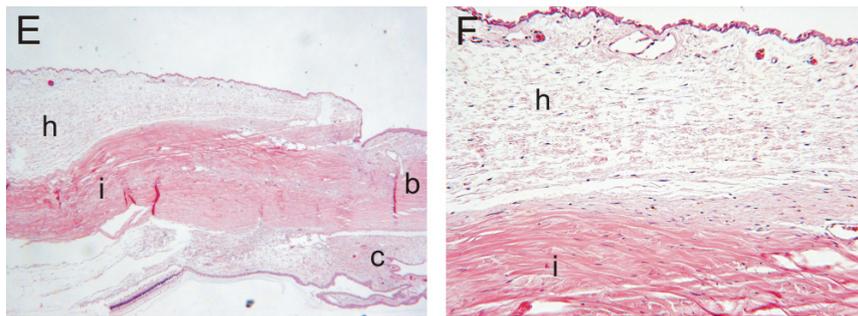


Abbildung 38: Histologischer Schnitt einer Trabekulektomie nach 3 Wochen.

(E) 25f-Vergrößerung. (F) 100f-Vergrößerung. (b = Hornhaut, c = Ziliarkörper, h = subsklerales Bindegewebe, i = Muskelgewebe).

Bei der Tet-3 ist 3 Wochen nach der OP die OP-Stelle nicht mehr eindeutig identifizierbar, dieses histologische Bild erhält man bei 3 von 6 Tieren.

3.5.1.2 Vergleich 15 Gy Implantat zu Implantat ohne Radioaktivität nach 5 Wochen

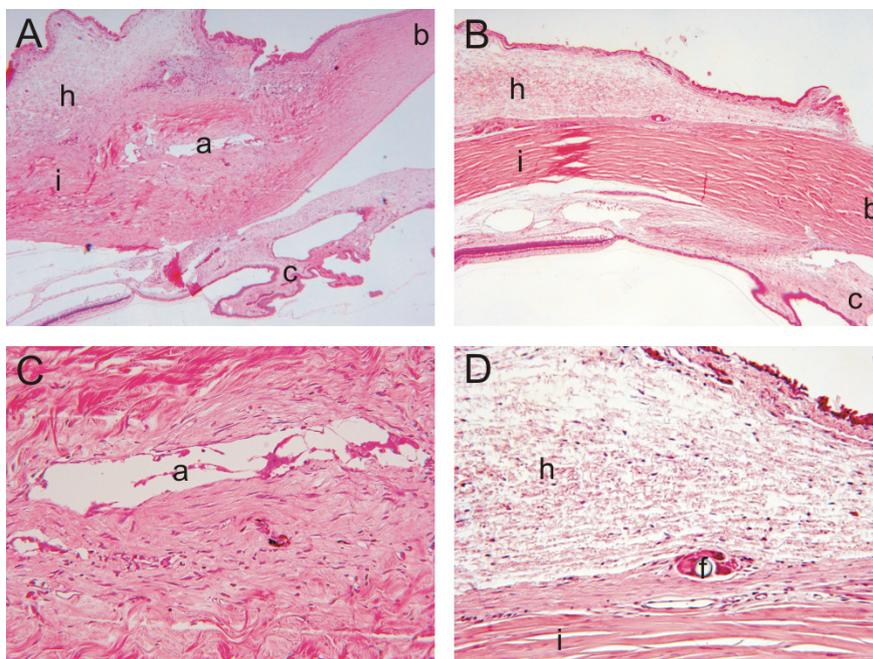


Abbildung 39: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zum nicht radioaktiven Implantat nach 5 Wochen.

(A) 15-Gy-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (B) Implantat-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (C) 15-Gy-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (D) Implantat-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (a = OP-Stelle, b = Hornhaut, c = Ziliarkörper, f = Nylonfaden im Querschnitt, h = subsklerales Bindegewebe, i = Muskelgewebe).

Beim 15 Gy Implantat lässt sich in Bild A nach 5 Wochen noch deutlich ein Hohlraum erkennen. Auf Bild B ist nicht mehr nachzuvollziehen, wo sich die OP-Stelle genau befindet. Auf Bild C ist der Hohlraum in der 100-fachen Vergrößerung dargestellt. Bild D zeigt, dass die OP-Stelle nur noch anhand des Fadens ausgemacht werden kann. Ein Hohlraum ist nicht mehr erkennbar.

Das histologische Bild erhält man in der Tet-15-Gy-5 bei 5 von 7 Tieren, in der Tet-imp-5 ebenfalls bei 5 von 7 Tieren.

3.5.1.3 Vergleich 15 Gy Implantat zu Trabekulektomie nach 5 Wochen

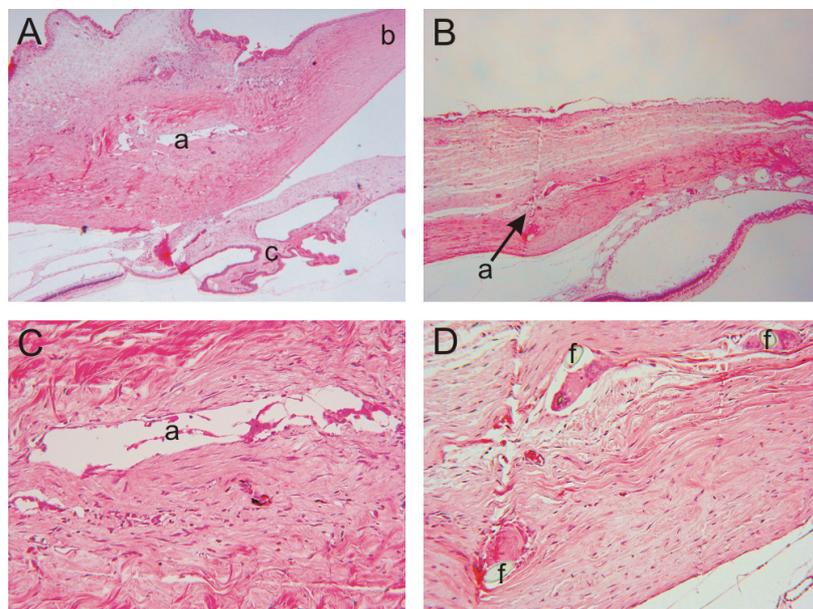


Abbildung 40: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zur Trabekulektomie nach 5 Wochen.

(A) 15-Gy-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (B) Trabekulektomie-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (C) 15-Gy-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (D) Trabekulektomie-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (a = OP-Stelle, b = Hornhaut, c = Ziliarkörper, f = Nylonfaden im Querschnitt)

Beim 15 Gy Implantat lässt sich in Bild A nach 5 Wochen noch deutlich ein Hohlraum erkennen. Auf Bild B lässt sich durch den quergeschnittenen Nylonfaden nur noch erahnen, wo sich die OP-Stelle genau befindet. Auf Bild C ist der Hohlraum in der 100-fachen Vergrößerung dargestellt. Bild D zeigt, dass die ungefähre OP-Stelle nur noch anhand des Fadenknotenpunkts ausgemacht werden kann. Ein Hohlraum ist nicht mehr erkennbar.

In der Tet-15-Gy-5 erhält man bei 5 von 7 Tieren ein entsprechendes histologisches Bild, in der Tet-5 bei 4 von 6 Tieren.

3.5.1.4 Vergleich 15 Gy zu Trabekulektomie zu Implantat nach 5 Wochen in der Masson Färbung

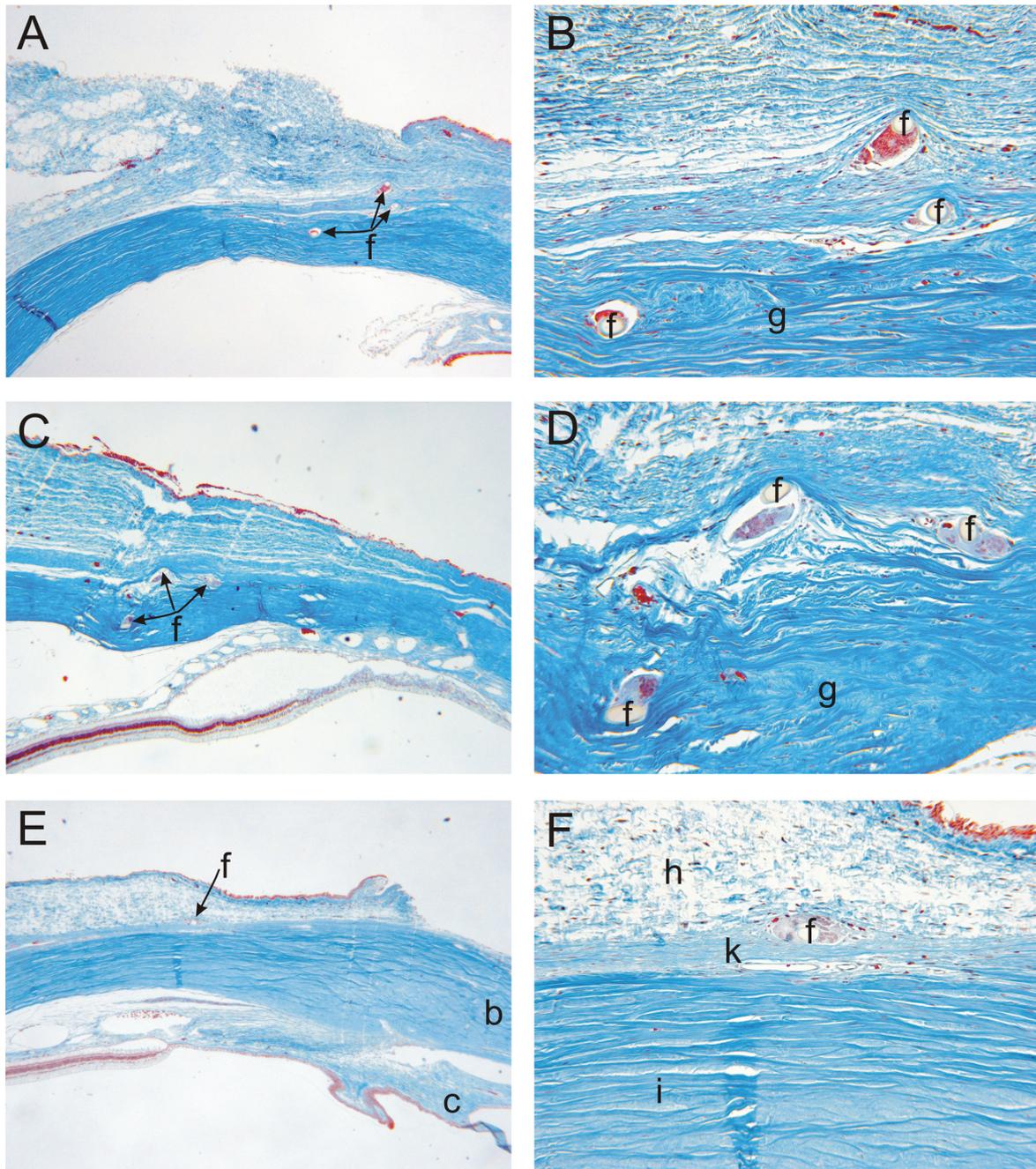


Abbildung 41: Histologischer Vergleich des 15 Gy Schnittes zur Trabekulektomie und zum Implantat nach 5 Wochen

(A) 15-Gy-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (B) 15-Gy-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (C) Trabekulektomie-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (D) Trabekulektomie-Schnitt, 100f-Vergrößerung. (E) Implantat-Schnitt, 25f-Vergrößerung. (F) Implantat-Schnitt, 100f-Vergrößerung (b = Hornhaut, c = Ziliarkörper, f = Nylonfaden im Querschnitt, g = Bindegewebe im OP-Stellenbereich, h = subsklerales Bindegewebe, i = Muskelgewebe, k = Bindegewebsneubildung im Bereich der Trabekulektomiestelle)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In der Masson Färbung lässt sich die Anordnung des Bindegewebes erkennen. Auf Bild A und B, bei der Tet-15-Gy-5 ist das Bindegewebe sehr regelmäßig angeordnet, außer im Bereich g, im OP-Stellenbereich, erscheint durch Neubildung eine unregelmäßigere Anordnung. Bei der Tet-5, auf Bild C und D ist das Bindegewebe im OP-Stellenbereich mehr aufgelockert. Bei der Tet-imp-5, lässt sich auf Bild E und F im Bereich k eine Bindegewebsneubildung im ehemaligen Implantatbereich der Trabekulektomiestelle feststellen. Eine wie oben beschriebene Aussage über die Bindegewebsneubildung kann jedoch nur bei einigen wenigen histologischen Schnitten beschrieben werden und ist aus diesem Grund nicht aussagekräftig.

3.5.2 Zellauswertung

Es werden jeweils 2 HE-Schnitte pro Tier und 3 Tiere pro Gruppe unter dem Mikroskop in der 2,5 (x 10) und der 10 (x 10)-fachen Vergrößerung ausgewertet. In einem Gesichtsfeld an der OP-Stelle wird die Anzahl an Heterophilen, Makrophagen und Riesenzellen, Lymphozyten und Plasmazellen bestimmt. Die Ergebnisse (Anzahl der Zellen pro Gesichtsfeld) werden pro Gruppe aufgeführt.

Lymphozyten befinden sich unter anderem im lockeren Bindegewebe. Ihre amöboide Beweglichkeit ist gering. Sie werden am häufigsten in der Tet-imp-3 beobachtet. Der Mittelwert beträgt $1,67(\pm 0,82)$ im Gesichtsfeld der ausgewerteten Schnitte. Ein Mittelwert von $1,5 (\pm 0,71)$ wird in der Tet-3, wie auch in der Tet-15-Gy-3 gesehen. In der Tet-5-Gy-3 wie in der Tet-15-Gy-5 liegt der Mittelwert bei $1,00 (\pm 0,00)$. In den ausgewählten Präparaten der Tet-5 und in der Tet-imp-5 werden keine Lymphozyten gefunden.

Siehe auch Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen.

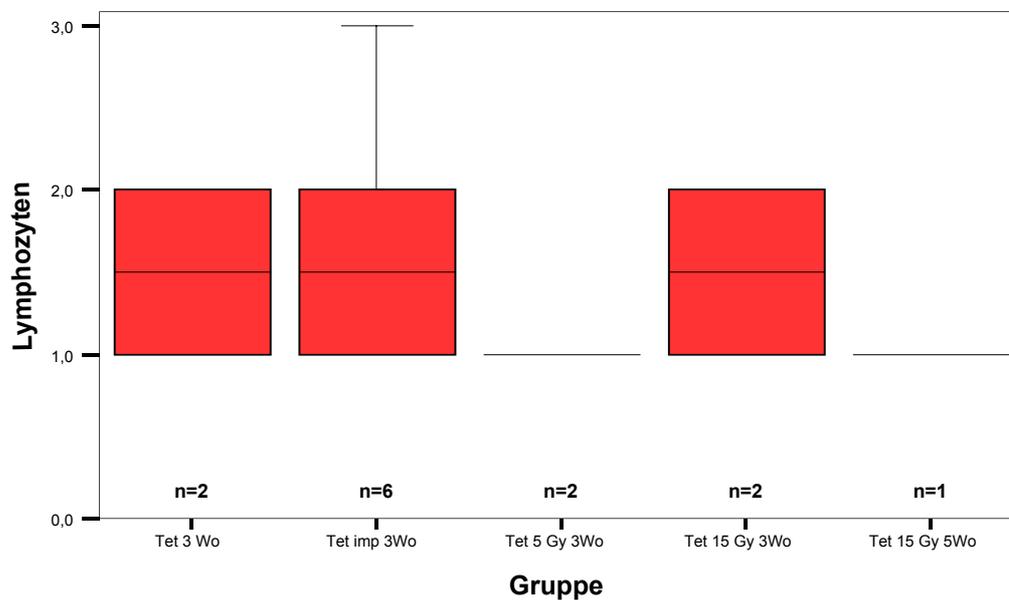


Abbildung 42: Vergleich der Lymphozytenzahlen in allen Gruppen

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Plasmazellen sind ausgereifte B-Lymphozyten, die Immunglobuline produzieren. Meist sind an der Innenseite der Kernmembran Heterochromatinbereiche keilförmig angeordnet, so dass der Eindruck eines Radspeichenmusters besteht. Am häufigsten werden die Plasmazellen in der Tet-imp-3 gefunden. Der Mittelwert beträgt 67,25 ($\pm 39,62$). Im Vergleich zur Tet-15-Gy-3 ist der Zellwert signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Annähernd gleich hohe Werte werden in der Tet-3 mit einem Mittelwert von 24,08 ($\pm 8,39$) und der Tet-imp-5 Wochen mit einem Mittelwert von 22,33 ($\pm 9,12$) gefunden. Bei der Tet-15-Gy-5 beträgt der Mittelwert 9,42 ($\pm 4,46$). Bei der Tet-5-Gy-3 beträgt der Mittelwert 9,25 ($\pm 4,11$). In der Tet-5 findet sich ein Mittelwert von 7,00 ($\pm 3,05$).

Den eindeutig niedrigsten Wert an Plasmazellen kann man in der Tet-15-Gy-3 ausmachen. Der Mittelwert beträgt 4,60 ($\pm 2,01$). Es besteht eine signifikante Erniedrigung der Zellzahl gegenüber der Tet-imp-3 $p < 0,001$. Im Vergleich zur Tet-3 beträgt der p-Wert 0,1282.

Siehe auch Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen.

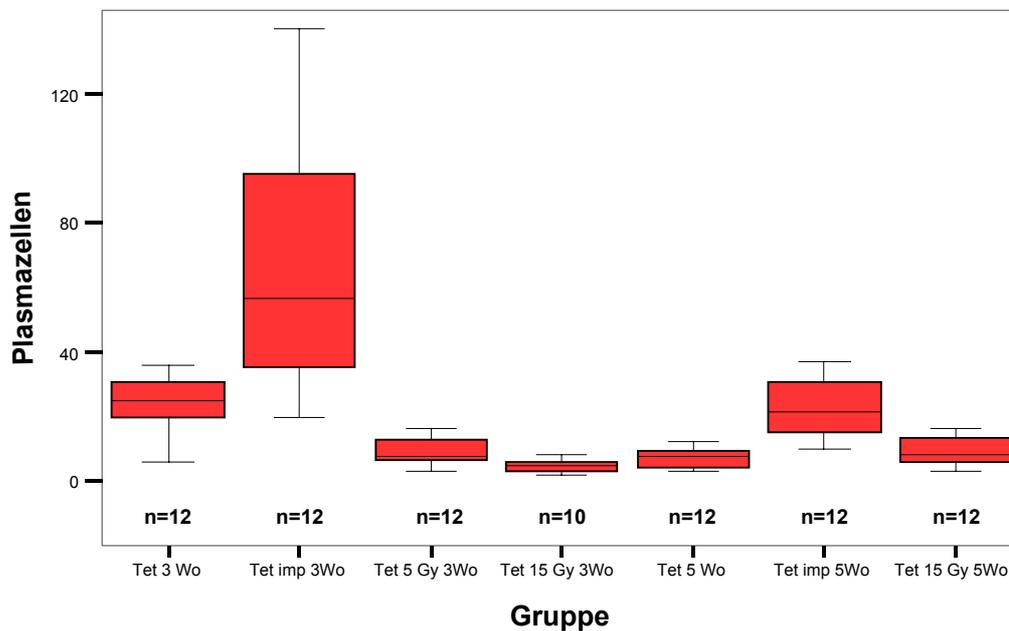


Abbildung 43: Vergleich der Plasmazellen in allen Gruppen

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Makrophagen werden durch einen Stimulus (z.B. entzündliche Gewebsreizung) zu amöboid beweglichen Wanderzellen, die zu ausgedehnter Phagozytose fähig sind. Sie werden am häufigsten in der Tet-imp-3 gefunden. Der Mittelwert beträgt 21,67 ($\pm 9,59$). Im Vergleich zur Tet-15-Gy-3 ist der Zellwert signifikant erhöht ($p < 0,001$).

In der Tet-15-Gy-5 beträgt der Mittelwert 9,58 ($\pm 3,73$). In der Tet-imp-5 wird ein Mittelwert von 8,42 ($\pm 3,29$) gefunden. Bei der Tet-3 beträgt der Mittelwert 4,00 ($\pm 2,17$). Bei der Tet-15-Gy-3 beträgt der Mittelwert 3,40 ($\pm 3,13$). In der Tet-5-Gy-3 findet sich ein Mittelwert von 3,00 ($\pm 1,07$).

Den eindeutig niedrigsten Wert an Makrophagen kann man in der Tet-5 ausmachen. Der Mittelwert beträgt 1,63 ($\pm 0,92$). Es besteht eine signifikante Erniedrigung der Zellzahl gegenüber der Tet-imp-3 ($p < 0,001$).

Siehe auch Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen.

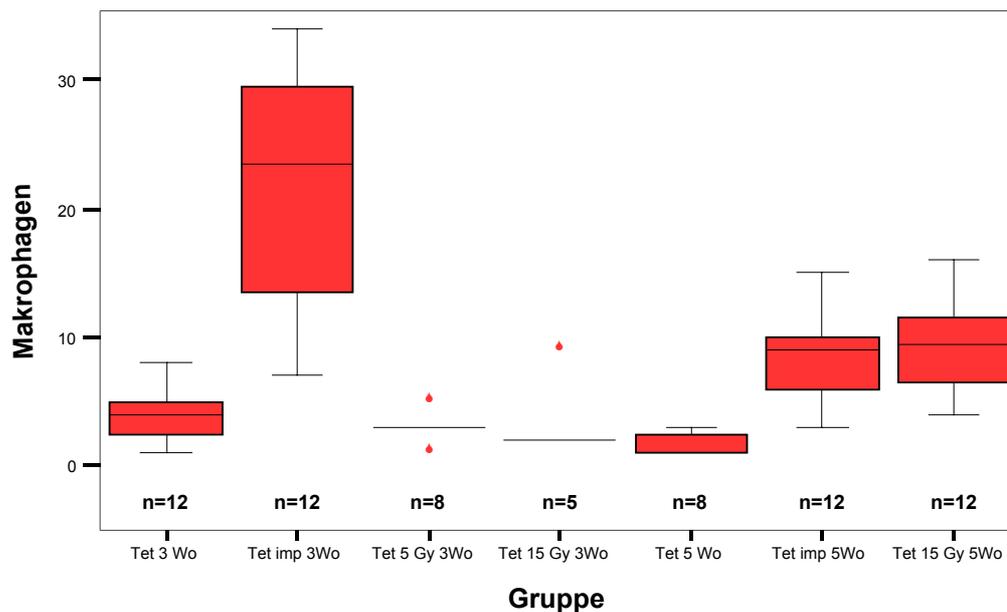


Abbildung 44: Vergleich der Makrophagen in allen Gruppen (rote Tropfen = Ausreißermesswerte)

Heterophile Zellen werden beim Kaninchen die neutophilen Granulozyten genannt, da ihre Granula verschiedene Farbstoffe annehmen können. Sie werden am häufigsten in der Tet-imp-3 gefunden. Der Mittelwert beträgt 6,00 ($\pm 3,25$). Im Vergleich zur Tet-15-Gy-3 ist der Zellwert signifikant erhöht ($p= 0,0027$).

In der Tet-3 beträgt der Mittelwert 5,42 ($\pm 1,78$). In der Tet-15-Gy-3 wird ein Mittelwert von 2,13 ($\pm 1,55$) gefunden. Bei der Tet-5-Gy-3 beträgt der Mittelwert 1,40 ($\pm 0,55$). Bei der Tet-5 beträgt der Mittelwert 1,33 ($\pm 0,58$). Ähnliche Werte ergeben sich in der Tet-imp-5. Der Mittelwert beträgt von 1,33 ($\pm 0,52$). Den niedrigsten Wert an heterophilen Zellen kann man in der Tet-15-Gy-5 ausmachen, der Mittelwert beträgt 1,25 ($\pm 0,50$).

Siehe auch Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen.

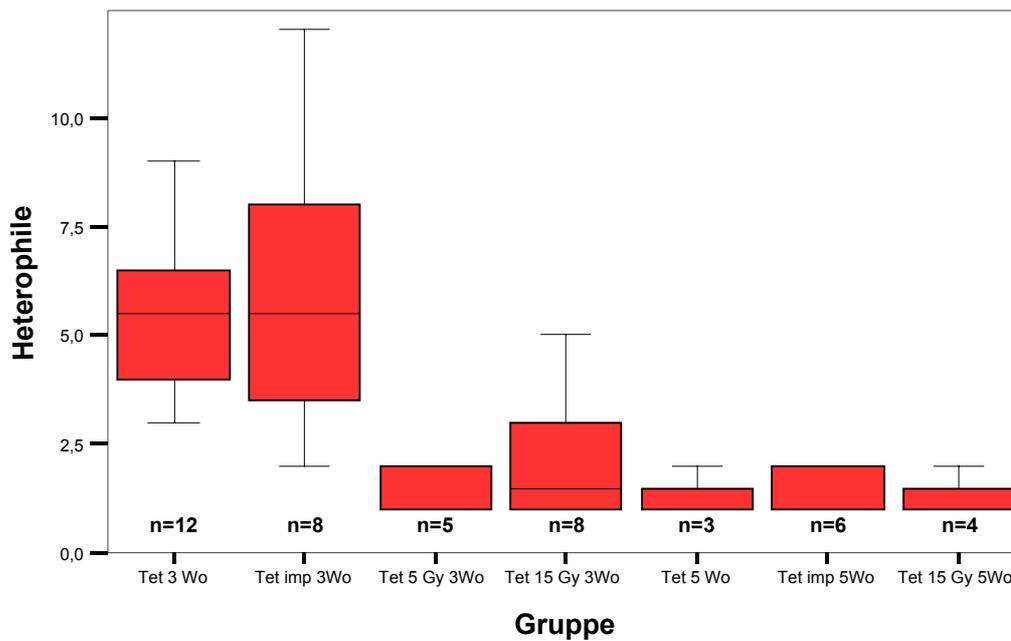


Abbildung 45: Vergleich der Heterophilen in allen Gruppen

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen

	Gruppe													
	Tet-3 (Nr. 1)		Tet-imp-3 (Nr. 2)		Tet-5-Gy-3 (Nr.3)		Tet-15-Gy-3 (Nr. 4)		Tet-5 (Nr.5)		Tet-imp-5 (Nr.6)		Tet-15-Gy-5 (Nr.7)	
Zelltyp	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Lympho- zyten	1,50 ±0,71		1,67 ±0,82		1,00 ±0,00		1,50 ±0,71		7,00 ±3,05				1,00 ±0,0	
Plasma- zellen	24,08 ±8,39	2	67,25 ±39,62	1,4	9,25 ±4,11		4,60 ±2,01	1	1,63 ±0,92		22,33 ±9,12		9,42 ±4,46	
Makro- phagen	4,00 ±2,17	2	21,67 ±9,59	1,4	3,00 ±1,07		3,40 ±3,13	1	1,33 ±0,58	7	8,42 ±3,29		9,58 ±3,73	5
Hetero- phile	5,42 ±1,78	4	6,00 ±3,25	4	1,40 ±0,55		2,13 ±1,55	1	7,00 ±3,05		1,33 ±0,52		1,25 ±0,50	

(Tet-3 = Trabekulektomiegruppe über 3 Wochen; Tet-imp-3 = Trabekulektomiegruppe mit Implantat über 3 Wochen; Tet-5-Gy-3 = Trabekulektomiegruppe mit 5 Gy Implantat über 3 Wochen; Tet-15-Gy-3 = Trabekulektomiegruppe mit 15 Gy Implantat über 3 Wochen; Tet-15-Gy-5 = Trabekulektomiegruppe mit 15 Gy Implantat über 5 Wochen; Tet-5 = Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen; Tet-imp-5 = Trabekulektomiegruppe mit Implantat über 5 Wochen; MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung; S = signifikant zu Gruppe Nr.)

3.6 Ergebnisse der Korrelation IOD - Zellauswertung

Es wurde versucht eine Korrelation zwischen dem Augeninnendruck und der Anzahl der Zellen in den verschiedenen Gruppen zu erstellen, z.B. um zu sehen, dass, z.B. bei der Tet-15-Gy-3 wenig Zellen vorhanden sind und noch eine positive IOD-Differenz (Rechtes Auge-Linkes Auge) besteht, d.h. dass der Druck am operierten Auge zum Zeitpunkt der Euthanasie noch erniedrigt ist. Genauso soll man umgekehrt sehen können, dass bei der Tet-imp-3 sehr viele Zellen vorhanden sind, eine positive IOD-Differenz aber nur noch in wenigen Fällen gegeben ist.

Da zum Zeitpunkt der Euthanasie aber je Gruppe nur 3 Tiere untersucht werden können, kann keine Korrelation berechnet werden, da sich bei 3 Punkten mit einer 2/3 Wahrscheinlichkeit allein rein zufällig ein Trend ergeben würde.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wie hieraus ersichtlich wird, braucht man zur Erstellung einer Korrelation des IOD und der Zellanzahl eine wesentlich höhere Anzahl von Versuchstieren, um hier eine aussagekräftige Tendenz erkennen zu können.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Versuchsdurchführung

Für die Wahl des Kaninchens als Tiermodell, zur Beurteilung eines beta-bestrahlten Implantats in der filtrierenden Glaukomchirurgie sprechen mehrere Gründe. Zum einen ist die Größe des Kaninchenauges für die Durchführung einer Trabekulektomie geeignet, da mit der gleichen chirurgischen Ausstattung wie bei der humanen Trabekulektomie gearbeitet werden kann. Auch die Größenverhältnisse des Kaninchenauges stimmen sehr gut mit den Verhältnissen am humanen Auge überein. Wie bereits bei der Erforschung der Wundheilungsmodulation durch 5-FU und Mitomycin C stellt das Kaninchen ein geeignetes und anerkanntes „Zeitraffermodell“ zur Erforschung der Wirksamkeit dar (KIM et al. 2004). Zum anderen gestaltet sich auch das tägliche Handling der Kaninchen für die Medikamentengabe und die Augeninnendruckmessung sehr einfach. Zu guter Letzt sprechen auch die günstigen Haltungsmöglichkeiten als Gruppe im Freilaufstall für das Kaninchen als Tiermodell.

Am Kaninchenauge kann durch die Trabekulektomie eine Drucksenkung am operierten Auge, im Vergleich zum Kontrollauge, erreicht werden. Deswegen kommt man bei diesem Versuch ohne ein vorher induziertes schmerzhaftes Glaukom aus. Da in diesem Fall, wegen der dreidimensionalen Komplexität eines chirurgischen Eingriffs, ein Tierversuch zur Erforschung der Wirksamkeit notwendig ist, soll dieser aber so angenehm und schmerzarm wie möglich für die eingesetzte Versuchstierspezies sein.

Ein Nachteil des Tiermodells im Allgemeinen ist der notwendige Einsatz einer Vollnarkose. Beim Menschen kommt diese nur in Ausnahmefällen zum Einsatz, im Normalfall ist eine Lokalanästhesie ausreichend. Auch der Einsatz postoperativer Analgetika ist beim Menschen in der Regel nicht notwendig. Beim schmerzempfindlicheren Kaninchenauge (im Vergleich zum menschlichen Auge) wird dieser Besonderheit durch den intra- und postoperativen Einsatz von Analgetika Rechnung getragen. Die höhere Schmerzempfindlichkeit des Kaninchenauges zeigt sich deutlich während der OP durch steigende Puls- und Blutdruckwerte, wenn bei der Trabekulektomie keine adäquate Analgesie vorgenommen wird (HENKE und LENDL 2002).

Eine weitere Erschwernis bei der Propofol-Fentanyl Narkose ist die Gefahr des Atemstillstands und die daher notwendige Intubation des Kaninchens. Um den Schluckreflex auszuschalten, ist ein tiefes Narkosestadium notwendig, was gelegentlich durch den starken

DISKUSSION

Vagusreiz beim Intubieren, trotz sofort einsetzender Wiederbelebungsmaßnahmen, zum Exitus führen kann.

Die Trabekulektomie an sich ist beim Kaninchen, nach anfänglicher Übungszeit, gut und schnell durchführbar. Es sollten allerdings nur ausgewachsene Kaninchen mit einem Körpergewicht über 3 kg zum Einsatz kommen. Sind die Kaninchen zu jung, ist die Sklera sehr weich und reißt bei der Präparation des Flaps sehr schnell ein, was die gesamte Operation zum Scheitern bringen kann. Gelegentlich muss deswegen auch die Vorderkammer, durch Injektion geeigneter intraokularer Spülflüssigkeit, etwas aufgestellt werden, um einen stärkeren Gegendruck bei der Präparation des Skleraflaps zu erhalten.

Sehr vorteilhaft ist, dass die Kaninchen, nach einer ausreichenden postoperativen Überwachungszeit von maximal zwei Stunden, bereits wieder in ihre Gruppe zurückgesetzt werden können. In keinem Fall wird eine Auto- oder Fremdmutilation am operierten Auge beobachtet. Die Gruppenhaltung kann daher für die Ausübung Kaninchen-typischer Verhaltensweisen nur empfohlen werden. Auch das tägliche Handling zur Applikation von Augentropfen und Augensalbe kann nach einer kurzen Gewöhnungszeit ohne Probleme und Stress für die Kaninchen im Stall durchgeführt werden.

Als sehr viel problematischer stellt sich die Augeninnendruckmessung dar. Die Kaninchen werden dazu außerhalb des Stalls auf einen Untersuchungstisch gesetzt. In sehr ruhiger Umgebung und bei kooperativen Kaninchen verlaufen die Messungen einheitlich und unproblematisch. Bei einer lauten, von Reinigungsarbeiten geprägten Stall- und Untersuchungsraumatmosfera sind Drucksteigerung im Kaninchenbulbus, durch Stress und Panikverhalten, nicht untypisch. Die Messergebnisse können in diesen Fällen beträchtlich variieren, wie auch die Studie von WANG et al. (2005) an Mäusen und Ratten deutlich macht. Die teilweise stark streuenden Messwerte im Ergebnissteil lassen sich so durch Stresseinfluss erklären.

Auch lokal eingebrachtes Atropin kann, durch Verengung des Kammerwinkels den Augeninnendruck erhöhen (STRIEBEL 2003, ERHARDT et al. 2004). Im Versuch wird es nur am operierten Auge, zur Vermeidung einer postoperativen Synechie verwendet. Auswirkungen auf die Ergebnisse der Augeninnendruckmessungen sind insofern nicht zu erwarten, da das atropinisierte Auge auch das fistulierte Auge ist, d.h. sollte sich der Augeninnendruck erhöhen, wird überschüssiges Kammerwasser durch die Fistel abgeleitet. Bei allen Versuchsgruppen wird in gleicher Weise vorgegangen, so dass ein Vergleich problemlos möglich ist.

DISKUSSION

Postoperativ gibt es im makroskopischen Vergleich zwischen der Trabekulektomiegruppe und den Implantatgruppen keine auffallenden Unterschiede bezüglich der Entzündungsreaktion und dem postoperativen Verhalten, deswegen werden immer die Druckdifferenzen zwischen rechtem und linkem Auge gemessen, da Aufregung und Stress den IOD beeinflussen können. Es werden keine Manipulationsversuche am Auge gesehen, was sehr positiv zu bewerten ist. Im Gegensatz dazu werden beim Einsatz von Antimetaboliten, wie 5-Fluorouracil und Mitomycin C, gravierende Nebenwirkungen beobachtet (KITAZAWA et al. 1991; RUBINFELD et al. 1992). Aus eigenen postoperativen, makroskopischen Beobachtungen lässt sich auf eine gute Verträglichkeit des Implantatmaterials schließen. In den histologischen Schnitten konnte allerdings eine granulomatöse Entzündung beobachtet werden.

Bei den Kaninchen mit den radioaktiv bestrahlten Implantaten ist das Handling nur geringgradig aufwendiger durch den Einsatz von 2 Paar übereinander angezogener Untersuchungshandschuhe. Ab einem halben Meter Abstand zum Kaninchenauge lässt sich mit den Strahlungsmessgeräten keine Strahlung mehr feststellen. Der höchste Strahlenbelastungspunkt für das Personal besteht nur zum Zeitpunkt der Augeninnendruckmessung und der klinischen Untersuchung des Auges, wenn das Oberlid des Kaninchens nach oben gehalten wird. Des Weiteren werden im Kaninchenstall selbst und der unmittelbaren Umgebung keine erhöhte Strahlenbelastung festgestellt. Außerdem liegen alle Strahlungsaktivitäten während der gesamten Projektzeit unter der gesetzlichen Freigrenze, was den späteren Einsatz von radioaktiven Implantaten im tiermedizinischen und humanmedizinischen Bereich sehr vereinfacht.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Messmethoden und der Technik

Die Geuder® Kanülierung wird in der vorliegenden Studie als Goldstandard angesetzt. Sie stellt die einzige direkte Messung des Augeninnendrucks durch Kanülierung der Vorderkammer dar. Allerdings muss auch hier darauf hingewiesen werden, dass die Messungen abhängig sind von der Narkosetiefe und der Zeit, die der Operateur braucht, um die Vorderkammer zu kanülieren. Um vergleichende Ergebnisse zu gewähren, sollte dieser Eingriff immer mit dem gleichen eingespielten Team stattfinden.

Eindeutig ist bei allen Vergleichsdiagrammen zu sehen, dass der Tonopen XL® viel höhere Streuwerte zeigt als der TonoVet®. Dies mag zum einen auf die innere elektronische Einstellung der Geräte zurückzuführen sein, zum anderen sind die Fehlermöglichkeiten bei

DISKUSSION

der IOD-Messung mit dem Tonopen XL® für einen ungeübten Untersucher entsprechend hoch. Fehlerquellen sind z.B. durch schräges Aufsetzen der Applanationsfläche des Tonopens oder durch die nicht exakte Positionierung des Gummiüberzugs gegeben. Durch nicht zentral oder plan ausgeführtes Touchieren der Kornea entstehen hohe Messfehler. Bei unerfahrenen Untersuchern ist ein häufigeres Touchieren der Kornea notwendig, um einen gültigen Messwert zu erhalten, da der Tonopen XL® Einzelmesswerte mit zu hohen Messfehlern, die bei nicht korrekter Tonometrie entstehen, nicht weiterverarbeitet, was als technischer Vorteil des Gerätes zu werten ist. Ein häufiges Touchieren allerdings hat eine Bulbuskompression und damit einen IOD-Anstieg zur Folge (WHITACRE et al. 1991). In der Bedienungsanleitung des Tonopen XL® (TECHNOMED 1993) wird darauf hingewiesen, dass die Tonometrie unabhängig vom Untersucher ist. Eigene Untersuchungen an Kaninchen, die hier nicht aufgeführt sind, zeigen jedoch, dass Untersucher-abhängige Messwertabweichungen bei der Ermittlung des IOD mit dem Tonopen XL® auftreten können. Auch LEIVA et al. (2006) stellen dies bei ihren Tonometeruntersuchungen fest. Deswegen werden die Untersuchungen in diesem Projekt nur von zwei Untersuchern ausgeführt. In einer Glaukom Studie am Kaninchen mit Mitomycin C berichtet AKMAN et al. (2003) über keinerlei Schwierigkeiten bei der Augeninnendruckmessung mit dem Tonopen XL®. Auch GRISANTI et al. (2005) erwähnt keine Probleme bei der Augeninnendruckmessung in seiner Studie über die Wundheilungsmodulation mit Decorin in der filtrierenden Glaukomchirurgie.

Beim TonoVet® findet gerätespezifisch keine Kalibrierung statt. Gemessen wird die Impression der Kornea durch einen Stift, der mit einem bestimmten Impuls aus seiner Führung auf der Hornhaut auftrifft. Es wird bei diesem Verfahren keine Lokalanästhesie benötigt (KONTIOLA und PUSKA 2004). Dies kann bei sehr stressanfälligen Kaninchen von Vorteil sein, da weniger Manipulation notwendig ist, bis die erste Messung durchgeführt werden kann.

Da die Korneakrümmung beim Kaninchen ausgeprägter ist als beim Menschen und die Hornhaut selbst dünner als beim Menschen ist, treten stressbedingte Druckänderungen schneller in Erscheinung.

Soweit man dies beurteilen kann, ist der TonoVet® nicht Untersucher-abhängig, aber es kann z.B. die Distanz des TonoVet® zum Bulbus variieren, da der TonoVet® bei der Messung frei in der Hand gehalten wird und der Abstandshalter beim Kaninchen mit der senkrechten Messmethode nicht zum Einsatz kommt (siehe auch Abb. 16: Augeninnendruckmessung mit dem TonoVet®). Inwieweit dies Auswirkungen auf die IOD-Messung hat ist nicht bekannt.

Außerdem ist die Rück-Beschleunigung des Stifts abhängig vom Augeninnendruck. Sie ist kleiner bei einem hohen Augeninnendruck (KONTIOLA et al. 2000, 2001).

Die Streuung der Tonopen XL® Werte sind, wie oben schon beschrieben, sehr hoch, es besteht keine Korrelation dieser Messwerte mit der IOD-Messung durch Kanülierung nach der Geuder®-Methode, welche man als Goldstandard betrachtet. Beim TonoVet® liegen die Messergebnisse dichter zusammen und weiterhin ist zu beobachten, dass sich die Messungen beim unoperierten Auge signifikant nach der Kanülierungsmessung ausrichten. Folglich kann man daraus schließen, dass der TonoVet® die genauere Messmethode darstellt.

Beim operierten Auge gleichen sich die Messwerte des Tonopen XL® denen des TonoVet® an, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass durch die Operation die biomechanischen Eigenschaften des Bulbus verändert werden, und somit fluid-dynamische Einflüsse durch die Entstehung eines „Abflusses“ und die Ausbildung eines Filterkissens postoperativ stattfinden. Die Werte der TonoVet® Messungen sind auf dem linken Auge immer etwas höher als die Messungen mit dem Tonopen XL®.

Zusammenfassend kann man sagen, die Ergebnisse des TonoVet® sind vertrauenswürdiger als die des Tonopen XL®.

Im Allgemeinen sollte man aber hervorheben, dass die Augeninnendruckmessung beim Kaninchen kein leichtes Unterfangen darstellt, weil sie vom Verhalten des Tieres z.B. durch Stress, den Tonometertyp und die Erfahrung des Untersuchers leicht beeinflussbar ist. Um die Stressabhängigkeit des IOD vernachlässigen zu können, sollten immer die Druckwerte an beiden Augen gemessen werden und daraus der Differenzwert zwischen rechtem und linkem Auge bestimmt werden.

4.2.2 Diskussion der IOD-Tonopen XL®-Messungen im Verlauf von 5 Wochen mit den Histoergebnissen

In der 15 Gy Gruppe bestehen nach einer Woche am operierten Auge nur leicht verminderte Druckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies mag auf die postoperativ noch bestehenden Schwellungs- und Entzündungszustände am Auge zurückzuführen sein. Bis zum 4-Wochenzeitpunkt erniedrigt sich der Augeninnendruck allerdings kontinuierlich.

In der Trabekulektomiegruppe ohne und mit Implantat ist der postoperative Schwellungszustand noch deutlicher, die Entzündungsreaktion noch stärker ausgeprägt, als im Vergleich zur Tet-15-Gy-Gruppe, in welcher diese durch die radioaktive Wirkung auf die Zellen geringer ausfällt (RUBIN et al. 1998).

DISKUSSION

Nach einer Woche besteht zwischen beiden Augen deswegen kein nennenswerter Druckunterschied. Eine Drucksenkung am operierten Auge nimmt allerdings dann kontinuierlich ihren Lauf, um nach 2 Wochen die höchste Differenz zu erreichen. Ab der 2. Woche findet eine kontinuierliche Druckerhöhung des operierten Auges statt, um dann nach 4 Wochen auf einem gleich bleibenden Niveau zu verharren. Diese kontinuierliche Druckerhöhung ist gleichzusetzen mit einer kontinuierlich verlaufenden Wundheilung (AKMAN et al. 2003).

Bei der Tet mit Implantat zeigt sich bis zur ersten Woche eine kontinuierliche Abnahme des Augeninnendrucks am operierten Auge, der dann aber über die zweite Woche und weiterhin bis zum 3-Wochenzeitpunkt ansteigt, um dann wiederum kontinuierlich bis zu seiner höchsten Differenz, nach 4 Wochen, abzufallen.

Erklärt werden kann die erste kontinuierliche Abnahme des Augeninnendrucks durch eine starke Entzündungsreaktion aufgrund der Fremdkörperwirkung, wobei so auch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und folglich deswegen eine starke Drucksenkung erfolgen kann.

Ganz schlüssig ist dies allerdings nicht, vielleicht sind in dieser Gruppe auch nur mehr „Messwertausreißer“ zu finden als in anderen.

In der Tet-5-Gy findet eine kontinuierliche Druckabsenkung, mit einem kleinen Peak nach einer Woche, bis zum 3 Wochenzeitpunkt statt. Die Drucksenkung ist schwächer ausgeprägt als in der Tet-15-Gy, wobei man davon ausgehen kann, dass dies durch die niedrigere Gy-Zahl bedingt sein kann. Auch histologisch lassen sich keine nennenswerten Unterschiede finden.

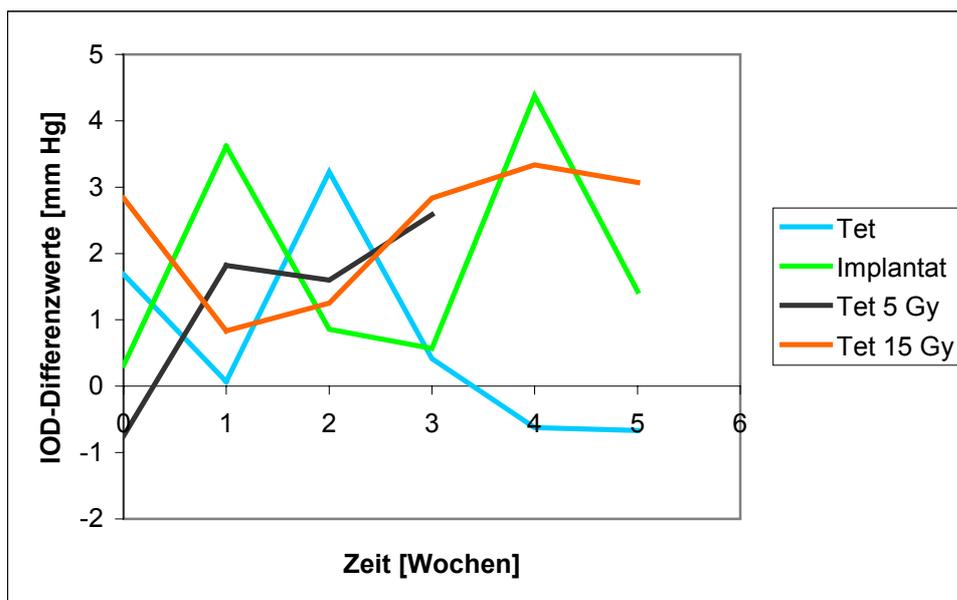


Abbildung 46: Differenzwerte der Augeninnendruckmessung mit dem Tonopen XL® nach 1,2,3,4 und 5 Wochen

DISKUSSION

In der Tet besteht nach 3 Wochen eine deutliche Tendenz zu einem Druckunterschied zwischen operiertem und nicht operiertem Auge. 3,5 bis 5 Wochen nach der Operation liegt der Augennendruck auf dem operierten Auge dann sogar geringgradig höher als auf dem Kontrollauge. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nach dem erfolgten physiologischem Wundverschluss die Adaptation an die normalen physiologischen Gegebenheiten noch etwas Zeit benötigt. Histologisch ist bei diesen Präparaten die OP-Stelle nur durch die nicht resorbierten Nylonfäden zu identifizieren. Auf Zellebene lassen sich keine Unterschiede zu nicht operiertem Gewebe feststellen. Eventuell kann man bei einigen Präparaten eine Neubildung von Bindegewebe im Bereich der OP-Stelle erkennen.

5 Wochen postoperativ wird eine signifikante Erniedrigung des Augennendrucks am operierten Auge in der Tet-15-Gy, verglichen mit der Tet, festgestellt. Es ist anzunehmen, dass dieses Ergebnis durch eine Wundheilungsmodulation aufgrund des radioaktiven Implantats zustande kommt. Da bis zu diesem Zeitpunkt keine komplette Wundheilung stattgefunden hat, ist der durch die Trabekulektomie geschaffene „Abfluss“ offen geblieben und folglich der Augennendruck auf diesem Auge erniedrigt. Die Messergebnisse liegen im Zeitraum von 3 Wochen bis 5 Wochen recht stabil, auf einheitlichem Niveau. Histologisch ist zum 5-Wochenzeitpunkt eine deutlich erniedrigte Anzahl von entzündungsbedingten Zellen bei noch bestehender intakter Operationstelle in der Tet-15-Gy zu sehen. Auch CONSTABLE et al. (1998) stellen in ihrer Studie mit Beta-Bestrahlung eine Proliferationshemmung der Tenon-Fibroblasten und eine Dämpfung der Wundheilungskaskade fest. Nach 3 Wochen sieht man die OP-Stelle als einheitlichen Hohlraum mit stark verminderter Zellzahl, vor allem im direkten Vergleich zur Tet-imp, die sehr viele Zellen beinhaltet. Hieraus lässt sich eindeutig die Schlussfolgerung ziehen, dass die Entzündungsreaktion durch die Radioaktivität verringert ist.

RUBIN et al. (1998) vermutet dass eine Entzündungsreaktion und nachfolgende Proliferation, durch die Strahlenschäden der lokalen Makrophagen und deren Signalketten, unterdrückt wird.

Die Tet-imp ist differenzierter zu betrachten. Zum 3-Wochenzeitpunkt sind die Ergebnisse der Tet und der Tet-imp in etwa gleich. Anzunehmen ist, dass dieses ähnliche Niveau in der Tet-imp durch folgende Gegebenheiten erreicht wird: Zum einen besteht durch das Implantat eine Fremdkörperwirkung (REYNOLDS et al. 2001), die den Abfluss an der Operationsstelle offen hält, zum anderen wird der Abfluss durch das noch vollständig bestehende Implantat,

DISKUSSION

welches wie eine mechanische Abflussperre wirkt, beträchtlich vermindert. Vermutlich legt sich das Implantat wie eine Folie über das Abflussloch und kann durch Ansaugung zu einem zeitlich bedingten Verschluss des Abflusses führen. Aufgrund dieser Gegebenheiten denkt man im ersten Moment an einen Widerspruch. Eine Wundheilung kann aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht fortschreiten, da das Implantat als Fremdkörper noch vorhanden ist. Erst wenn eine weitere Resorption des Implantats stattgefunden hat ändern sich diese Gegebenheiten. Histologisch lassen sich zum 3-Wochenzeitpunkt eine noch deutliche Zellbeteiligung und auch viel Implantatmaterial im Operationsgebiet erkennen.

Zum 4-Wochenzeitpunkt liegen die IOD-Messergebnisse noch niedriger wie in der Tet-15-Gy. Eine Erklärung hierfür kann sein, dass das Implantat nun durch die stattfindende Resorption einen vorübergehenden, relativ starken Abfluss ermöglicht, welcher allerdings bis zum 5-Wochenzeitpunkt, durch eine nun beginnende Wundheilung, an den Stellen, wo bereits Implantatresorption stattgefunden hat, schon deutlich vermindert wird.

Nach 5 Wochen liegt die Tet-imp ziemlich genau zwischen den IOD-Ergebnissen der Tet-15-Gy und der Tet. Dies kann dadurch erklärt werden, dass nach 5 Wochen das Implantat zwar fast vollständig resorbiert ist, aber durch die länger anhaltende Entzündungsreaktion, eine Wundheilung noch nicht komplett abgeschlossen ist. Die OP-Stelle ist nach 5 Wochen schon schwieriger zu identifizieren, da meist nur noch ein winziger Hohlraum, oft nur als Spalt auszumachen, in welchem noch vereinzelt Riesenzellen oder geringgradig Implantatmaterial zu finden ist. Der Augeninnendruck am operierten Auge ist bei den meisten Tieren zu diesem Zeitpunkt bereits wie der Augeninnendruck am nicht operierten Auge.

Diese Verlaufsergebnisse sind Vermutungen ohne wissenschaftlichen Beweis, deswegen werden sie, als auch die angefertigte Grafik im Diskussionsteil aufgeführt.

4.2.3 Diskussion der IOD-Endergebnisse nach 3 Wochen

Die Ergebnisse werden entsprechend den Messmethoden einzeln aufgeführt. Bei der Geuder® IOD-Messung liegt eine signifikante Erniedrigung des Augeninnendrucks vor im Vergleich der Tet-3 zu den Gruppen Tet-imp-3, Tet-5-Gy-3 und der Tet-15-Gy-3. Aus diesen 3-Wochenwerten lässt sich schließen, dass auch das Implantat allein die Erniedrigung des Augeninnendrucks verlängern kann, d.h. dass allein durch die Fremdkörperwirkung des

Implantats der durch die Trabekulektomie geschaffene Abfluss länger offen gehalten werden kann.

Bei den Tonopenwerten können keine Signifikanzen errechnet werden. Die Tet-5-Gy-3 hat hier die höchste IOD-Differenz.

Beim TonoVet® liegen zum Messzeitpunkt nur Ergebnisse der Tet-3 und der Tet-imp-3 vor, aus deren Vergleich sich aber keine Signifikanzen ergeben.

Bei diesen beiden letzten Gruppen zeigt sich dass eine weitere Beobachtungszeit notwendig ist, um zu sehen ob eine Erniedrigung des IOD durch das unbestrahlte Implantat auch nach einem längeren Beobachtungszeitraum noch gegeben ist oder ob allein die Fremdkörperwirkung des Implantats bis zu seiner vollständigen Resorption ausschlaggebend ist für den bisher bestehenden Erfolg ist.

4.2.4 Diskussion der IOD-Endergebnisse nach 5 Wochen

Die Ergebnisse der Geuder® Messungen nach 5 Wochen zeigen eine signifikante Erniedrigung des Augeninnendrucks im Vergleich der Tet-15-Gy-5 zur Tet-5 und der Tet-imp-5, d.h. durch das radioaktive Implantat mit 15 Gy kann der Abfluss des Kammerwassers länger aufrecht erhalten werden. Hier lässt sich nun, im Vergleich zu dem 3 Wochen Endergebnis, deutlich erkennen dass das nicht-radioaktive Implantat nach 5 Wochen keinen Abfluss mehr gewährleisten kann, d.h. der Erfolg nach 3 Wochen beruht allein auf der Fremdkörperwirkung. Der Einsatz eines radioaktiven Implantats mit 15 Gy kann den Erfolg einer Trabekulektomie deutlich verlängern. Für den Einsatz in der Humanmedizin müssen klinische Studien folgen, um konkrete Aussagen über die Wirksamkeit eines radioaktiven Implantats in diesem Bereich zu machen.

Auch in der Tonopen XL® Untersuchung zeigt sich nach 5 Wochen eine signifikante Erniedrigung des Augeninnendrucks beim Vergleich der Tet-15-Gy-5 zur Tet-5. Trotz der großen Streuweite der Tonopen XL®-Messungen bestätigen sich auch hier die Ergebnisse, dass ein radioaktives Implantat den Augeninnendruck am operierten Auge signifikant erniedrigt. Zwischen der Tet-5 und der Tet-imp-5 ist keine Signifikanz gegeben. Zu erkennen ist allerdings dass das bei der Tet-imp-5 noch eine höhere Druckdifferenz als bei der Tet-5 besteht. Man kann hier vermuten, dass der Wundheilungsverlauf nach der Resorption des Implantats noch nicht komplett abgeschlossen ist.

Bei der TonoVet® Untersuchung liegen nur Messergebnisse über die Tet-5 und die Tet-imp-5 vor. Signifikanzen sind nicht gegeben.

Der Augeninnendruck erniedrigende Effekt des radioaktiven Implantats ist 5 Wochen post operativ nur noch in dieser Gruppe mit signifikantem Ergebnis gegeben. Kann das, im Tierversuch erzielten Ergebnis nun auch durch weitere Studien in der Humanmedizin bestätigt werden, wäre eine neue verbesserte Operationsmethode der Trabekulektomie gefunden, um auf längere Zeit den Augeninnendruck am Glaukom erkrankten Auge zu senken und somit einer fortschreitenden Verschlechterung des Sehvermögens entgegenzuwirken.

4.2.5 Diskussion der Ergebnisse der Histologie und der Zellauswertung

Der Erfolg der Tet bei den Gruppen mit radioaktivem Implantat ist in der vorliegenden Arbeit mehrfach bestätigt. Zum einen durch den immer noch erniedrigten IOD am operierten Auge, aber auch histologisch ist ein immer noch vorhandener „Abfluss“ sichtbar, solange der IOD am operierten Auge noch erniedrigt ist. Dies spricht eindeutig für die Wirkung der radioaktiven Implantate, da dieser Effekt bei den Implantaten ohne Radioaktivität nicht zu beobachten ist. ERKILIÇ et al. beschreibt 2004 die Wirkung von verschiedenen nicht-radioaktiven Implantaten auf den IOD.

Auch bei fraktionierter Beta-Bestrahlung post-operativ nach einer Tet sind die Erfolge der radioaktiven Gruppen höher als bei den Kontrollgruppen (JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al. 2004, LAI et al. 2003, Rehmann et al. 2002).

In der vorliegenden Arbeit ist bei allen Kaninchen, mit radioaktiven Implantaten, auch der IOD am operierten Auge, zum letzten Messzeitpunkt erniedrigt. Dies spricht eindeutig für eine länger drucksenkende Wirkung der radioaktiven Implantate. Um abzuklären, wie lange diese drucksenkende Wirkung anhält, müssen weitere Studien folgen.

Der Nachweis, von nur geringfügig eingewanderten Entzündungszellen an der OP-Stelle in Operationen mit radioaktiver Bestrahlung, wird durch mehrere Studien in der Literatur bestätigt. Der Erfolg, der hier verwendeten radioaktiven Implantate, die bisher zum ersten Mal in dieser Form zur Anwendung kommen, bestätigt die bisher vorliegenden Ergebnisse anderer Forschungsarbeiten: die Einwanderung von Entzündungszellen, wie Plasmazellen, Makrophagen und Heterophile ins OP-Gebiet wird durch Beta-Strahlung vermindert (KIRWAN et al. 2003, CONSTABLE et al. 1998, RUBIN et al. 1998). Warum dies in der vorliegenden Arbeit nur für die Plasmazellen, Makrophagen und Heterophilen zutrifft, und nicht auf die Lymphozyten, darüber kann nur spekuliert werden. Um darüber genauere Aussagen machen zu können, müssen weitere Studien folgen. Nur so kann abgeklärt werden ob das hier vorliegende Ergebnis durch Zufall zustande kommt.

4.2.6 Diskussion der Ergebnisse der Korrelation IOD – Zellauswertung

Zur Veranschaulichung werden hier die Grafiken, die für den Versuch einer Korrelation des Augeninnendrucks mit der Zellanzahl erstellt wurden bildlich dargestellt. Ausgewählt werden hier die Grafiken Plasmazellen-Tonopen XL und Makrophagen-Tonopen XL, da hierfür noch am meisten Werte vorhanden sind.

In der ersten Grafik (Tonopen XL- Plasmazellen) kann man erkennen dass, in der Tet-imp-3 die Anzahl der Plasmazellen im Vergleich zu den anderen Gruppen sehr hoch ist, aber die IOD-Differenzwerte sind über die gesamte Skalenweite verteilt, 2 Werte nehmen noch eine positive IOD-Differenz ein. Zum Vergleich dazu sieht man in der Tet-5-Gy-3 durchweg sehr niedrige Werte und eine positive IOD-Differenz.

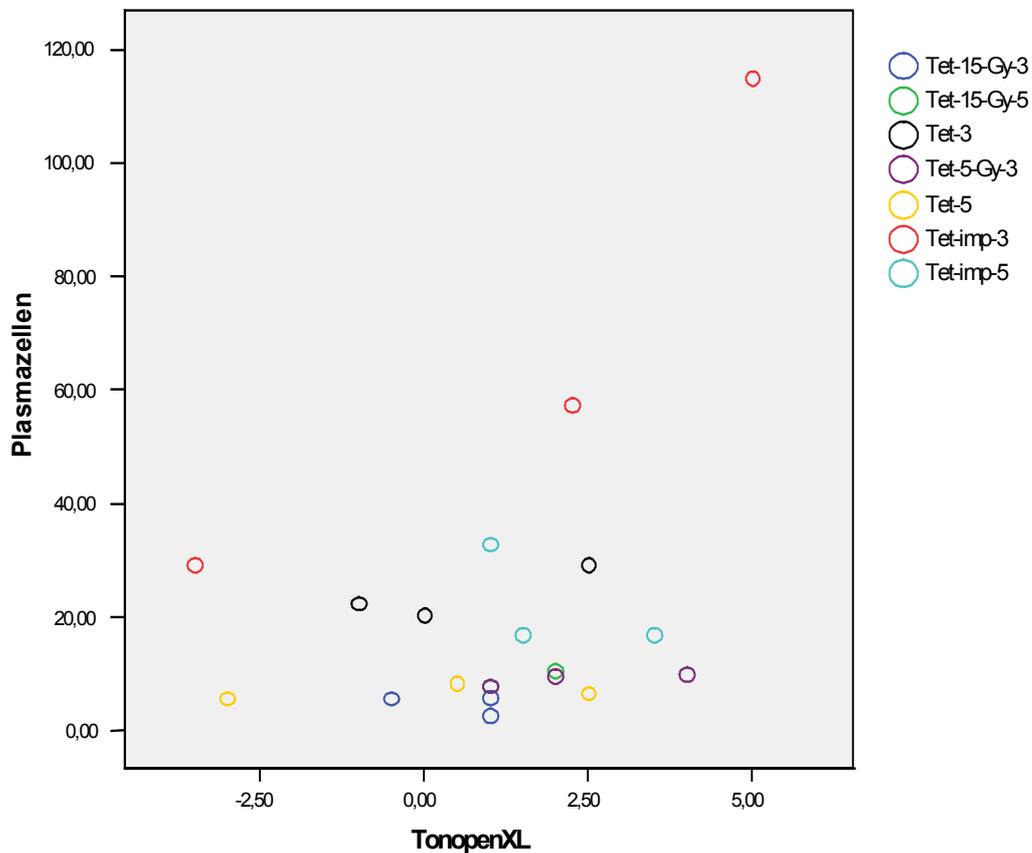


Abbildung 47: Darstellung der IOD-Differenzwerte (Tonopen XL) zur Anzahl der Plasmazellen

DISKUSSION

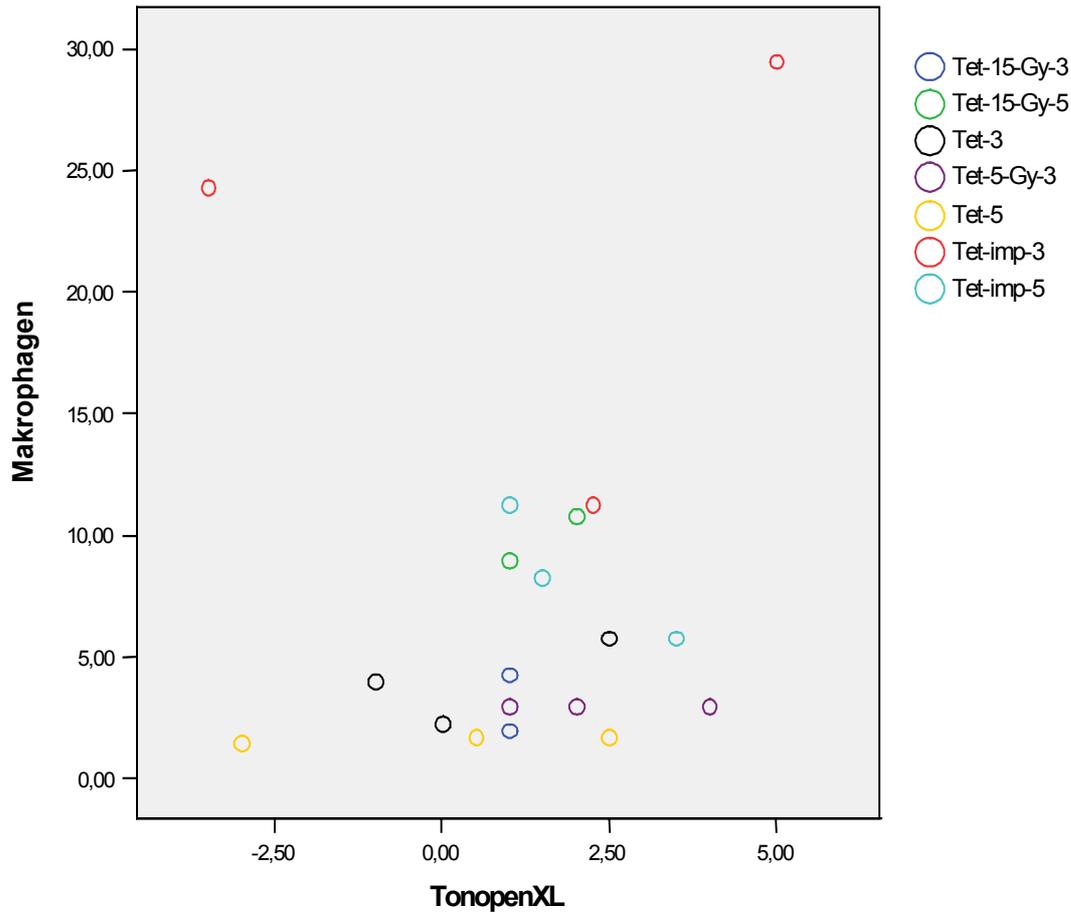


Abbildung 48: Darstellung der IOD-Differenzwerte (TonopenXL) zur Anzahl der Makrophagen

Auch in der Grafik (Tonopen XL-Makrophagen) lässt sich wiederum erkennen, dass die höchsten Zellanzahlen in der Tet-imp-3 zu sehen sind. Beim IOD bleibt das ganze wieder nicht beurteilbar, da Werte in der gesamten Skalenbreite verteilt sind. In der Tet-5-Gy-3 Wochen finden sich wieder sehr niedrige Zellzahlen mit einer positiven IOD-Differenz, d.h. der IOD am operierten Auge ist noch erniedrigt. Durchweg niedrige Zellzahlen finden sich aber auch in der Tet-5. Für die IOD-Differenz dagegen lässt sich keine Tendenz erkennen.

Als Ansatz mag dieser Versuch ganz interessant erscheinen, um sehen zu können wie in den verschiedenen Gruppen Zellzahlen und IOD-Differenz zusammenhängen. Eine Bewertung kann aufgrund der viel zu geringen Tierzahlen jedoch nicht vorgenommen werden, da, wie auch schon im Ergebnissteil erwähnt wird, bei nur 3 untersuchten Tieren pro Gruppe eine zufällige Tendenz entstehen würde, die aber nicht aussagekräftig ist.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine Studien, in denen in der filtrierenden Glaukomchirurgie ein radioaktives, selbstauflösendes Implantat eingesetzt wird. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Augeninnendruck in der Tet-15-Gy signifikant niedriger ist als in der Tet und der Tet-imp. Neue Erkenntnisse konnten außerdem über die Verträglichkeit des eingesetzten Implantatmaterials gewonnen werden. Bei den behandelten Tieren gibt es weder in der Implantatgruppe, noch in den radioaktiven Gruppen Komplikationen. Auch kann man erkennen, dass 3 Wochen post OP noch keine vollständige Resorption des Implantats stattgefunden hat, wohl aber zum größten Teil 5 Wochen nach der Operation.

In weiteren Forschungsarbeiten wäre es interessant zu sehen, wie sich die verschiedenen Gruppen über einen längeren Zeitraum zueinander verhalten. Insbesondere die Implantatgruppe im Vergleich zur Trabekulektomiegruppe. So würde man erkennen, inwieweit ein Plazeboeinsatz des Implantatmaterials Auswirkungen auf den Augeninnendruck hat, und wie lange seine Erniedrigung im Vergleich zu den radioaktiven Gruppen andauern würde. Bei den radioaktiven Gruppen könnte man zudem erkennen, wie lang der IOD erniedrigt bleibt.

Eine weitere interessante Alternative wäre der klinische Einsatz am glaukomatösen Hund und beim Pferd. Vielen Besitzern würde diese Therapiemöglichkeit sehr entgegenkommen, da bei der Langzeitbehandlung mit Augentropfen die Compliance oft nicht sehr hoch ist. Die tierischen Patienten sind nicht immer kooperativ bei den täglichen Behandlungen. Immer wiederkehrende operative Behandlungen werden wegen der hohen Kosten zumeist abgelehnt. Ein Implantat hätte den Vorteil, dass z.B. der Pferdebesitzer nicht mindestens 1mal am Tag zu seinem Pferd fahren muss, um drucksenkende Augentropfen zu applizieren. Außerdem wirkt ein radioaktives Implantat auch dann noch, wenn bei den Augentropfen die Wirkung im Laufe der Zeit nachlässt. Auch für den Hundebesitzer ist die Therapie mit dem radioaktiven Implantat von Vorteil, wenn der Hund unkooperativ beim Verabreichen der Augentropfen ist, was leider sehr oft der Fall ist und zum Teil ist es dem Besitzer oft selbst lästig immer an die Augentropfen zu denken, was dazu führt, dass sie oft vergessen werden und folglich die Erkrankung weiter, bis zur Erblindung fortschreitet.

Die Operation der Trabekulektomie ist für einen erfahrenen Operateur nicht weiter aufwendig und die Dauer des Eingriffs beträgt maximal eine halbe Stunde. Es ist keine Folgeoperation notwendig, da das Implantat resorbierbar ist.

In der Humanmedizin ist die Operation bereits am, nur lokal betäubten Patienten durchführbar und so würde auch für diese Patienten die unangenehme Applikation der Augentropfen wegfallen. In Zukunft sollte in einer klinischen Studie festgestellt werden, wie lange denn ein

DISKUSSION

radioaktives Implantat beim Menschen einen Augeninnendruck senkenden Effekt hat, im Vergleich zum nicht radioaktiven Implantat.

Da es bis zum heutigen Zeitpunkt, bei der Behandlung des Glaukom noch keine auf Dauer erfolgsversprechende Methode gibt, ist eine weitere Forschung auf diesem Gebiet unbedingt zu befürworten. Nicht nur für den Bereich der Humanmedizin, sondern vor allem auch für den Bereich der Tiermedizin wäre dies von unschätzbarem Vorteil. Oft erblinden Tiere aufgrund der mangelnden Compliance der Besitzer bei der Applikation der drucksenkenden Augentropfen oder eine weitere Operation kann aus Kostengründen nicht mehr durchgeführt werden. Halten die radioaktiven Implantate ihr Versprechen in einer klinisch durchgeführten Studie, so gehören die oben genannten Probleme bald der Vergangenheit an.

5 ZUSAMMENFASSUNG

BEURTEILUNG DES EINSATZES EINES RADIOAKTIVEN, RESORBIERBAREN IMPLANTATS IN DER FILTRIERENDEN GLAUKOMCHIRURGIE ANHAND VERSCHIEDENER AUGENINNENDRUCKMESSMETHODEN UND DER HISTOLOGIE. - EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AM KANINCHEN -

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkung eines Phosphor-32-haltigen, resorbierbaren Implantats, auf die Wundheilungsverzögerung in der filtrierenden Glaukomchirurgie. Das Implantat besteht aus einem resorbierbarem Laktid/Glykolid-Copolymer (PLGA) und ist gut gewebeverträglich.

Als Tiermodell für die Trabekulektomie werden 50 weiße Neuseeländerkaninchen, mit Gewichten zwischen 3 und 3,5 kg, eingesetzt. 29 Tiere werden über 3 Wochen beobachtet, 21 über 5 Wochen. Die Einteilung erfolgt in eine Trabekulektomiegruppe, eine Trabekulektomiegruppe mit Implantat, eine Trabekulektomiegruppe mit 5 Gray Implantat und eine Trabekulektomiegruppe mit 15 Gray Implantat.

Über zwei Wochen postoperativ wird das operierte Auge zweimal täglich mit Atropin Augentropfen und einer Augensalbe (Wirkstoffe: Dexamethason, Neomycinsulfat und Polymyxin-B-Sulfat) behandelt. Der Augeninnendruck wird alle 3 Tage mit dem Tonopen XL® und im späteren Verlauf des Projekts auch dem TonoVet® gemessen. Zur Standardisierung der Messungen an der Augenoberfläche, findet nach 3 und 5 Wochen, am anästhesierten Kaninchen eine zusätzliche Druckmessung durch Kanülierung der Vorderkammer mit dem Geuder®-Tonometer statt. Der TonoVet® liefert für den täglichen Einsatz die vertrauenswürdigeren Ergebnisse als der Tonopen XL®.

Die IOD-Messungen zeigen nach 3 und 5 Wochen bei der 5- und 15-Gy-Gruppe einen signifikant erniedrigten Augeninnendruck am operierten Auge, im Vergleich zur Trabekulektomiegruppe und der Trabekulektomiegruppe mit Implantat. Auch histologisch gesehen, finden sich bei den Gruppen mit radioaktivem Implantat wesentlich weniger eingewanderte Entzündungszellen, als bei den Vergleichsgruppen, bei welchen eine granulomatöse Entzündung beobachtet werden kann.

Abschließend kann festgehalten werden, dass ein Phosphor-32-haltiges Implantat die Wundheilung einer Trabekulektomie verlangsamt und den künstlich geschaffenen Kammerwasserabfluss länger als in der Vergleichsoperation offen hält.

Nach den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie stehen einer klinischen Studie zum Einsatz eines radioaktiven Implantats in der Humanmedizin keine Hindernisse mehr im Weg.

6 SUMMARY

RATING OF THE USE OF A RADIOACTIVE, ABSORBABLE IMPLANT IN THE GLAUKOMA FILTRATION SURGERY BY MEANS OF DIFFERENT INTRAOCULAR PRESSURE MEASUREMENTS AND THE HISTOLOGY - EXPERIMENTAL STUDY IN RABBITS -

The present study investigates the effect of a phosphor-32 irradiated, absorbable implant on the delay of woundhealing in the filtering glaucoma surgery. The implant consists of an absorbable lactide/glycolide copolymer (PLGA) and exhibits good tissue compatibility.

As model of trabeculectomy, 50 New Zealand white rabbits, with a bodyweight ranging between 3 and 3,5 kg, undergo surgery. 29 animals were observed over 3 weeks, 21 animals are observed over a 5 weeks period. The population of 50 rabbits is divided into one group of animals undergoing trabeculectomy, a second group undergoing trabeculectomy in combination with an implant without radioactivity, a third group having a 5 Gy implant inserted after trabeculectomy and a fourth group, using a 15 Gy implant instead.

Up to two weeks postoperatively the operated eye is treated two times daily with atropine drops and an eye ointment (effective substances: dexamethasone, neomicinsulfat and polymyxin-b-sulfat).The intraocular pressure (IOP) measurement is performed every 3 days with the Tonopen XL® and at a later time in the project also with the TonoVet®. For standardizing measurements on the surface of the eye, 3 and 5 weeks postoperatively an IOP measurement with the Geuder® tonometer in the anterior chamber is performed, with the rabbits under general anaesthesia. The TonoVet® shows, for the daily use, more confidential results than the Tonopen XL®.

After 3 and 5 weeks postoperatively, the IOP measurements in the 5 and 15 Gy group reveals significantly lower values in the implanted groups compared to the group with trabeculectomy alone and trabeculectomy with implant without radioactivity. In the histologic evaluations there are fewer inflammation cells in the samples from animals with a radioactive implant. In animals without radioactive implant a granulomatous inflammation can be observed.

In conclusion it can be said, that a phosphor-32 radiated implant delays the wound healing of a trabeculectomy. The radioactive implants investigated in this study demonstrates the capability of keeping the artificially created outflow significantly longer patent compared to a normal trabeculectomy using.

Showing the results of this study there is no remaining problem for doing a clinical study with a radioactive implant in human medicine.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADDICKS, E.M., QUIGLEY, H.A., GREEN, W.R., ROBIN, A.L.

Histologic characteristics of filtering bleb in glaucomatous eyes.

Arch Ophthalmol 1983, 101, 795-798

AKMAN, A., BILEZIKÇI, B., KÜÇÜKERDÖNMEZ, C., DEMIRHAN, B., AYDIN, P.

Suramin modulates wound healing of rabbit conjunctiva after trabeculectomy: Comparison with mitomycin C.

Curr Eye Res 2003, 26, 37-43

ASSMANN, W., SCHUBERT, M., HELD, A., PICHLER, A., CHILL, A., KIERMAIER, S., SCHLÖSSER, K., BUSCH, H., SCHENK, K., STREUFERT, D., LANZL, I.

Biodegradable radioactive implants for glaucoma filtering surgery produced by ion implantation.

Nucl Indr and Meth in Phys Res B, 2007 (im Druck)

AUGENKLINIK KLINIKUM RECHTS DER ISAR

Implantatbild RadBioMat Projekt, 2004

AUGENKLINIK RENDSBURG

Anatomie des Auges 2006, [www. Augenklinik-rd.de/Bilder%20Homepage/auge-anatomie-quer.gif](http://www.Augenklinik-rd.de/Bilder%20Homepage/auge-anatomie-quer.gif)

BAUMGART, D., SAUERWEIN, W., NABER, C., KAISER, C.A., MEUSERS, P., QUAST, U., LANGNER, I., FLÜHS, D., STUSCHKE, M., ERBEL, R.

Strahlentherapie der Herzkranzgefäße: neue Wege zur Behandlung der Restenose nach perkutaner, koronarer Intervention.

Dtsch Ärztebl 2002, 99, 2252-2256

BURK, A., BURK, R.

Kammerwinkel.

In: Burk, A., Burk, R. (Hrsg.), Augenheilkunde

Thieme Verlag, Stuttgart, 1996, 222- 233

CAIRNS, J.E.

Trabeculectomy : preliminary report of a new method.

Am J Ophthalmol 1969, 66, 673-679

CHILL, A.

Quantitative Messungen zum Degradationsverhalten des Polymers PLGA (50:50) nach Gammasterilisation und 32P-Implantation.

Diplomarbeit, FH Jena, 2005

CONSTABLE, P.H., CROWSTON, J.G., OCCLESTON, N.L., CORDEIRO, M.F., KHAW, P.T.

Long term growth arrest of human tenon's fibroblast following single application of β radiation.

Br J Ophthalmol 1998, 82, 448-452

LITERATURVERZEICHNIS

DEKKING, H.M., COSTER, H.D.

Dynamic tonometry.

Ophthalmologica 1967,154, 59-74

DIESTELHORST, M., KHALILI, M.A., KRIEGLSTEIN, G.K.

Trabeculectomy : a retrospective follow-up of 700 eyes.

Int Ophthalmol 1998, 22, 211-220

ERHARDT, W.

Anästhesie beim Tier. In: Kronberger, L. (Hrsg.). Experimentelle Chirurgie.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1992, 53-76

ERHARDT, W., HENKE, J., HABERSTROH, J.

Anticholinergika. In: Erhardt, W., Henke, J., Haberstroh, J. Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer, Stuttgart, 2004, 113

ERKILIÇ, K., ÖZKIRIŞ, A., EVEREKLIOĞLU, C., KONTAŞ, O., GÜLER, K., DOĞAN, H.

Deep sclerotomy with various implants: an experimental and histopathologic study in a rabbit model.

Ophthalmology 2004, 218, 264-269

FLAMMER, J.

Therapie. In: Flammer, J (Hrsg.), Glaukom, Ein Handbuch für Betroffene, Eine Einführung für Interessierte, Ein Nachschlagewerk für Eilige.

Verlag Hans Huber, Bern, 2. Auflage 2001,143-201

FONTANA, H., NOURI-MAHDAVI, K., CAPRIOLI, J.

Trabeculectomy with mitomycin c in pseudophakic patients with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure

Am J Ophthalmol, 2006,141, 652-659

FREEDMANN, J., GUPTA, M., BUNKE, A.

Endophthalmitis after trabeculectomy.

Arch Ophthalmol 1978, 96, 1017-1018

GEUDER AG

Geuder®, Handbuch und Bedienungsanleitung, Intraokulares Druckmessgerät, Mod. Düsseldorf

Geuder AG, Heidelberg, 2003, 1-8

GOLDBLUM, D., KONTIOLA, A.I., MITTAG, T., CHEN, B., DANIAS, J.

Non-invasive determination of intraocular pressure in the rat eye. Comparison of an electronic tonometer (TonoPen), and a rebound (impact probe) tonometer.

Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2002, 240, 942-946

GOLDMANN, H., SCHMIDT, T.H.

Über Applanations-tonometrie.

Ophthalmologica 1957,134, 221-242

LITERATURVERZEICHNIS

GRAEFE, V.A.

Vorläufige Notiz über das Wesen des Glaukoma.

Albr. v. Graefes Arch. Ophthalmol., 1854, 371-382

GRISANTI, S., SZURMAN, P., WARGA, M., KACZMAREK, R., ZIEMSEN, F., TATAR, O., BARTZ-SCHMIDT, K., U.

Decorin modulates wound healing in experimental glaucoma filtration surgery: a pilot study

Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 191-196

HARCOURT-BROWN, F.

Anaesthesia and analgesia. In: Harcourt-Brown, F., Textbook of rabbit medicine

Butterworth, Heinemann, Oxford, 2002, 131-133

HEHRLEIN, C.

Radioaktive Drahtgitter gegen den Herzinfarkt.

Pressestelle der Universität Heidelberg, www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa3_96/hehrlein.html

HEHRLEIN, C.

Radioisotope stents for the prevention of restenosis: what did we learn from pre-clinical studies?

Int J Cardiovasc Interventions 1998, 1, 77-80

HEHRLEIN, C.

Kardiovaskuläre Strahlentherapie: ein multidisziplinäres Lehrbuch.

Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2000, 1-57

HEHRLEIN, C.

Radioaktive Stents-Problematik und Lösungsmöglichkeiten.

Herz 2002, 27, 17-22

HENKE, J., LENDL, C.

Basisregime zur Anästhesie beim Risikopatienten. In: Erhardt, W., Henke, J., Lendl, C., Narkosenotfälle.

Enke Verlag, Stuttgart, 2002, 31-66

HITCHINGS, R.A., GRIERSON, I.

Clinico-pathological correlation in eyes with failed fistulizing surgery.

Trans Ophthalmol Soc. UK. 1983, 103, 84-88

JOUSSEN, A.M., HUPPERTZ, B., KOCH, H.R., KERNERT, N., CAMPHAUSEN, K., SCHLÖSSER, K., FOERSTER, A.M.H., KRUSE, F.E., LAPPAS, A., KIRCHHOF, B.

Low-dose-rate ionizing irradiation for inhibition of secondary cataract formation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001, 49, 817-825

JÜRGENLIEMK-SCHULZ, I.M., HARTMANN, L.J.C., ROESINK, J.M., TERSTEEG, R.J.H.A., TWEEL VAN DER, I., KAL, H.B., MOURITS, M.P., WYRDEMAN, H.K.

Prevention of pterygium recurrence by postoperative radiotherapy: a prospective randomised clinical double-blind trial.

32. Kolloquium Radioonkologie/ Strahlentherapie, Essen 30.-31. Januar 2004

LITERATURVERZEICHNIS

KANSKI, J.J.

Prinzip der chirurgischen Trabekulektomie. In: Kanski, J.J., Clinical Ophthalmology. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, 1994, 280

KANSKI, J.J.

Glaukome. In: Kanski, J.J., Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1996, 226 -275

KIM,T.,TCHAH,H.,CHO,E.H., KOOK, M.S.

Evaluation for safety of cultured corneal fibroblasts with cotreatment of alcohol and mitomycin C.

Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 86 - 92

KIRWAN, J.F.,CONSTABLE, P.H., MURDOCH, I.E., KHAW, P.T.

Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review.

Eye 2003, 17, 207-215

KITAZAWA, Y., KAWASE, K., MATSUSHITA, H., MINOBE, M.

Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil.

Arch Ophthalmol 1991, 109, 1693-1698

KONTIOLA, A.I.

A new electromechanical method for measuring intraocular pressure.

Doc Ophthalmol 1997, 93, 265-276

KONTIOLA, A.I.

A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure.

Acta Ophthalmol Scand 2000, 78, 142-145

KONTIOLA, A.I., GOLDBLUM, D., MITTAG, T., DANIAS, J.

The induction/ impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat.

Exp Eye Res 2001, 73, 781-785

KONTIOLA, A., PUSKA, P.

Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004,242,3-7

KRIEGER, H.

Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes.

Teubner Verlag, Wiesbaden, 2004, 82-543

LAI, J.S.M., POON, A.S.Y., THAM, C.C.Y., LAM, D.S.C.

Trabeculectomy with β Radiation: long-term follow-up.

Ophthalmology 2003, 110, 1822-1826

LAMA, P.J., FECHTNER, R.D.

Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. In: Zarbin, M., Chu, D. (Hrsg.) Diagnostic and surgical techniques.

Surv Ophthalmol 2003, 48, 314 -346

LANG, G.K.

Glaukom. In: Lang, G.K. (Hrsg.), Augenheilkunde.
Thieme Verlag, Stuttgart, 3.Auflage 2004, 251 -298

LEDERER, C.M., SHIRLEY, V.S.

Table of Isotops.
JohnWiley & Sons Inc., New York, 7. Auflage 1978, 63-64

LEIVA, M., NARANJO, C., PEÑA, M.T.

Comparison of the rebound tonometer (ICare®) to the applanation tonometer (Tonopen XL®) in normotensive dogs.
Vet Ophthalmol 2006, 9, 17-21

LESKE, M.C.

The epidemiology of open-angle glaucoma: A review.
Am J Epidemiol, 1983, 118, 166-191

LEYDHECKER, W.

Der Glaukombegriff. In: Leydecker, W. (Hrsg.), Die Glaukome in der Praxis, ein Leitfad. Springer Verlag, Heidelberg, 5.Auflage 1991, 1-6

MARTIN, C.L.

Anamnese und Ophthalmologische Untersuchung. In: Martin, C. L. (Hrsg.), Augenkrankheiten bei Hund und Katze.
M. & H. Schaper Verlag, Hannover, 1994, 1-28

MARTIN, C.L.

Glaukom. In: Martin, C. L. (Hrsg.), Augenkrankheiten bei Hund und Katze.
M. & H. Schaper Verlag, Hannover, 1994, 269-302

MARTINEZ-DE-LA-CASA, J.M., GARCIA-FEIJOO, J., CASTILLO, A., GARCIA-SANCHEZ, J.

Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46, 4578-4580

MEYER, C.H.

Anatomie und Physiologie des Auges. In: Tischendorf, F.W. (Hrsg.), Auge und Innere Medizin: Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen.
Schattauer Verlag, Stuttgart, 2004, 1-12

MIETZ, H., ARNOLD, G., KIRCHHOF, B., DIESTELHORST, M., KRIEGLSTEIN, G.K.

Histopatology of episcleral fibrosis after trabeculectomy with and without mitomycin C.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996, 234, 364-368

NISHIDA, S., UCHIDA, H., TAKEUCHI, M., SUI, G.Q., MIZUTANI, S., IWAKI, M.

Scanning electron microscope study of the rabbit anterior chamber angle.
Med Mol Morphol, 2005, 38, 54-62

LITERATURVERZEICHNIS

OBBINK, J.

Onderzoek naar het verband tusschen inwendigen oogdruk en allistische reacties.
Thesis, Utrecht, The Netherlands 1931

RADBIOMAT

Radioaktive Implantate: Neue Herstellungsverfahren und Einsatzmöglichkeiten, RadBioMat,
bei der bayerischen Forschungstiftung AZ 503/02
2. Zwischenbericht 2005

REHMAN, S.U., AMOAKU, W.M.K., DORAN, R.M.L., MENAGE, M.J., MORELL, A.J.

Randomized controlled clinical trial of beta irradiation as an adjunct to trabeculectomy in
open-angle glaucoma.

Ophthalmology 2002, 109, 302-306

REYNOLDS, A. C., SKUTA, G. L., MONLUX, R., JOHNSON, J.

Management of blebitis by members of the american glaucoma society: a survey.

J Glaucoma 2001, 340

RIEDE, U.N.

Hautwundheilung. In: Riede, U.N., Schaefer, H.E. (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pathologie.

Thieme Verlag, Stuttgart, 1993, 336

ROBIN, A. L., POLLACK, I.P.

Q-switched-Neodymium:Yag-Laser-Iridotomie. In: Koch, D.D., Spaeth, G.L.(Hrsg.),
Atlas der ophthalmologischen Operationen, Band II.

Thieme Verlag, Stuttgart, 1988, 96 -98

RUBIN, P., WILLIAMS, J.P., RIGGS, P.N., BARTOS, S., SARAC, T., POMERANZ, R.,
CASTANO, J., SCHELL, M., GRENN, R.G.

Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 40, 929-941

RUBINFELD, R.S., PFISTER, R.R., STEIN, R.M., FOSTER, C.S., MARTIN, N.F.,
STOLERU, S., TALLERY, A.R., SPEAKER, M.G.

Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery.

Ophthalmology 1992, 99, 1647-1654

SACHSENWEGER, M.

Vorderkammer und Glaukom. In: Sachsenweger, M. (Hrsg.), Augenheilkunde.

Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1994, 254-282

SCHUBERT, M.

Radioaktive Implantate für medizinische Anwendungen.

Dissertation, LMU München, 2007

SHIELDS, M.B., RITCH R., KRUPIN, T.

Classification of glaucomas. In: Ritch, R., Shields, M.P., Krupin, T.(Hrsg.), The glaucomas
vol II.

Mosby Verlag, St.Louis, 1996, 717-725

LITERATURVERZEICHNIS

SOURDILLE, P., SANTIAGO, P.Y., VILLAIN, F., YAMAMICHI, M., TAHI, H., PAREL, J.M., DUCOURNAU, Y.

Reticulated hyaluronic acid implant in nonperforating trabecular surgery.
J Cataract Refract Surg 1999, 25, 332-339

STOLZ, W.

Radioaktivität, Grundlagenmessung, Anwendungen.
Teubner Verlag, Wiesbaden, 5.Auflage 2005, 33-39, 80-81

STRIEBEL, H.W.

Nebenwirkungen von Ophthalmika. In: Striebel, H.W. Die Anästhesie, Grundlagen und Praxis
Schattauer, Stuttgart, 2003, 1027

SUGAR, H.S.

Experimental trabeculectomy in glaucoma.
Am J Ophthalmol 1961, 52, 623-627

TECHNOMED

Bedienungsanleitung zum Tonopen.
Firma Technomed GmbH, Baesweiler, 1993

THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP.

Fluorouracil filtering surgery study one-year follow-up.
Am J Ophthalmol 1989, 108, 625-635

THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP.

Three-year follow-up of the flurouracil filtering surgery study.
Am J Ophthalmol 1993, 115, 82-92

THE FLUOROURACIL FILTERING SURGERY STUDY GROUP.

Five-year follow-up of the flurouracil filtering surgery study.
Am J Ophthalmol 1996, 121, 349-366

TROTT, K.R., KAMPRAD, F.

Review article: radiobiological mechanisms of anti- inflammatory radiotherapy.
Radiother and Oncol 1999, 51, 197-203

WANG, W.H., MILLAR, J.C., PANG, I.H., WAX, M.B., CLARK, A.F.

Noninvasive measurement of rodent intraocular pressure with a rebound tonometer.
Ivest Ophthalmol Vis Sci. 2005, 46, 4617-4621

WEBER, B.

Einsatz von radioaktivbestrahlten Stents in der Nasennebenhöhlenchirurgie.
Dissertation, LMU München (in Vorbereitung).

WHITACRE, M.M., STEIN, R.A., HASSANEIN, K.,

The effect of corneal thickness on applanation tonometry.
Am J Ophthalmol 1993, 115, 592-596

LITERATURVERZEICHNIS

WOLNER, B., LIEBMANN, J.M., SASSANI, J.M., RITCH, R., SPEAKER, M., MARMOR, M.

Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil.
Ophthalmology 1991, 98, 1053-1060

YAMAMOTO, T., VARANI, J., SOONG, H.K., LICHTER, P.R.

Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts.
Ophthalmology 1990, 97, 1204-1210

ZAMBOGLU, N., LUKAS, P., KOLOTAS, C.

Brachytherapie: Strahlenquellen und Methoden.

In: Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), Radioonkologie, Grundlagen.

W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 35-41

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Gruppeneinteilung.....	23
Tabelle 2: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Geuder®-Tonometer nach 3 Wochen	36
Tabelle 3: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Tonopen XL® nach 3 Wochen	37
Tabelle 4: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem TonoVet® nach 3 Wochen.....	38
Tabelle 5: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Geuder®-Tonometer nach 5 Wochen	39
Tabelle 6: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem Tonopen XL® nach 5 Wochen	40
Tabelle 7: Differenz-IOD-Mittelwerte mit dem TonoVet® nach 5 Wochen.....	41
Tabelle 8: Vergleich der TonoVet® und Tonopen XL® Messungen.....	42
Tabelle 9: Korrelationen zwischen den Messgeräten.....	44
Tabelle 10: TonoVet®, Tonopen XL®- und Geuder®-Messungen im Vergleich	49
Tabelle 11: Korrelationen rechtes Auge und Messgeräte	50
Tabelle 12: Korrelationen linkes Auge und Messgeräte	52
Tabelle 13: Vergleich der verschiedenen Zellen in allen Gruppen.....	64

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anatomie des Auges (AUGENKLINIK RENDSBURG 2006)..... 3

Abbildung 2: Alternative Abflusswege des Kammerwassers aus dem Kammerwinkel; aus dem Plexus venosus sclerae wird das Kammerwasser in 1) die Vv. ciliares anteriores, 2) die Vv. vorticosae oder 3) den uveoskleralen Weg abgeführt (MARTIN 1994). 4

Abbildung 3: Messprinzip des TonoVet® (KONTIOLA 1997)..... 6

Abbildung 4: Applanationsfläche des Tonopen® als Schemazeichnung (vergrößert). 7

Abbildung 5: Prinzip der chirurgischen Trabekulektomie (KANSKI 1994); linkes Bild: a-c: Bindehautoeffnung, d-f: Präparation eines Skleradeckels; rechtes Bild: a-b: Trabekulektomie, c-d: Iridektomie, e-f: lagenweiser Wundverschluss 13

Abbildung 6: Die Dosisverteilung, aufsummiert über 7 Tage, der Augenbestrahlung für ein Implantat mit der Aktivität 30 kBq (RADBIOMAT 2005)..... 17

Abbildung 7: Schemazeichnung des Implantateinsatzes am Auge (AUGENKLINIK KLINIKUM RECHTS DER ISAR 2004). 20

Abbildung 8: Implantatmaterial in seinen Aufbewahrungskästchen (3 x 3 cm) kurz vor dem OP Einsatz 25

Abbildung 9: Linkes Bild: Positionierung des Zügelfadens in der Kornea. Rechtes Bild: Parazentese an der Kornea-Sklera Grenze..... 28

Abbildung 10: Linkes Bild: Präparation des Flaps. Rechtes Bild: Trabekulektomie 28

Abbildung 11: Linkes Bild: Einlegen des Implantats an die Trabekulektomiestelle. Rechtes Bild: Befestigtes Implantat 29

Abbildung 12: Mit Nylon-Einzelknopfnähten verschlossene Sklerastelle 29

Abbildung 13: Spülung der Vorderkammer mit Natrium-Hyaluronat-Lösung 30

Abbildung 14: Bildung eines postoperativen Filterkissens..... 31

Abbildung 15: Augeninnendruckmessung mit dem Tonopen XL® beim Kaninchen..... 32

Abbildung 16: Augeninnendruckmessung mit dem TonoVet® beim Kaninchen 32

Abbildung 17: Linkes Bild und Mitte: Geuder® Druckmessgerät. Rechtes Bild: Augeninnendruckmessung durch Kanülierung beim Kaninchen..... 33

Abbildung 18: Differenzwerte der Geuder®-IOD-Messungen nach 3 Wochen..... 36

Abbildung 19: Differenzwerte der Tonopen XL®-IOD-Messungen nach 3 Wochen..... 37

Abbildung 20: Differenzwerte der TonoVet®-IOD-Messungen nach 3 Wochen 38

Abbildung 21: Differenzwerte der Geuder®-IOD-Messungen nach 5 Wochen..... 39

Abbildung 22: Differenzwerte der Tonopen XL®-IOD-Messungen nach 5 Wochen..... 40

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 23: Differenzwerte der TonoVet®-IOD-Messungen nach 5 Wochen	41
Abbildung 24: Tonopen XL®- und TonoVet®-Messungen im Fehlerbalkendiagramm als Vergleich in der Trabekulektomiegruppe und der Implantatgruppe über 5 Wochen.....	43
Abbildung 25: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den TonoVet®- und den Geuder®-Messungen (rote Linie= Regressionsgerade) $r = 0,482$; $p = 0,001$	44
Abbildung 26: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den Tonopen XL®- und den Geuder®-Messungen; $r = 0,044$; $p = 0,769$	45
Abbildung 27: Graphische Darstellung der IOD-Absolutwerte im Vergleich zwischen den Tonopen XL®- und den TonoVet®-Messungen (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,245$; $p = 0,001$	45
Abbildung 28: Vergleich Tonopen XL®- und Geuder®-Intraokulardruckmessungen	47
Abbildung 29: Vergleich Tonopen XL®- und TonoVet®-Messungen	48
Abbildung 30: Vergleich von TonoVet®- und Geuder®-Intraokulardruckmessungen.....	48
Abbildung 31: Tonopen XL® und TonoVet® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,110$; $p = 0,169$	50
Abbildung 32: Tonopen XL® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,059$; $p = 0,784$	51
Abbildung 33: TonoVet® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich rechtes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,733$; $p = 0,001$	51
Abbildung 34: Tonopen XL® und TonoVet® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,346$; $p = 0,001$	53
Abbildung 35: Tonopen XL® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = -0,009$; $p = 0,968$	53
Abbildung 36: TonoVet® und Geuder® IOD-Absolut-Werte Vergleich linkes Auge (rote Linie = Regressionsgerade); $r = 0,346$; $p = 0,118$	54
Abbildung 37: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zum nicht radioaktivem Implantat nach 3 Wochen.	55
Abbildung 38: Histologischer Schnitt einer Trabekulektomie nach 3 Wochen.....	56
Abbildung 39: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zum nicht radioaktiven Implantat nach 5 Wochen.	56
Abbildung 40: Histologischer Vergleich des 15 Gy Implantats zur Trabekulektomie nach 5 Wochen.....	57

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 41: Histologischer Vergleich des 15 Gy Schnittes zur Trabekulektomie und zum Implantat nach 5 Wochen	58
Abbildung 42: Vergleich der Lymphozytenzahlen in allen Gruppen	60
Abbildung 43: Vergleich der Plasmazellen in allen Gruppen.....	61
Abbildung 44: Vergleich der Makrophagen in allen Gruppen (rote Tropfen = Ausreißermesswerte).....	62
Abbildung 45: Vergleich der Heterophilen in allen Gruppen	63
Abbildung 46: Differenzwerte der Augeninnendruckmessung mit dem Tonopen XL® nach 1,2,3,4 und 5 Wochen.....	71
Abbildung 47: Darstellung der IOD-Differenzwerte (Tonopen XL) zur Anzahl der Plasmazellen.....	76
Abbildung 48: Darstellung der IOD-Differenzwerte (TonopenXL) zur Anzahl der Makrophagen.....	77

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Gy	Gray
i.v.	intravenös
IOD	Intraokularer Druck
MMC	Mitomycin C
OP	Operation
Tet	Trabekulektomie
Tet-3	Trabekulektomiegruppe über 3 Wochen
Tet-5	Trabekulektomiegruppe über 5 Wochen
Tet-imp	Trabekulektomiegruppe mit unbestrahltem Implantat
Tet-imp-3	Trabekulektomiegruppe mit unbestrahltem Implantat über 3 Wochen
Tet-imp-5	Trabekulektomiegruppe mit unbestrahltem Implantat über 5 Wochen
Tet-5-Gy	Trabekulektomiegruppe mit 5 Gy Implantat
Tet-5-Gy-3	Trabekulektomiegruppe mit 5 Gy Implantat über 3 Wochen
Tet-15-Gy	Trabekulektomiegruppe mit 15 Gy Implantat
Tet-15-Gy-3	Trabekulektomiegruppe mit 15 Gy Implantat über 3 Wochen
Tet-15-Gy-5	Trabekulektomiegruppe mit 15 Gy Implantat über 5 Wochen
5-FU	5-Fluorouracil

11 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes bedanken.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. R. Köstlin danke ich für die Übernahme meiner Doktorarbeit an der Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ebenfalls besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. I. Lanzl für die geduldige Unterstützung, Förderung und Betreuung bei der Durchführung des Projektes.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung der experimentellen und schriftlichen Ausführung der Arbeit und seine ständige und sehr freundliche Hilfsbereitschaft bei allen sich stellenden Fragen.

Großer Dank gilt auch PD Dr. W. Assmann, dem Initiator des Radbiomat Projekts und M. Schubert für die Bereitstellung der Implantate und die geduldige Unterstützung bei allen Fragen.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich der Bayerischen Forschungsförderung, die unser RadBioMat Projekt, und somit meine Doktorarbeit, überhaupt erst ermöglicht hat.

Für die Herstellung des Implantatmaterials und Bereitstellung der Messgeräte danke ich der Fa. *Acri.Tec. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. I. Fromberg für die freundliche Unterstützung.

Einen herzlichen Dank auch an Dr. med. A. Pichler für die tatkräftige Mitarbeit bei der Durchführung des Projekts.

Großer Dank gilt auch Frau Hollweck und Herrn Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, für die geduldige Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei allen meinen Freunden und meiner Familie für die intensive Unterstützung in jeder Hinsicht bedanken.