

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Ernst von Bergmann Klinikum

Dissertation

PHOTOABLATION AN DER SKLERA
MIT DEM 308-nm EXCIMER-LASER ZUR
KONTROLLIERTEN FISTULIERENDEN OP

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Udo Schulz
aus Welper

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

Inhalt	Seite
Abstrakt	3
1. Einleitung:	
1.1. Das Glaukom	
1.1.1. Definition und Epidemiologie	6
1.1.2. Kammerwassersekretion und Abflussverhältnisse	7
1.1.3. Glaukomformen	9
1.1.4. Historische Übersicht der fistulierenden Operationen	11
1.1.5. Medikamentöse Therapie des Glaukoms	13
1.1.6. Laser und Lichtleiter	16
1.1.7. Laserwirkung am Gewebe	22
1.2. Zielsetzung	24
2. Material und Methode	
2.1. Laser und Energiebestimmung	24
2.2. Sklera	25
2.3. Lichtleiter	26
2.4. Bestimmung der Ablationsrate	26
2.5. Temperaturmessung	27
2.6. Versuche mit der Glasfiber	28
2.7. In-vivo Versuch	29
3. Ergebnisse	
3.1. Ablationsraten	30
3.2. Histologische Untersuchungen der Sklera	31
3.3. Bestimmung des Temperaturverhaltens	36
3.4. Histologischer Vergleich Glasfiber versus freie Perforation	37
3.5. Histologische Untersuchung der Versuchstieraugen	41
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung	54
6. Literatur	56
7. Eidesstattliche Versicherung	68
8. Lebenslauf	69

Abstrakt

Einleitung:

Das chronische Glaukom ist eine Erkrankung des Auges, die zur schleichenden Erblindung von schätzungsweise 10 Millionen Menschen jährlich weltweit führt. Ursache ist ein Missverhältnis zwischen der Höhe des Augeninnendruckes und der Durchblutung des Sehnervenkopfes, wodurch spezifische Veränderungen des Sehnerven mit zunehmenden Gesichtsfelddefekten entstehen. Therapeutisches Ziel ist eine Senkung des Augeninnendruckes durch medikamentöse oder chirurgische Verfahren. Dabei gibt es Therapieversager oder mögliche Komplikationen, so dass weiterhin nach leicht einsetzbaren Verfahren mit gutem Effekt gesucht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden experimentelle Untersuchungen zur potentiellen Wirksamkeit der Applikation eines Excimer-Lasers durchgeführt.

Material und Methoden:

Ein 308-nm-Excimer-Laser (Modell EMG102, Fa. Lamda-Physik) wurde hinsichtlich Ablationsverhalten und Temperaturentwicklung in der humanen Sklera untersucht.

Dafür wurden mit 15 verschiedenen Energiedichten ($600-2700 \text{ mJ/cm}^2$) jeweils 5 Behandlungen mit dem Laser bis zur Perforation der Sklera durchgeführt. Die Anzahl der benötigten Pulse wurde dokumentiert.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde bei einer Energiedichte von 1600 mJ/cm^2 die Temperaturentwicklung im Skleragewebe in Abhängigkeit von der Entfernung ($2500-100 \mu\text{m}$ in $300\mu\text{m}$ -Schritten) gemessen.

Außerdem erfolgte eine Testung der Durchführbarkeit im Tierversuch (eine in-vivo-Applikation an einem Kaninchen in Ketanest®-Narkose).

Alle behandelten Sklera-Gewebe der Versuchsreihen wurden histologisch aufgearbeitet und hinsichtlich thermischer Schädigungen ausgewertet.

Ergebnisse:

Es zeigten sich drei Phasen der sogenannten Ablation. Bis zu einer Energiedichte von $600-700 \text{ mJ/cm}^2$ betrug die Zeit bis zur Perforation der Sklera bis zu 110 Sekunden unter einer deutlichen Trocknung des skleralen Gewebes, bei Energiedichten von $800-1100 \text{ mJ/cm}^2$ betrug die Bestrahlungszeit lediglich 11-30 Sekunden, auch hier unter thermischer Destruktion. Ab Energieraten von 1200 mJ/cm^2 stieg die Ablationsrate deutlich an, die Perforationszeit betrug lediglich wenige Sekunden.

Bei Energiedichten unter 1200 mJ/cm^2 betragen die nekrotischen Zonen $150\text{-}200 \mu\text{m}$, bei höheren Energiedichten betragen sie $50\text{-}100 \mu\text{m}$.

Durch den Tierversuch gelang der Nachweis einer prinzipiellen Durchführbarkeit der Operationsmethode, jedoch konnten in den mikroskopischen Schnitten teilweise verbreiterte Schädigungszonen nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Die Versuchsreihen zeigen, dass die grundsätzliche Durchführbarkeit einer fistulierenden Operation ab-interno mit dem 308-nm -Excimer-Laser gegeben ist. Es zeigen sich jedoch thermische Schädigungen, die reaktive Wundreparaturmechanismen erwarten lassen, die in der Sklera zu einer Vernarbung führen und so den Verschluss der Fistel hervorrufen können. Gegebenenfalls könnte eine Dotierung der Sklera mit Sulfonamiden die thermisch geschädigten Areale vermindern, zusätzlich ist der Einsatz von Fibroblasten-hemmender Mittel möglich.

Abstract

Introduction:

Primary glaucoma is a chronic disease causing blindness in approximately 10 millions people worldwide every year. The discrepancy between intraocular pressure (IOP) and perfusion of the optic nerve papilla leads to specific increasing damage of the visual field. Therapeutic target is IOL lowering by application of eyedrops or by glaucoma surgery. Therapeutic failures or complications are possible. Therefore alternative procedures with good effects and uncomplicated applications are still needed.

This experimental study investigates the potential efficacy of an excimer laser applied for glaucoma surgery.

Material and Methods:

Ablation characteristics and temperature expansion of an 308-nm -excimer laser (model EMG102, Lamda-Physik) in human scleral tissue were investigated.

15 different energy densities ($600\text{-}2700 \text{ mJ/cm}^2$), five treatments for each, were applied with the laser to the point of perforation of the scleral tissue. The number of needed pulses was documented.

In another experimental series constant energy density of 1600 mJ/cm^2 was applied in different distances ($2500\text{-}100 \mu\text{m}$ in steps of $300 \mu\text{m}$) and temperature development in the scleral tissue was measured.

Additionally the practicability of the laser application was tested in an animal experiment (in vivo application on a rabbit in Ketanest®-anesthesia).

All treated scleral tissue samples were histologicly processed and analyzed for thermal damages.

Results:

Three phases of the ablation were seen. Up to a level of $600\text{-}700 \text{ mJ/cm}^2$ of energy density the time to scleral perforation was up to 110 seconds accompanied by a considerable drying of the tissue. With energy densities of $800\text{-}1100 \text{ mJ/cm}^2$ time of exposure was 11 to 30 seconds, also accompanied by thermal damage. With energy levels of 1200 mJ/cm^2 and more ablation rate increased and the duration of time till perforation was only few seconds. With energy densities less than 1200 mJ/cm^2 necrotic zones measured $150\text{-}200 \mu\text{m}$, with higher energy levels they measured $50\text{-}100 \mu\text{m}$.

The animal experiment demonstrated practicability of the laser application in principle, although broadened damage zones were seen in the histologic samples.

Conclusion:

The experimental series demonstrate a general practicability of a fistulating glaucoma surgery ab-interno with the 308-nm-excimer laser. However thermal damages are shown which may lead to scleral scarring and an occlusion of the fistula. The endowment of the sclera with sulfonamids might decrease thermal damage. In addition the application of fibroblast inhibiting medication might be needed.

1. Einleitung

1.1. Das Glaukom

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Als Glaukom bezeichnet man eine Anzahl von ätiologisch unterschiedlichen Krankheiten, deren gemeinsames Kennzeichen eine charakteristische Optikusatrophie ist [20].

Haupttrisikofaktor stellt ein erhöhter Augeninnendruck dar (Tensio > 21 mm Hg), aber auch starke Fluktuationen des Augeninnendruckes, Myopie, das Lebensalter, eine positive Familienanamnese für das Glaukom, eine geringe Hornhautdicke und andere Augenpathologien wie z. B. das Pseudoexfoliationssyndrom erhöhen das individuelle Risiko [1][15][37][78].

Die Tatsache, dass einerseits die glaukomatöse Aushöhlung der Sehnervpapille und glaukomatöse Gesichtsfeldausfälle auch ohne eine pathologische Erhöhung des Augeninnendruckes auftreten können und andererseits trotz Vorliegen eines erhöhten intraokularen Druckes bis etwa 30 mm Hg keine glaukomatösen Schäden des Gesichtsfeldes und des Sehnerven entstehen müssen, führten zu einer Erweiterung des Glaukombegriffes.

Das Vorliegen eines Glaukoms bedeutet ein Missverhältnis zwischen der Höhe des Augeninnendruckes und der Durchblutung im Sehnerven. Hierbei spielt die sog. Tensionstoleranz für die Prognose bezüglich des Sehverlustes eine wichtige Rolle [32].

Es gibt keine einheitliche Obergrenze des Augeninnendruckes, lediglich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Schaden am Sehnerv entsteht, ist ab Werten von 21-30 mm Hg erhöht.

Als Mittelwert für den Augeninnendruck wird 15,5 mm Hg angegeben (Normgrenzen 10-21 mm Hg) [56].

Der intraokulare Druck unterliegt einer Tagesrhythmik, wobei für die Schwankungsbreite ca. 4 mm Hg angegeben werden. Bei den meisten Menschen ist er in den Morgenstunden am höchsten, um dann im Verlaufe des Tages abzusinken, ein Tiefstand wird im Allgemeinen um Mitternacht erreicht [38]. Eine hohe Amplitude kann ein erster Hinweis auf die Disposition zum chronischen Glaukom sein.

Eine akute oder chronische Erhöhung des Augeninnendruckes führt zu einer selektiven Schädigung von Nervenfasern mit nachfolgender Degeneration der retinalen Ganglienzellen, während die restlichen Zellschichten der Netzhaut entsprechend histologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen intakt bleiben [81][84].

Es kommt zu einer Atrophie des Nervus-Optikus Kopfes, einhergehend mit einer Exkavation. Der Schaden liegt in Höhe der Lamina cribosa, in der Regel zuerst im Bereich der inferioren und superioren Anteile des Nervus-Optikus Kopfes [85].

Wird keine adäquate Therapie eingeleitet, tritt ein zunehmender Verlust des Sehvermögens ein. Zunächst sind es reversible Ausfälle wie die Verschmälerung der peripheren Isopteren und eine Vergrößerung des blinden Fleckes. Von diesem physiologischen Skotom bildet sich dann schließlich ein bogenförmiger Gesichtsfeldausfall im Verlauf der Nervenfasern, das sog. Bjerrum-Skotom.

Schreitet der Gesichtsfeldausfall weiter fort, so findet sich ein komplettes doppeltes bogenförmiges Skotom, zunächst noch mit Ausnahme der temporalen Peripherie und einer zentralen Insel, welches sich dann zentral und peripher bis zur völligen Erblindung ausdehnt. 1990 waren nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit ca. 5 Millionen Menschen durch das Glaukom erblindet [108], für 2010 waren 8,4 Millionen geschätzt [86]. In Deutschland leiden etwa 800.000 bis 900.000 Menschen am Glaukom, die Dunkelziffer wird fast noch einmal so hoch geschätzt [20]. Das Glaukom tritt mit zunehmendem Alter gehäuft auf, die Prävalenz bei den über 40-jährigen liegt bei etwa 2,4%, bei den über 75-jährigen bei über 7% [20][50]. Eine geschlechtsspezifische Präferenz des Glaukoms ist nicht bekannt [37], ethnische Prävalenzunterschiede mit 4-5-fach erhöhtem Risiko für Menschen afrikanischem Ursprungs sind mehrfach belegt [39][91].

1.1.2. Kammerwassersekretion und Abflussverhältnisse

Das Kammerwasser ist eine klare Flüssigkeit, dessen Menge 193 (110-303) mg und dessen Osmolalität 303 mosm/kg beträgt. Es ist sowohl in seiner chemischen Zusammensetzung als auch in der Funktion dem Liquor cerebrospinalis ähnlich.

Das Kammerwasser wird vom einschichtigen, nichtpigmentierten Epithel der etwa 70-80 Ziliarkörperfortsätze (Pars plicata) gebildet. Sein Minutenvolumen beträgt physiologischerweise etwa 2,2 Mikroliter/min.

Der erste Schritt der Kammerwasserbildung besteht in der Bildung eines Plasmafiltrates im Stroma der Ziliarkörperfortsätze [98]. Dies erfolgt durch Filtration über die Kapillarwände. Zusätzlich erfolgt eine aktive Sekretion von Natrium-, Chlorid- und Bikarbonationen, und somit auch von Wasser in die Ziliarkörperepithelien und von da aus in die hintere Augenkammer. Von hier aus tritt das Kammerwasser durch die Pupille in die Vorderkammer des Auges.

Vom Kammerwinkel aus fließt das Kammerwasser zum überwiegenden Teil durch das Trabekelwerk in den Schlemmschen Kanal und von dort aus über 20-30 sogenannter Sammelkanälchen zu den Kammerwasservenen, durch die Sklera und schließlich in die Episkleralgefäße.

Neben diesem so genannten trabekulärem Wege, über den ca. 80 % des Kammerwassers abfließen, gibt es noch den uveoskleralen Weg, über den ca. 20 % in den Kreislauf zurückgelangt. Das Kammerwasser fließt über den Ziliarkörper in den subchoroidalen Raum, von dort aus in den venösen Kreislauf von Ziliarkörper, Aderhaut oder Sklera [13][14].

Das Trabekelwerk gliedert sich in drei morphologisch und funktionell unterschiedliche Anteile. Das innere Trabeculum uveale besteht aus radiär angeordneten Gewebsträngen, die im Stroma der Iriswurzel entspringen. Das mittlere Trabeculum corneosclerale besteht aus äquatorial angeordneten Lamellen, die vollständig von Endothelien bedeckt sind. Die Trabekel selbst sind aus einer Grundsubstanz, sowie aus kollagenen und elastischen Fasern unterschiedlicher Dicke aufgebaut.

Das äußere Trabeculum cribriforme stellt ein ungeordnetes Maschenwerk aus feinen Fibrillen und langgestreckten Zellen dar, das viele Öffnungen besitzt, die mit einer extrazellulären, homogenen Zwischensubstanz durchsetzt sind [89].

Der Ort des Abflusswiderstandes ist schon seit den 50er Jahren Ziel verschiedener Untersuchungen.

1958 schloss Grant aus seinen Versuchen, dass der Hauptabflusswiderstand im Trabekelwerk und im Bereich des Schlemmschen Kanals liegen muss, durch Punktur des Trabekelwerks könnte demzufolge der größte Teil des Abflusswiderstandes eliminiert werden [33].

Im selben Jahr gelang der theoretische Nachweis, dass nur Strukturen, die in unmittelbarer Nähe des Schlemmschen Kanals liegen müssen, den Hauptanteil des Druckabfalls bewirken, da das uveale und corneosclerale Trabekelwerk aufgrund seiner Porengröße keinen wesentlichen Druckabfall bewirken können [68].

Auch bei Untersuchungen 1972 über das Endothel des Schlemmschen Kanals konnten nicht die verantwortlichen Strukturen gefunden werden. Man nahm an, dass Vakuolen, die Ausflusslöcher zum Schlemmschen Kanal haben, den Druckabfall bewirken. Berechnungen zufolge kann das Endothel jedoch maximal 10 % des Druckabfalls hervorrufen [13].

Inomata et al. wiesen 1972 durch Perfusionsversuche an Primatenaugen mit Hilfe von Thorotrast, Latexpartikeln und Erythrozyten nach, dass die Grundsubstanz im Trabeculum cribriforme den

größten Teil des Abflusswiderstandes bewirkt. Die Maschen des uvealen und corneoskleralen Trabekelwerks seien dagegen nur zu einem kleinen Teil an dessen Bildung beteiligt [41].

1977 und 1982 zeigten Schachtschnabel und Rohen, dass die Trabekel Glycosaminglykane produzieren können, wobei diese biologische Aktivität für die Regulation des Kammerwasserabflusses genauso bedeutsam sei, wie die Zahl und die Größe der Poren des inneren Trabekelwerks. Nach diesen Untersuchungen besitzt das Trabekelwerk sowohl exkretorische als auch phagozytische Eigenschaften [93][94].

Lütjen-Drecoll et al. fanden 1981 ultrahistochemisch, besonders im Trabeculum cribriforme, verschiedene Arten von Chondroitin- und Dermatansulfaten bei glaukomatösen wie auch bei gesunden Augen in gleichem Maße [59].

Rodrigues et al. dagegen fanden eine höhere Zahl von extrazellulären Glycosaminglykanen beim Weitwinkelglaukom als bei normalen Augen der gleichen Altersgruppe [88].

Seiler und Wollensak bewiesen 1984 theoretisch, dass die schon vorher beschriebene, teilweise Anfüllung des Trabekelwerks mit Glycosaminglycanen den errechneten Wert des Druckabfalls von 0,05 mm Hg auf Werte von 5-10 mm Hg steigern kann. Sie folgerten weiter, dass nicht Einzelstrukturen zu suchen sind, sondern allein das statistisch geformte Flussbett des Kammerwassers in der endothelialen Region des Trabekelwerks zur Erklärung des Druckabfalls genügen, und eine genaue Einstellung des Druckes über die Glycosaminauskleidung des Trabekelwerkes geschieht, was wiederum in Übereinstimmung mit den Versuchen zur enzymatischen Erhöhung des Kammerwasserabflusses steht [99]. Es lässt sich so auch eine Erklärung für das Cortisonglaukom finden, da die Glycosaminglykane von Trabekelendothelzellen fortwährend ab- und aufgebaut werden, d.h. die Zellen besitzen die Fähigkeit, durch aktive Phagozytose die Zwischenräume zu säubern [90].

Es wird im Moment allgemein davon ausgegangen, dass der Hauptanteil des Kammerwasserabflusswiderstandes im juxtacanaliculären Trabekelwerk stattfindet.

1.1.3. Glaukomformen

Die Glaukome können in drei Gruppen eingeteilt werden. Man unterteilt in primäre, sekundäre und die angeborenen, bzw. im Kindesalter erworbenen Glaukome.

Beim primären Glaukom ist zunächst das akute Winkelblockglaukom zu nennen. Hier kommt es durch die Verlegung des Kammerwinkels durch die Iriswurzel zu einem ausgeprägten Druckanstieg mit Werten bis zu 70 mm Hg und so zu einem stark schmerzhaften akutem

Glaukomanfall. Der meist anlagemäßig enge Kammerwinkel bei allgemeinem Kurzbau des Auges und einer im Verhältnis zur Vorderkammer zu großen Linse disponieren zur Entstehung des akuten Winkelblockglaukoms. Auslösende Ursache ist meist eine starke Pupillenerweiterung, sei sie hervorgerufen durch eine ärztliche Untersuchung in Mydriasis, als Nebenwirkung bestimmter Medikamentengruppen oder auch durch Überwiegen des Sympathikotonus bei seelischer Erregung.

Bei dem primär chronischen Weitwinkelglaukom dagegen kommt es nicht zu solch einem exzessiven Druckanstieg. Es ist charakterisiert durch einen Augeninnendruck von mehr als 22 mm Hg, einem offenem Kammerwinkel, glaukomatöser Papillenexkavation und Gesichtsfeldverlust. Es überwiegt der schleichende und relativ symptomarme Charakter der Erkrankung. Die Patienten verspüren keine Schmerzen oder Sehverschlechterung, häufig handelt es sich um eine Zufallsdiagnose, was die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen unterstreicht, da diese Glaukomform am häufigsten ist. Die Erhöhung des Druckes liegt meist in einem Anstieg des Kammerabflusswiderstandes im Trabekelwerk begründet.

Zusätzlich gibt es noch die Mischformen, d. h. Druckerhöhung aufgrund von engem Kammerwinkel und erhöhtem Kammerabflusswiderstand.

Das sogenannte Normaldruck-Glaukom lässt sich wie das primäre Offenwinkelglaukom charakterisieren, wobei nicht der erhöhte Augeninnendruck die Hauptursache für den Krankheitsverlauf darstellt.

Glaukom-Erkrankungen im Zusammenhang mit Pigmentdispersion oder Pseudoexfoliations-Syndrom sind ebenso der Übergruppe der Offenwinkel-Glaukome zuzuordnen [91].

Daneben gibt es die Gruppe der Sekundärglaukome, d. h. im Zusammenhang mit anderen Augen- oder Allgemeinerkrankungen stehenden Druckerhöhungen.

So können Sekundärglaukome entstehen als Folge von Veränderungen der Linse, Entzündungsprozessen im Uvealtrakt oder als Folge von Traumata oder Operationen, durch Rubeosis iridis beim Diabetes mellitus, bei Zustand nach Zentralvenenverschluss der Netzhaut sowie nach lokaler Steroidbehandlung.

Bei den kongenitalen Glaukomen handelt es sich um eine aus unterschiedlich zusammengesetzten, meist vererbten Erkrankungen. Meist ist eine schon bei der Geburt vorliegende Missbildung für den Anstieg des Augeninnendruckes verantwortlich.

Beim primären kongenitalem Glaukom wird eine Membran vermutet, die den Kammerabfluss verlegt, nach Zerreißen dieser Membran ist dieser Teil trotz seiner Unreife durchaus funktionstüchtig [67]. Wird keine adäquate Therapie durchgeführt, kommt es meist im Laufe des

ersten Lebensjahres zu einer Dehnung der gesamten Bulbuswand mit einer Vergrößerung des gesamten Auges. Durch die Druckerhöhung dekompensiert dann die Hornhaut, es kommt zur Eintrübung, was die Eltern dann zur ärztlichen Untersuchung treibt.

Unter einem absoluten Glaukom versteht man das am Grünen Star erblindete, oft harte und sehr schmerzhaft erblindete Auge.

1.1.4. Historische Übersicht der fistulierenden Operationen

Bereits im Altertum war das Glaukom als Ursache für Blindheit bekannt und von Galen als „glaukoma“ benannt. Der im Deutschen übliche Begriff des „Grünen Stars“ leitet sich von der grünlich schimmernden Iris nach Erblindung am Glaukom ab und findet erstmalig 1583 als „cataracta viridis“ Erwähnung [11].

Noch bis Mitte des 19. Jahrhunderts galt das Glaukom als unheilbar. Erstmals gelang es Albrecht von Graefe 1857 durch die Iridektomie eine erfolgreiche Glaukomoperation durchzuführen.

Diese älteste Methode hat bis heute Bestand beim akuten Winkelblockglaukom und als Prophylaxe gegen einen Glaukomanfall des Partnerauges.

Die Einführung fistulierender Operationen ermöglichte die operative Therapie des chronischen Glaukoms beim offenen Kammerwinkel.

1906 prägt S. Holth den Begriff „Iridenkleisis“, wobei beide Irisschenkel in einer limbalen Sklerainzision als Docht eingeklemmt werden. Hierdurch kann das Kammerwasser in den subkonjunktivalen Raum absickern.

1913 wurde durch Elliot die korneo-sklerale Trepanation vorgestellt. Nach Eröffnung der Bindehaut wird ein limbales Sklerastück ausgestanzt und so ein breiter Kanal zwischen Vorderkammer und subkonjunktivalen Raum geschaffen. Anschließend wird die Bindehaut wieder verschlossen, und es kommt bei Erfolg zur Ausbildung eines Sickerkissens über der Fistel.

Es zeigten sich jedoch bald einige deutliche Nachteile dieser Methode, da aufgrund der starken Heilungstendenz nur sehr eingeschränkte Aussagen über den postoperativen Druck gemacht werden konnten. Außerdem gab es eine relativ hohe Komplikationsrate in Form von Blutungen, ausgeprägten Hypotonien, starken Augendruckerhöhungen und Infektionen des Sickerkissens.

Die Trabekulektomie nach Cairns [18] und die Goniotrepanation nach Fronimopoulos [28] sind Modifikationen der fistulierenden Standardoperationen beim Glaukom.

Bei beiden Methoden wird unter einer Skleralamelle ein Sklerafenster mit Trabekelwerk und Schlemmschen Kanal entfernt. Die innere Öffnung kann als en-bloc Ausschneidung des Trabekelwerks oder als Trepanation über der Limbusgegend im Sinne einer gedeckten Operation nach Elliot vorgenommen werden. Das Prinzip der Eingriffe ist die Ableitung des Kammerwassers zum Schlemmschen Kanal oder auch über den Schlemmschen Kanal zum subkonjunktivalen Raum. Der endgültige Abfluss erfolgt über die episkleralen Venen und Lymphgefäße. Diese Verfahren kommen sowohl beim primären als auch beim sekundären Glaukom zum Einsatz.

Da bei dieser Operationsmethode durch die Wundheilung ein großer Teil des Filterkissens vernarbt, wird heutzutage die Trabekulektomie oft primär mit der intraoperativen lokalen Applikation von Mitomycin C zur Fibroblastenhemmung kombiniert [20][73].

Die 1905 durch Heine vorgestellte Zyklodialyse wird heute hauptsächlich beim Aphakieglaukom durchgeführt. Über die Pars plana des Ziliarkörpers wird die Sklera inzidiert oder trepaniert. Zwischen Sklera und Ziliarkörper wird ein Spatel in die Vorderkammer geschoben und durch Schwenken des Spatels wird ein Teil des Ziliarkörpers von der Sklera abgehoben. Der physiologische Abfluss wird dadurch verbessert. Außerdem bewirkt der Eingriff eine Hyposekretion des Kammerwassers durch Atrophie des Ziliarkörpers.

Zur Behandlung des angeborenen Glaukoms bedient man sich der Goniotomie. Dem amerikanischen Augenarzt O. Barkan gelang es 1938, durch die Verwendung eines Kontaktglases die bereits seit 1891 bekannte Methode von Taylor neu aufzuwerten. Dabei wird mit einem kleinen Messer die dünne Membran im Kammerwinkel, bestehend aus embryonalem Mesodermalgewebe, durchtrennt. Der Eingriff erfolgt unter Gonioskopsicht.

Bei der Trabekulotomie von Burian [17], verbessert durch Harms [36], wird der Schlemmsche Kanal von außen freipräpariert und sondiert. Durch Rotation der Sonde wird die Innenwand des Kanals zur Vorderkammer hin aufgerissen. Der Kammerwasserabfluss ist dadurch gesteigert.

Diese Operationsmethode lässt sich erfolgreich beim kongenitalen Glaukom einsetzen.

Gegenüber der Goniotomie hat sie den Vorteil, dass sie auch bei Patienten mit trüber Hornhaut und somit nicht einsehbarer Vorderkammer durchgeführt werden kann.

Zu den fistulierenden Operationen gehört auch die Sklerakauterisation nach Scheie [96].

Dabei wird bei 12 Uhr eine periphere Iridektomie ausgeführt. Anschließend werden die skleralen Wundränder mit dem Kauter verschorft, so dass sie sich nicht mehr schließen können. Es entsteht ein feiner Narbenspalt, durch den das Kammerwasser unter die Bindehaut sickern kann.

Eine Indikation für diese Methode besteht dann, wenn eine Trabekulektomie bereits durchgeführt

wurde und erfolglos war, oder wenn bei jüngeren Patienten eine postoperative Vernarbung befürchtet wird.

Heutzutage wird nach zuvor fehlgeschlagenen Trabekulektomien immer häufiger als Ultima ratio die Glaukomimplantatchirurgie durchgeführt [20][31][106].

Dabei wird das Kammerwasser über einen kleinen Silikonschlauch aus der Vorderkammer zu einer Fußplatte episkleral hinter den Äquator des Bulbus abgeleitet.

Insgesamt wird der Augeninnendruck durch die chirurgischen Maßnahmen in etwa 80 % wirksam gesenkt [57], postoperativ kommt es zu einer vorübergehenden Hypotonie des Auges, was wiederum zu Komplikationen wie Katarakt, Blutung in die Vorderkammer, Aderhautabhebung und malignem Glaukom führen kann.

Der Vollständigkeit halber seien noch die Therapieformen erwähnt, die eine Senkung der Kammerwasserproduktion zur Folge haben.

Zu diesem Zweck sind bisher folgende Verfahren angewandt worden: die Diathermie des Ziliarkörpers mit der Kugelelektrode, die Zyklodiathermiepunktion mit der Nadel, die retroziliare Diathermie mit der Kugelelektrode sowie die Cryokoagulation des Ziliarkörpers. Von diesen Verfahren ist jedoch nur noch die Zyclocryokoagulation allgemein gebräuchlich. Ähnlich destruktive Verfahren mit dem Laser sind in Kapitel 1.1.6. aufgeführt.

1.1.5. Medikamentöse Therapie des Glaukoms

Um den fortschreitenden Verfall des Sehvermögens aufzuhalten, ist eine signifikante Senkung des Augeninnendruckes zwingend erforderlich. Dies haben große randomisierte Studien bei dem primären Offenwinkelglaukom, bei dem Normaldruckglaukom und bei der okulären Hypertension nachgewiesen [20][37][55][58].

Zunächst wird versucht, den Augendruck mit Medikamenten zu senken, meist als lokale Therapie. Schreitet der Gesichtsfeldausfall jedoch weiter fort, und/oder es ist keine ausreichende Drucksenkung möglich, und/oder es mangelt an Mitarbeit des Patienten, so ist eine invasive Maßnahme indiziert.

Dies geschieht in Form einer chirurgischen Intervention oder mit Hilfe des Lasers.

Es wird hierbei entweder die Kammerwasserproduktion gedrosselt oder ein neuer Abfluss für das Kammerwasser geschaffen. Dies ist meist effektiver [12][91].

Die European Glaucoma Society (EGS) empfiehlt in ihrem Stufenplan primär eine medikamentöse Augeninnendrucksenkung, die vor der Laserchirurgie und vor der filtrierenden Glaukomchirurgie steht [21].

Grundsätzlich bestehen zwei Therapieansätze, den Augeninnendruck medikamentös zu senken:

- durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion oder
- durch eine Verbesserung des Kammerabflusses.

Nach den Richtlinien der EGS sind Prostaglandinanaloga, Betablocker, Alpha-2-Agonisten und topische Carboanhydrasehemmer Präparate der ersten Wahl [21].

Die folgenden Substanzgruppen werden eingesetzt:

1) Topische Betablocker

Die topischen Betarezeptorenblocker senken den Augeninnendruck durch eine Verminderung der Kammerwassersekretion, sehr wahrscheinlich auch durch eine Minderdurchblutung des Ziliarkörpers. Die Herabsetzung des Blutminutenvolumens wirkt sich reduzierend auf die sekretorische Aktivität der Ziliarkörperepithelien aus [72].

Die durchschnittliche Drucksenkung beträgt 20-25% des Ausgangswertes [112].

Die Vorteile dieser Substanzklasse sind die fehlenden Nebenwirkungen am Auge, d.h. die Pupillenweite und die Akkommodation bleiben unbeeinflusst, außerdem müssen die Tropfen aufgrund der langen Wirkungsdauer nur ein- bis zweimal täglich gegeben werden.

Es ist auch eine Kombination mit anderen Mitteln möglich, so dass sich ein additiver Effekt ergibt.

Bei ca. 15 % der Patienten kann es zu systemischen Nebenwirkungen wie Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Verschlechterung der peripheren Durchblutung und Auslösen eines Asthmaanfalles durch Bronchospasmus kommen. Auch zentral-nervöse Wirkungen in Form von Depressionen, Angst und Verwirrung sind beschrieben.

Als lokale Nebenwirkung tritt häufig eine Verschlechterung der Sicca-Problematik auf [20].

2) Topische Prostaglandinanaloga

Daneben stehen die topischen Prostaglandinanaloga zur Verfügung, die neben der reinen Drucksenkung zusätzliche positive Wirkungen aufweisen. Das Prostaglandinanalogon Latanoprost fördert den uveoskleralen Abfluss und führt zur starken Drucksenkung um ca. 34% und gehört damit zu den effektivsten Therapieformen [112].

Die Prostaglandinderivate wirken über eine Verbesserung des uveoskleralen und trabekulären Abflusses. Sie besitzen gegenüber topischen Betablockern folgende Vorteile: nur einmal tägliche Applikation (und damit Erhöhung der Compliance), vorteilhafter Wirkungsweise mit Erhalt der physiologischen Kammerwasserproduktion, prolongierter drucksenkender Effekt von bis zu 48 Stunden, sehr geringe systemische Nebenwirkungsrate aufgrund äußerst kurzer systemischer Halbwertszeit. Die lokalen Nebenwirkungen beinhalten vor allem irreversible Iris-Hyperpigmentierungen und ein vermehrtes Wimpernwachstum [82]. Auch ein erhöhtes Risiko für ein zystoides Makulaödem, vor allem nach Katarakt-Operation, wird diskutiert [52].

3) Topische Alpha-Agonisten

Diese Substanzen senken den Augeninnendruck sowohl durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion als auch über einen verstärkten uveoscleralen Abfluss. Sie erreichen eine Augendrucksenkung von bis zu 27% [112].

Die α -2-Agonisten sind wegen möglicher zentraler, sedativer Nebenwirkungen bei Kindern bis zum achten Lebensjahr kontraindiziert. Als lokale Nebenwirkung ist eine hohe Allergisierungsrate bekannt [20].

4) Topische Parasympathomimetika (Miotika)

Das Parasympathomimetikum Pilocarpin ist seit 1870 als ältestes augendrucksenkendes Medikament bekannt. Es senkt den Augendruck um etwa 20% [20].

Durch die Engstellung der Pupille und Kontraktion des Ziliarkörpers entfalten die Miotika das Trabekelwerk, öffnen damit den Schlemmschen Kanal und vermindern so den Kammerwasserabflusswiderstand [79].

Die Nachteile der Miotika sind ein schlechteres Dämmerungssehen und Verengung des Gesichtsfeldes durch die Miosis, eine Myopisierung von bis zu 8 Dioptrien, ein Akkommodations- und schmerzhafter Ziliarkörperspasmus, Bildung von Zysten an der Iris und an den Ziliarkörperfortsätzen, Linsentrübungen in Form von Vakuolen unter der vorderen und hinteren Kapsel.

Miotika werden heute fast nur noch beim Engwinkelglaukom oder Glaukomanfall zum Offenhalten des Kammerwinkels sowie beim Pigmentdispersionsglaukom und Pseudoexfoliationssyndrom zur Ruhigstellung der Iris eingesetzt [20].

5) Topische und systemische Carboanhydrasehemmer

Eine weitere Substanzklasse in der Glaukomtherapie sind die Hemmstoffe der Carboanhydrase. Hier ist an erster Stelle das Acetazolamid zu nennen, das intravenös und oral verabreicht werden kann. Diese Stoffe senken den Augendruck durch eine Hemmung der Kammerwasserproduktion um 40-60 %.

Das Enzym Carboanhydrase katalysiert die Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ zu HCO_3^- und H^+ .

Acetazolamid hemmt die Aktivität des Enzyms in den Ziliarkörperepithelien.

Die systemische Gabe führt aufgrund der Bicarbonatbildung zur Acidose, es kann zusätzlich zu einem Kaliummangel, Müdigkeit, Konfusion, Kreislaufproblemen und Sensibilitätsstörungen in den Fingerspitzen kommen.

Außerdem sind die Bildung von Nierensteinen, Übelkeit, Diarrhö und Geschmackstörungen als Nebenwirkungen beschrieben.

Wegen der doch sehr häufigen Nebenwirkungen wird diese Substanzgruppe systemisch nur im akuten Notfall, zur initialen Drucksenkung oder zum vorübergehenden Gebrauch eingesetzt [49].

Seit einigen Jahren sind auch topische Carboanhydrasehemmer zur Behandlung des Glaukoms einsetzbar. Sie senken den Augendruck um 20-25% [112]. Topische Carboanhydrasehemmer haben keinen additiven Effekt zur systemischen Therapie.

Carboanhydrasehemmer dürfen weder systemisch noch topisch bei einer Sulfonamid-Allergie verabreicht werden.

6) Hyperosmotika

Die Hyperosmotika wie Mannitol oder Glycerin werden nur bei exzessiven Druckspitzen für den Notfall eingesetzt

1.1.6. Laser und Lichtleiter

Mit der Einführung des Lasers durch den Amerikanischen Physiker Maiman wurde 1960 der Medizin eine völlig neuartige Strahlungsquelle an die Hand gegeben, deren Einsatzgebiet noch nicht abzusehen war und wohl auch jetzt noch nicht ist.

„Laser“ steht dabei für „Light Amplification by stimulated Emission of Radiation“ [60].

Laserstrahlung definiert sich über 3 wichtige Merkmale, die zwar einzeln auch mit anderen Strahlungsquellen zu erreichen sind, jedoch nur mit dem Laser gemeinsam.

1: Bei einer Glühlampe werden Lichtwellen mit unterschiedlicher Wellenlänge in unbestimmter Phasenlage zueinander ausgesendet. Bei einem Laser sind die Wellen jeweils fast phasensynchron zueinander. Die Wellen sind über mehr oder weniger lange Strecken fast phasengleich (kohärent).

2: Die Strahlung ist stark kollimiert, d.h. das Strahlenbündel ist nahezu parallel zueinander, so dass auch über große Entfernungen der Durchmesser des Strahls nur gering zunimmt.

3: Die Strahlung ist monochromatisch, d.h. die Wellenzüge haben alle die gleiche Wellenlänge, Frequenz und Energie.

Laserstrahlung entsteht in Medien, in denen durch induzierte Emission eine genügend hohe Verstärkung stattfinden kann. Man muss zu diesem Zweck in einem Atom oder Molekül Elektronen von einem Energieniveau auf ein Höheres anheben. Damit eine laufende Abstrahlung stattfinden kann, muss dieses obere Niveau ständig stärker besetzt sein als das untere Niveau, was man als Besetzungsinversion bezeichnet. Man unterscheidet dabei 3- und 4-Niveau-Systeme. Beim Zurückfallen der Elektronen auf ein unteres, energieärmeres Niveau, strahlen sie dabei Lichtquanten einer bestimmten Wellenlänge ab, welches für die jeweilige Laserart typisch ist. Diese Lichtquanten haben die zum Eingang beschriebenen Qualitäten, d.h. die Strahlung ist kohärent, kollimiert und monochromatisch.

Eine Besetzungsinversion wird durch Zuführung von Energie erhalten, was auf verschiedene Weise geschehen kann. So ist die Zuführung von Energie durch sogenanntes „optisches Pumpen“, d.h. durch sehr intensives Licht, sei es in Form von Blitz- oder Hochdrucklampen, aber auch durch Laserstrahlung, möglich. Das Medium kann aber auch durch elektrische Energie, chemische Reaktionen oder elektrische Gasentladungen angeregt werden.

Die Laserwirkung wird durch ein lawinenartiges Anwachsen der induzierten Emission erreicht.

Als Lasermedien kommen verschiedene Stoffe in Frage, so ist eine Erzeugung von

Laserstrahlung möglich mit Hilfe von:

- Atomen/Ionen/Molekülen gelöst in Gasen, Dämpfen oder Flüssigkeiten,
- Atomen/Ionen eingebaut in einem Festkörper,
- dotierten Halbleitern oder freien Elektronen.

Man unterscheidet nach der Art des Lasermediums Festkörper-, Flüssigkeits-, Gas- und Halbleiterlaser. Die Palette der Laser reicht vom ultravioletten bis zum fernen Infrarotlicht.

Die induzierte Strahlung trifft dabei auf ein System mit einer Länge, die ein Vielfaches der zu emittierenden Wellenlänge betragen muss. Auf der einen Seite ist ein vollreflektierender Spiegel

installiert, auf der anderen Seite ein teildurchlässiger Spiegel. Der Laserstrahl selbst verlässt das System durch die Seite des teildurchlässigen Spiegels.

Die Spiegel sind parallel angeordnet und können sowohl eben als auch gekrümmt sein.

Prinzipiell unterscheidet man zwei Arten von Lasern, die sogenannten Dauerstrich, auch als continuous wave (= cw-Laser) bezeichneten Laser, die ihre Strahlung kontinuierlich abgeben, von den Pulslasern, die, vergleichbar mit einer Blitzlampe, ihre Strahlung in kurzen Impulsen emittieren. Die Pulslängen liegen dabei in Größenordnungen von 20 nsec. Bei den freilaufenden Pulslasern sind keine weiteren optischen Elemente eingebaut, während bei den sogenannten Quality-switched Lasern (= Q-switched Lasern) die Impulse noch weiter verkürzt werden können, so dass ein sehr intensiver Laserimpuls freigegeben wird.

Die Laserleistung der in der Medizin angewandten Laser liegt meist in Bereichen zwischen 0,1 und 100 Watt. Durch eine Fokussierung kann man extrem hohe Leistungsdichten bis zu 10^{14} W/cm² erreichen. Leistungsdichte und Einwirkzeit sind die wesentlichen Stellgrößen für die Wirkung in biologischen Geweben. Die Leistungsdichte errechnet sich aus dem Quotient Laserstrahlleistung zu Strahlquerschnitt[8].

In der Ophthalmologie, und speziell in der Glaukomtherapie, kommen verschiedene Laser zur Anwendung. Dabei unterscheidet man drei anatomische Bereiche als Zielregion [91].

Am Ziliarkörper findet die Zyklphotokoagulation transskleral sowie transpupillär statt, an der Iris wird die Iridektomie vorgenommen und im Kammerwinkel wird versucht, die Abflussleichtigkeit durch eine Sklerotomie zu verbessern.

Je nach Indikation haben sich verschiedene Laser als am geeignetsten erwiesen.

Als erstes ist der Nd:YAG (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat)-Laser, ein Festkörperlaser, zu nennen, der einen relativ einfachen Aufbau hat und eine wirksame Leistung von etwa 1000 W aufweist. Die emittierte Strahlung liegt u. A. bei 1064 und bei 1320 nm. Die Nd:YAG-Laser können sowohl gepulst als auch kontinuierlich betrieben werden. Die zunächst angewandten kontinuierlich betriebenen Nd-YAG-Laser belasteten Gewebe sehr stark thermisch, was mit den neueren Q(uality)-switched Lasern umgangen werden kann. Hier wird Gewebe mit Hilfe des optischen Durchbruches abgetragen.

Bereits in den 80er Jahren gab es von verschiedenen Arbeitsgruppen erste Versuche, den Nd:YAG-Laser in der Glaukomtherapie einzusetzen.

Bei der Laseriridektomie werden die photodisruptiven Eigenschaften genutzt. Hier wird durch eine Perforation der Iris eine Strömungsumkehr des Kammerwassers bei einem Glaukomanfall hervorgerufen [27][97].

Die thermischen Eigenschaften werden z.B. bei der Koagulation des Trabekelmaschenwerks und bei der partiellen Koagulation des Ziliarkörpers genutzt [6].

1985 setzten March und Gherezghiher einen Nd:YAG-Laser zur Sklerostomie bei Primaten ein, bei denen sich die induzierten Fisteln erst nach einer Dauer von 6 Monaten verschlossen [61]. Im selben Jahr führten sie Sklerotomien an menschlichen Augen durch, die im Anschluss wegen eines malignen Melanoms enukleiert werden mussten, um die Anwendbarkeit nachzuweisen [62].

Bei späteren Versuchen konnte auch die subkonjunktivale Injektion von Fluoruracil durch Shlomo et al. einen narbigen Verschluss der Trabekulopunktur bei Affen durch einen Q-switched Nd:YAG-Laser nicht verhindern [69].

Bei dem Einsatz von einem Holmium-Yag-Laser, bei dem mit Hilfe einer Glasfaser eine ab-externo Sklerostomie durchgeführt wurde, gelang es Iwach et al. 1993 mit Hilfe einer subkonjunktivalen 5-Fluoruracil-Injektion, die Sklerostomie in 68 % der Fälle erfolgreich offenzuhalten, wobei erfolgreich für die Autoren hieß, den Druck auf unter 22 mm Hg oder aber um mindestens 30 % des Ausgangsdrucks zu senken [42].

Zu der Therapie chronischen Offenwinkelglaukoms hat sich in den letzten Jahren als Alternative zur Argonlaser-Trabekuloplastik die sogenannte selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) mit einem Frequenz verdoppelnden Neodym:YAG-Laser bei vergleichbarer Wirkung mit geringem Nebenwirkungsprofil etabliert [43][53][77].

Die Argon- und Krypton-Laser sind Ionen Laser mit einem Edelgas als aktives Medium. Die Wellenlängen liegen zwischen 350 und 530 nm. Die Gas-Ionen Laser sind eigentlich Dauerstrichlaser. Durch Modulatoren lassen sich aber Lichtpulse im Pikosekunden-Bereich erzeugen. Bereits 1973 versuchten Hager mit einem Argon-Laser und Krasnov mit einem Rubin-Laser durch eine Kammerwinkelbehandlung mit Hilfe einer Trabekulopunktur eine Abflusserleichterung in den Schlemmschen Kanal zu schaffen [34].

Teilweise kam es postoperativ zu Druckspitzen durch entstehende Vernarbungen. Bei Langzeitstudien an Patienten, die mit der Hagerschen Methode operiert wurden, stellte man 1976 fest, dass es auch ohne Perforation des Trabekelwerkes zu Augeninnendrucksenkungen kam, so dass man eine Verbesserung der Abflussleichtigkeit durch Vergrößerung der Trabekelzwischenräume annahm [122].

Als Fortentwicklung dieser Anwendung werden heute mit dem Argon-Laser Trabekuloplastiken durchgeführt, die eine Koagulation des Trabekelwerkes bewirken [120].

Der Druck kann meist gesenkt werden, der prozentuale Druckabfall beträgt im Mittel 19 % beim Offenwinkelglaukom, 33 % beim Pseudoexfoliationssyndrom und 30 % beim Pigmentdispersionsglaukom [110].

Für den Langzeitverlauf wird ein Wirkungsverlust von ca. 7-10 % angegeben [120].

Die empfohlene Anzahl der Pulse liegt je nach Autor zwischen 50 und 100 pro Anwendung.

Auch die ersten transpupillären Cyclophotokoagulationen wurden 1971 von Lee und Pomeranteff an Kaninchenaugen mittels eines Argonlasers durchgeführt [54].

In einer jüngsten Cochrane Review über die Lasertrabekuloplastik bei dem Offenwinkelglaukom sehen die Autoren derzeit lediglich für den Argonlaser sowie für den Frequenz verdoppelten Neodym:YAG-Laser eine Indikation zum routinemäßigen klinischen Einsatz [91].

Dies jedoch nur für Frühstadien des Glaukoms und wenn von einer schlechten Compliance oder Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie ausgegangen werden muss.

Nach wie vor ungeklärt ist die Frage der Nachhaltigkeit der Therapie.

Weitere Laser-Applikationen für das Offenwinkelglaukom haben eher experimentellen Charakter und sind nicht evidence-based einsetzbar.

So wurden bereits 1967 Versuche mit dem CO₂-Laser hinsichtlich der Auswirkung auf okuläres Gewebe gemacht. Es fand sich jedoch eine sehr breite, thermisch geschädigte Zone, die eine Anwendung in vivo nicht erlaubte [25].

Die thermischen Zonen konnten zwar durch Benutzung eines gepulsten CO₂-Lasers minimiert werden auf ca. 100 µm, waren jedoch für die klinische Anwendung noch immer zu groß [5].

Klinisch einsetzbare Laserverfahren für die Durchführung einer fistulierenden Operationsmethode beim Glaukom konnten bisher nicht fest etabliert werden.

Ein Ansatz liegt in der Anwendung von Excimer-Lasern. Excimer-Laser sind Gaslaser, die Strahlung im Wellenlängenbereich von 157-351 nm emittieren. Der Name stammt aus den beiden Worten „Excited“ und „dimer“, also angeregte Edelgasatome.

Als aktives Medium wird ein Gemisch aus einem Edelgas und einem Halogen benutzt. Als Puffergas, welches selbst nicht am Laserprozess teilnimmt, verwendet man Helium oder Neon.

Je nach Kombination von Argon, Krypton oder Xenon und Chlor oder Fluor werden verschiedene Wellenlängen erzeugt. Die Pulsdauern liegen im Bereich von 10 bis einigen 100 nsec. Das Lasermedium muss nach einigen Betriebsstunden ausgetauscht werden. Der Wirkungsgrad eines Excimer-Lasers liegt bei etwa 3 %. Das Strahlungsprofil eines Excimer-Lasers ist homogen, das heißt, die Leistungsdichte ist an allen Punkten im erzeugten Strahl gleich.

Die ersten Anwendungen fanden Anfang der 80er Jahre durch Trokel statt [111].

Marschall et al. verwandte den Excimer-Laser mit einer Argon-Fluorid Mischung, der bei 193 nm emittiert, um Schnitte in der Hornhaut zu produzieren [64]. Dabei fiel die relativ geringe Schädigung der Schnittkanten durch thermische Einwirkung auf.

Über die Wirkung der Excimer-Laser am biologischen Gewebe, die weiter unten erörtert wird, lässt sich sagen, dass die Breite der Schädigungszone abhängig ist von der benutzten Wellenlänge. Mit abnehmender Wellenlänge wird die Schnittqualität besser und die Schädigungszone im angrenzenden Gewebe geringer, die Schnitttiefe pro Impuls nimmt jedoch ab [51].

Erste Anwendungen in der Glaukomtherapie mit einem 308 nm Excimer-Laser ab-interno gab es 1987 durch Berlin et al. [9]. Sie brachten mit Hilfe einer Glasfaser die Strahlung eines 308 nm Excimer-Lasers in den Kammerwinkel und schafften so eine Verbindung zum subkonjunktivalen Raum. Bei den zunächst durchgeführten Versuchen an Kaninchenaugen blieben die Fisteln 3 Monate, bei einem Tier sogar 10 Monate offen. Die thermisch geschädigte Zone lag bei unter 100 µm oder 12 % des Fisteldurchmessers [9][10].

Eine ab-externo Methode mit Hilfe des 193 nm Excimer-Laser beschreiben Seiler und Mitarbeiter 1989. Sie zeigen, dass eine partielle Trabekulektomie möglich ist, bei dem das juxtakanalikuläre Trabekelwerk entfernt wird und die anderen Trabekelwerkschichten unberührt bleiben [101].

Die Autoren forderten für eine mögliche klinische Anwendung der filtrierenden Glaukom-Op mit dem Excimer-Laser weiterführenden Studien und Untersuchungen, die die folgenden Parameter beinhalten: differenzierte Bestimmung des Ablationsverhaltens im menschlichen Skleragewebe, Anpassung der optischen Laserparameter und eine Optimierung des Lichtfaser-Designs.

Um die Laserwirkung an den gewünschten Ort zu platzieren, sind Übertragungssysteme notwendig, die aus Spiegelsystemen bestehen können. Andererseits kann das Laserlicht aber auch mit Hilfe von Glasfasern transportiert werden, was im Falle des Excimer-Lasers auch eine Abschirmung der mit giftigen Gasen gefüllten Geräte vom Anwendungsort bedeutet.

Erst durch einen Lichtwellenleiter wird der Laser zum flexiblen Werkzeug. Sie bestehen aus einem Lichtstrahl führenden Kern, einem Mantel mit einem optisch geringeren Brechungsindex, sowie einer Hülle, welche für den Schutz vor Umwelteinflüssen und für die mechanische Stabilität sorgt.

Lichtleiter gibt es in der Zwischenzeit in einer breiten Palette. Ihre Vorteile sind die variable Länge und Dicke, sie sind kommerziell erhältlich und somit erschwinglich, sind in den meisten

Fällen nicht toxisch, können gut sterilisiert werden und übertragen die Laserenergie sicher in einem breiten Anwendungsbereich, wobei gesagt werden muss, dass längere Pulszeiten einfacher zu übertragen sind, da es dann nicht so schnell zu Schäden innerhalb der Faser kommen kann. Vorwiegend kommt es an der Einkoppelungsstelle sehr wahrscheinlich durch akustische Schockwellen in Kombination mit der eingestrahnten Laserenergie zu Zerstörungen. Übertragungsverluste kommen durch Reflexionen an der Ein- und Auskoppelungsstelle zustande. Mit steigender Bestrahlungszeit und höherer Pulsenergiedichte steigt die Absorption innerhalb der Quarzfaser.

Durch das Einkoppeln des Laserlichts in eine Quarzfaser gehen die Eigenschaften Kohärenz und Kollimation verloren, lediglich die Monochromasie bleibt bestehen.

Die am häufigsten verwandten Lichtleiter sind Quarzfasern, die für Strahlung im Bereich von 200-2000 nm durchlässig sind, d.h. sie können Laserlicht von den meisten Excimer-, aber auch von Infrarot-Lasern transportieren. Physikalische Grundlage dieses Transportvermögens ist die sogenannte Totalreflexion, d.h. da die Umhüllung aus einem optisch dünneren Material besteht, wird das Licht an den Grenzflächen wieder zurück in die Faser gespiegelt [35][87].

1.1.7. Laserwirkung am Gewebe.

Die Wirkung der Laserstrahlung am biologischen Gewebe ist abhängig von der Wellenlänge, der Einstrahlungszeit und der Energiedichte. Es lassen sich drei verschiedene Wirkungen von Licht und Laserlicht auf Gewebe unterscheiden.

Die erste Wirkung ist die photochemische, d.h. Licht wirkt hier als Katalysator, wie z.B. bei der Konformitätsänderung des Bilirubin bei Licht der Wellenlänge 450 nm, wichtig bei der Behandlung des Neugeborenenikterus, hervorgerufen durch eine Hyperbilirubinämie oder auch die Transformation des Vitamin D. Charakteristisch für diese Prozesse sind die geringe Leistungsdichte und die lange Expositionszeit.

Werden die Leistungsdichten höher (10^0 – 10^3 Watt/cm²) und die Einwirkzeiten kürzer (1/1000 bis mehrere Sekunden), so herrschen die thermischen Wirkungen vor. Die Lichtenergie wird in Wärme umgewandelt. Je nach Stärke der Absorption wird im Gewebe eine bestimmte Leistung/Volumen absorbiert und je nach Bestrahlungsdauer eine bestimmte Energie/Volumen deponiert. Die Stärke der Absorption hängt ab von der Art des Gewebes und der Laserwellenlänge. Je nach Wärmekapazität und Wärmeabfluss des Materials ergibt sich dann eine bestimmte Temperatur, von der die Gewebefeffekte abhängig sind.

Bei 40-45° kommt es zur Ödembildung, Membranauflockerung und in Abhängigkeit von der Zeit auch zum Zelltod. Bei 60° wird Protein, bei 80° Kollagen denaturiert. Bei Temperaturen über 150° beginnt die Karbonisierung und bei Temperaturen über 300° die Verdampfung und Vergasung des Gewebes. Während der Vorgänge ändert sich auch das Absorptionsverhalten; karbonisiertes Gewebe absorbiert deutlich höher, so dass schneller höhere Temperaturen erreicht werden. Auch bei der Austrocknung wird die zugeleitete Energie schlechter abgeleitet, so dass sich schnell ein Wärmestau bildet. Die verschiedenen Wirkungen treten jedoch nie isoliert auf, sondern sind nebeneinander zu beobachten. Trifft Strahlung auf Gewebe, so dringt sie mit abnehmender Leistung in die Tiefe des Gewebes, so dass sich ein Temperaturgradient ausbildet. Im Bereich, in dem die Temperatur mehr als 300° beträgt, wird das Gewebe verdampft, daran schließt sich eine Zone an, in der das Gewebe karbonisiert wird, in der nächsten Schicht wird das Gewebe koaguliert. In der äußersten Schicht wird das Gewebe lediglich erwärmt, ohne dass irreversible Schäden entstehen. Es treten also nebeneinander alle thermischen Effekte in der Tiefe und Breite auf.

Bei der dritten Art der Laserlichtwirkung, den nichtlinearen Wechselwirkungen, unterscheidet man wiederum zwischen den Zertrennungseffekten, der sogenannten Photodisruption, und der oberflächlichen Gewebsabtragung, der sogenannten Photoablation.

Diese treten im Bereich der sehr kurzen Pulsdauern (Pico- bis Nanosekunden) und extrem hohen Lichtleistungen (ca. 10^{10} W/cm²) auf. Es kommt zu den sogenannten nichtlinearen Effekten, die ein Schwellenverhalten zeigen, d.h. sie treten erst ab einer gewebespezifischen Energiedichte auf.

Bei der Laserdisruption ist die Gewebetrennung Folge einer durch den Laserpuls verursachten Mikroexplosion. Es kommt zu mechanischen Effekten wie Stoßwellenabstrahlung und Kavitationsblasenbildung. Man kann diese extrem kurzen Laserpulse lediglich mit Q-switched oder mode-locked Lasern erreichen. Es verringert sich dadurch der Einfluss der Wärmeleitung erheblich. Auch fast vollkommen transparentes Gewebe kann mit Hilfe der Disruption getrennt werden.

Bei der Photoablation handelt es sich um Prozesse, die erstmals von Srinivasan 1982 [105] beobachtet und beschrieben wurden. Er fand bei der UV-Laserbestrahlung mit einem Excimer-Laser unter sehr geringer thermischer Belastung des Umfeldes eine sehr präzise Abtragung von Material im Picometer-Bereich. Dieser Prozess findet bei Energiedichten von 0,1–10 J/cm² und Laserpulsdauern im Bereich Nano- bis Mikrosekunden statt. Es kommt dabei sehr

wahrscheinlich zum Aufbruch von Kohlenstoffbindungen, die Molekülverbände werden dann explosionsartig herausgeschleudert [74][103].

1.2. Zielsetzung:

Ziel dieser Arbeit soll es sein, grundlegende weiterführende Daten für eine klinische Anwendbarkeit der Excimer-Laser-Goniophotablation als filtrierende Glaukomoperation ab-interno zu schaffen. Das ab-interno Verfahren hat unseres Erachtens gegenüber den ab-externo Verfahren den Vorteil, dass die Bindehaut an der Stelle der zu schaffenden Fistel nicht abpräpariert werden muss und so ein zusätzlicher Vernarbungsreiz vermieden wird, der ein Verkleben der Fistel fördert. Der Erfolg der Operation wird dadurch in einem relativ hohen Prozentsatz wieder zunichte gemacht. Gelänge es, die Fistel zwischen Vorderkammer und dem subkonjunktivalen Raum ohne wesentliche Manipulation an der darüberliegenden Bindehaut zu setzen, so sollte dieser Vernarbungsreiz deutlich reduziert werden.

Mit dem 308 nm Excimer-Laser ist es möglich, eine filtrierende Operation mit relativ geringem Aufwand ab-interno durchzuführen. Der 308 nm Laser bietet sich an, da Licht dieser Wellenlänge in eine Quarzfiber eingekoppelt werden und so die Energie in das Innere des Auges gebracht werden kann. Vom 308 nm Excimer-Laser ist bekannt, dass er sicher an okulären Geweben abladiert und die Zone des thermisch geschädigten Gewebes geringer ist, als bei den thermisch arbeitenden Lasern [76]. Zur Beurteilung der klinischen Anwendung sind Daten über Größe des Ablationsverhaltens und thermische Wechselwirkung mit dem Gewebe zu prüfen, was einerseits mit der physikalischen Messung, aber auch mit Hilfe von histologischen Schnitten durchgeführt wird. Im Anschluss daran wird an einem Versuchstier die technische Durchführbarkeit mit dem vorhandenen Material erprobt.

2. Material und Methode

2.1. Laser und Energiebestimmung

Als Strahlungsquelle diente ein Laser der Firma Lamda-Physik, Modell EMG 102. Als Füllgase wurden Xenon und Chlor verwandt. Die resultierende Wellenlänge lag bei 308 nm, die Pulslänge bei etwa 10 Nanosekunden, die Pulswiederholungsrate bei allen Versuchen bei 15 Hertz. Die maximale Ausgangsenergie betrug 150 mJ. Zur Energiemessung diente ein Joulemeter der Firma

Gentec, Modell ED-500. Es wurde jeweils vor und nach der Durchführung einer Versuchsreihe die vom Laser gelieferte Energie gemessen. War sie abgefallen, so wurde der Versuch erneut durchgeführt.

2.2. Sklera

Die Sklera, auch Lederhaut genannt, ist Teil der äußeren Augenhülle. Sie verleiht dem Auge Festigkeit und Gestalt. Nach ventral geht sie in die Hornhaut, orbitawärts in die Duraschichten des Fasciculus optici über. Sie besteht überwiegend aus kollagenen, teilweise auch aus elastischen Fasern, die zu Lamellen gebündelt und durch Mukopolysaccharide verbunden sind. Der Mukopolysaccharidanteil ist allerdings wesentlich geringer als in der Hornhaut. In der Regel sind die Fibrillen zu lamellenartigen Bündeln zusammengefasst, in elektronenmikroskopischen Präparaten erscheint die Anordnung meist unregelmäßiger als in der Hornhaut und nicht so deutlich wie in lichtmikroskopischen Schnitten.

Die Sehnen der extraokulären Muskeln gehen als parallele kollagene Bündel in die äußeren Skleraanteile über und verstärken dadurch ihre Anheftungsfläche. Die Dicke der Sklera beträgt in den hinteren Anteilen ca. 1 mm, im Bereich des Äquators zwischen den Ansätzen der äußeren Augenmuskeln um 0,5 mm, im Limbusbereich um 0,8 mm.

In den Versuchen wurden limbusnahe Sklerastücke aus maximal 5 Stunden zuvor enukleierten menschlichen Augen verwandt. Die Bulbi konnten frühestens 24 Stunden post mortem entnommen werden, das maximale Alter der Leichen betrug 48 Stunden. Die Sklerastücke wurden bei der Versuchsdurchführung in einen zuvor gefertigten Halter gespannt, die Aufbewahrung fand in einer feuchten Kammer statt. Die Dicke der Sklera wurde pachymetrisch, d. h. per Ultraschallmessung bestimmt.

Das Versuchstier, ein männliches Albino-Kaninchen stammte aus der zentralen Versuchstieranstalt. Dabei wurden die Vorschriften aus dem Tierschutzgesetz in der Fassung vom 25. Mai 1998 (BGBL I S.1105) § 10 TierSchG beachtet. Das Vorhaben wurde durch die Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit unter dem Geschäftszeichen IV A 4/5 – L I42 genehmigt.

2.3. Lichtleiter

Die im 3. Versuchsteil verwandten Lichtleiter waren Quarzfasern, deren optischer Kern $600\ \mu\text{m}$ betrug. Die letzten 4 mm des optischen Mantels und die mechanische Umhüllung wurde vor der Versuchsdurchführung entfernt, die Enden mit einem Spezialmesser des Herstellers geritzt und anschließend gebrochen. Danach erfolgte mit einer Speziallupe eine Kontrolle der Endflächen auf Planarität. Waren auf der Schnittfläche Unebenheiten festzustellen, so erfolgte ein neuer Schneidprozess.

2.4. Bestimmung der Ablationsraten

In der ersten Versuchsreihe wurde die Ablationsrate bei verschiedenen Energiedichten gemessen. Um die Energiedichte zu variieren, wurde der Abstand des Sklerahalters zur Linse verändert. Das bestrahlte Sklerastück befand sich dazu vor dem Fokus. Das Bestrahlungsfeld wurde durch eine Lochblende (Durchmesser $600\ \mu\text{m}$), die im stets gleichen Abstand zur Sklera blieb, konstant gehalten (Versuchsaufbau siehe Abbildung 1).

Anschließend wurden die Sklerastücke bis zur Perforation bestrahlt und die Skleradicke in Relation zu den benötigten Pulsen gesetzt, so dass die Ablationsrate, d.h. abgetragenes Gewebe pro Laserpuls bestimmt werden konnte. Der Zeitpunkt der Perforation wurde optisch mittels geschwärztem Photopapier bestimmt.

Dieser Versuch wurde für insgesamt 15 verschiedene Energiedichten durchgeführt, die jeweils notwendige Anzahl Laserpulse zur benötigten Perforation wurde registriert, bei jeder Energiedichte wurde die Sklera insgesamt 5 mal bis zur Perforation bestrahlt.

Nach Beendigung der Versuche wurden die Sklerastücke in Glutaraldehyd fixiert und zur histologischen Weiterverarbeitung gegeben.

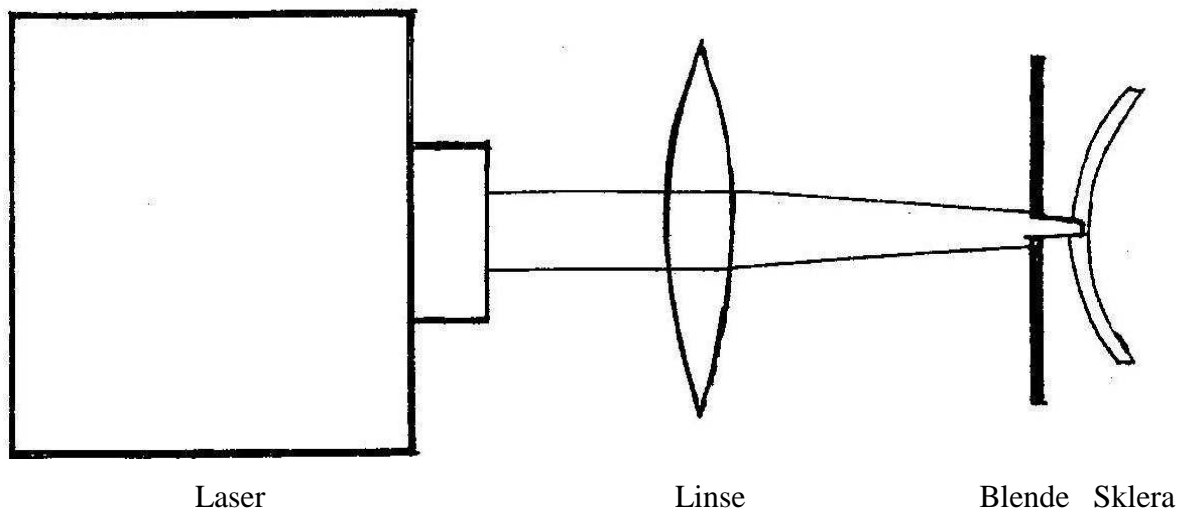


Abbildung 1: Schema des Versuchsaufbaus für die Bestimmung der Ablationsrate in Abhängigkeit von der Energiedichte

2.5. Temperaturmessung

Der Versuchsaufbau zur Temperaturmessung (siehe Abbildung 2) in der Sklera im Umfeld der bestrahlten Region war aus praktischen Gründen abgewandelt, da so eine bessere Abbildungsqualität erreicht werden konnte. Die Lochblende wurde gegen eine Schlitzblende mit einer Öffnung von $200 \times 2000 \mu\text{m}$ getauscht, so dass eine bessere Bestimmung des Abstandes zur Temperatursonde möglich war. Die Energiedichte betrug in diesem Versuchsaufbau 1600 mJ/cm^2 . Die zunächst durchgeführte Versuchsreihe bei einer Fluence von 2300 mJ/cm^2 wurde nach den ersten Versuchen abgebrochen, da die Sklera perforiert wurde, ohne dass die Kurve asymptotisch wurde, das heißt, kein verwertbares Temperaturniveau erreicht werden konnte. Aus diesem Grunde wurde eine neue Versuchsreihe bei einer Energiedichte von 1600 mJ/cm^2 begonnen. Die Temperatursonde (Typ THK 7425 Fa. Omega, USA) wurde von hinten durch eine Stichinzision in die Sklera gebracht, die Sonde selbst war mit einem X-Y-Schreiber (Kompensograph Fa. Siemens) gekoppelt. Die seitliche Verschiebung der Sklera zur Schlitzblende war mit Hilfe einer Mikrometerschraube möglich. Es wurde dann im Bereich von $2500\text{-}100 \mu\text{m}$ in $300\mu\text{m}$ Schritten der Anstieg der Temperatur in der Sklera bei Bestrahlung gemessen. Dazu wurde eine Energie gewählt, die sicher über der Ablationsschwelle lag, da in diesem Bereich die thermisch geschädigten Zonen geringer ausfallen. Der Temperaturanstieg wurde registriert bis zum Erreichen eines Temperaturmaximums in der Plateauphase.

Die Raumtemperatur lag bei 21,0 Grad Celsius, nach dem Erreichen eines Temperaturmaximums wurde jeweils gewartet, bis das System auf Raumtemperatur abgekühlt war, um dann in einem um 300 μm geringeren Abstand zur Temperatursonde eine neue Messung durchzuführen.

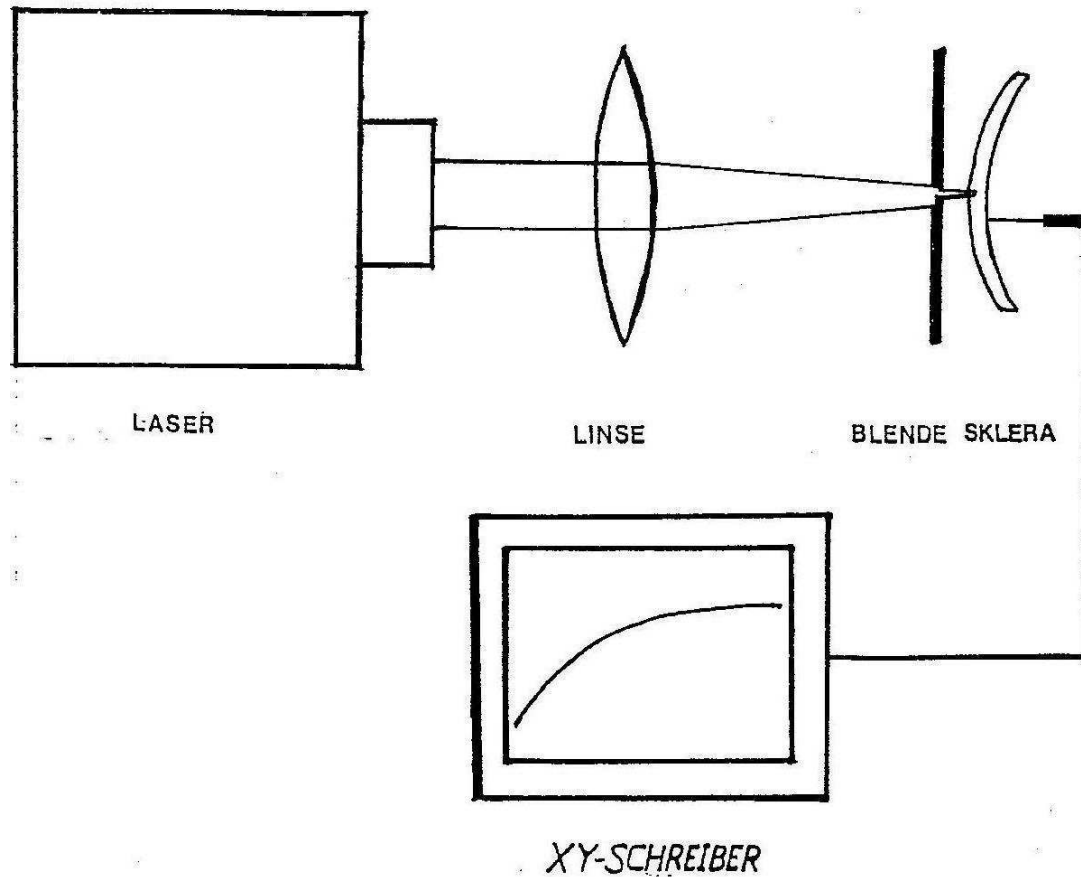


Abbildung 2: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Temperaturanstiegs in Abhängigkeit von der Distanz

2.6. Versuche mit der Glasfaser

Im dritten Teil der Versuche wurde die Laserstrahlung in eine Glasfaser mit einem optischen Kern von 600 μm Durchmesser eingekoppelt. Die maximal erreichbare Energie lag bei 2500 mJ/cm^2 , so dass gewährleistet war, dass auch hier die Energiedichte sicher über der Ablationsschwelle lag.

Untersucht werden sollte, ob auch bei der Arbeit mit einer Glasfaser vergleichbar große, thermisch geschädigte Zonen auftreten. Dazu wurde Sklera mit Hilfe des durch die Quarzfaser geleiteten Laserstrahls bei einer Energie von 2500 mJ/cm^2 perforiert. Danach verglichen wir in histologischen Schnitten die Größe der thermisch geschädigten Zonen mit denen, die bei gleicher Energie, jedoch im freien Laserstrahl perforiert wurden.

2.7. In vivo Versuch:

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit führten wir eine Operation an einem zuvor mit Ketanest betäubten Kaninchen durch. Vor der Operation wurde die Pupille mit einem Miotikum enggestellt und an der Stelle der geplanten Sklerotomie eine subkonjunktivale Blase mit einer Injektion von Hyaluronsäure-Viskoelastikum (Healon®) geschaffen, so dass bei Perforation der Sklera die Konjunktiva geschützt war. Es wurde außerdem nach der Parazentese die Vorderkammer mit Healon® gefüllt, um ein Zusammenfallen zu verhindern. Im Anschluss daran wurde die Fiber, die in der oben beschriebenen Weise vorbereitet wurde, quer durch die Vorderkammer bis an den Kammerwinkel vorgeschoben (Abbildung 3), dann der Kammerwinkel mit einer Energie von 2500 mJ/cm² und einer Wiederholungsrate von 15 Hertz bestrahlt bis zur Perforation, was einerseits durch den Operateur selbst aufgrund des Nachlassens des Widerstandes fühlbar war, zusätzlich entstand eine subkonjunktivale Blase, wenn nach erfolgreicher Perforation das Healon® der Laserstrahlung ausgesetzt war. 10 Minuten nach der Operation wurde das Tier eingeschläfert und die operierten Bulbi enukleiert, in Glutaraldehyd fixiert und zur histologischen Weiterverarbeitung gegeben, die mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung [2] durchgeführt wurde.

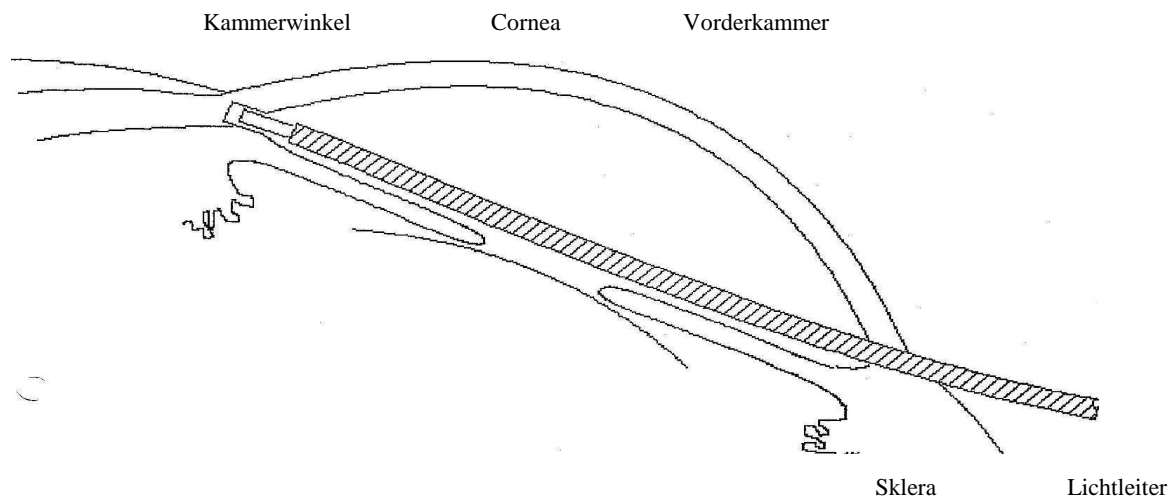


Abbildung 3: Lage der Quarzfaser bei der Sklerotomie

3. Ergebnisse

3.1. Ablationsraten

Bei dem ersten Teil der Versuchsreihe wurden limbusnahe Sklerastücke enukleierter menschlicher Bulbi bei unterschiedlicher Energiedichte bis zur Perforation bestrahlt.

Es ergab sich folgende Kurve des Ablationsverhaltens des 308nm Excimer Lasers für sklerales Gewebe.

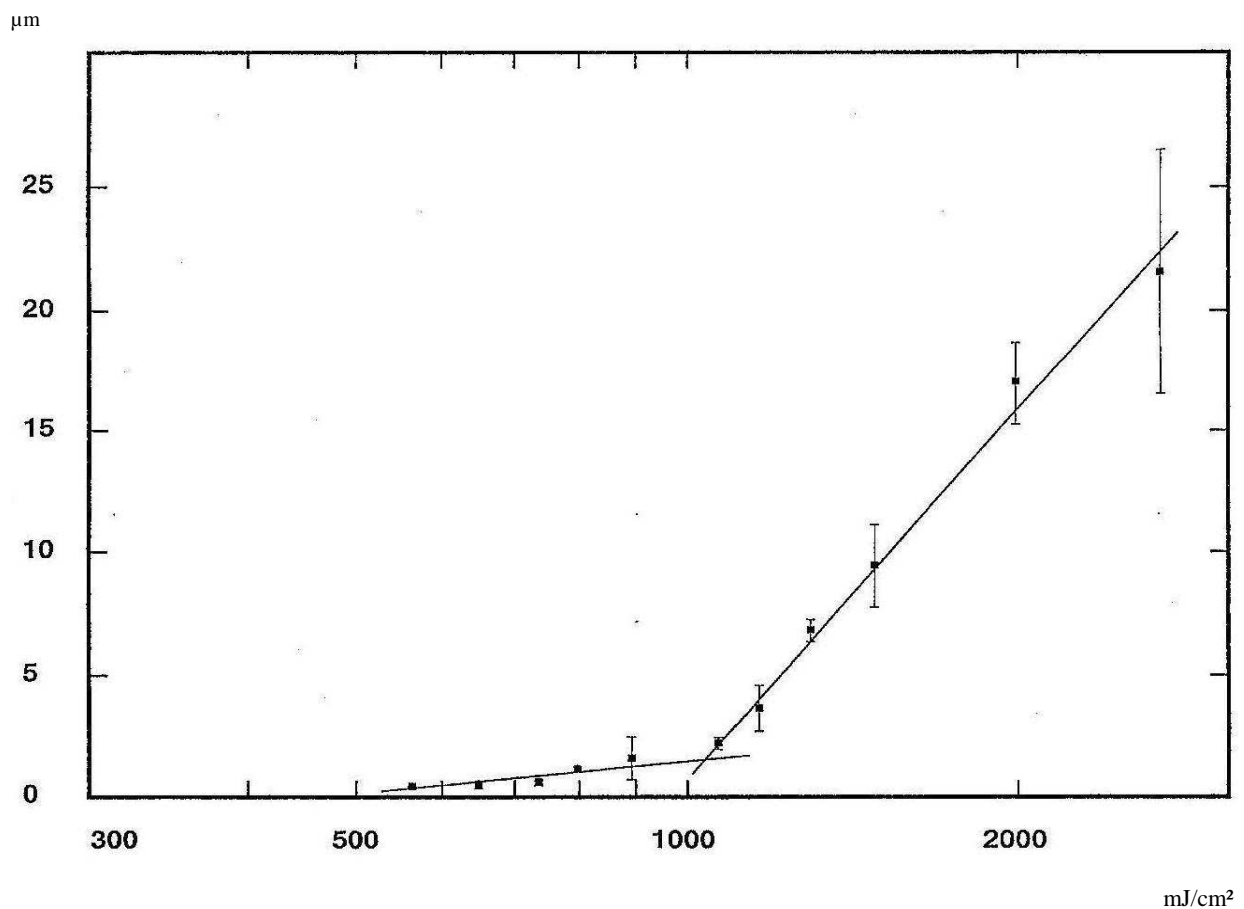


Abbildung 4: Ablationsrate (μm) in Abhängigkeit von der Energiedichte (mJ/cm²) für humanes Skleragewebe zur Erzeugung einer Perforation

Während der Versuche fiel auf, dass bei niedrigen Energiedichten von ca. 600-700 mJ/cm² die Sklera nach der Bestrahlung mit 1000-700 Laserpulsen (entspricht einer Zeit von 110-46 Sekunden bei einer Wiederholungsrate von 15 Hertz) bis zur endgültigen Perforation stark getrocknet und nahezu transparent war.

Bei Energiedichten von 800-1100 mJ/cm² und einer Bestrahlung mit 450-166 Pulsen (entspricht einer Bestrahlungszeit von ca. 30-11 Sekunden), stiegen während der Bestrahlung Qualmwölkchen auf. Auch hier erschien die Sklera makroskopisch getrocknet, wenn auch nicht in demselben Maße, wie bei den geringen Energiedichten.

Lediglich bei den höheren Energiedichten über 1200 mJ/cm² erschien die Sklera makroskopisch unverändert.

Die dargestellte Ablationskurve (Abbildung 4) selbst steigt bei Energiedichten bis 1100 mJ/cm² nur gering an, es konnten in diesem Bereich Ablationsraten von 0,43-3,68 µm pro Laserpuls gemessen werden. Im Bereich einer Energiedichte über 1200 mJ/cm² steigt dann die Ablationsrate stark an auf Werte von maximal 21,6 µm bei einer Energiedichte von 2700 mJ/cm².

Die zur Perforation benötigte Pulszahl lag bei den Versuchen zwischen 1000 (bei einer Energie von 560 mJ/cm²) und 25 (bei einer Energie von 2700 mJ/cm²).

3.2. Histologische Untersuchung der Sklera

Es wurden im histologischen Labor exemplarisch für jeden Energiedichtenbereich Serienschnitte vorgenommen und einer H-E-Färbung unterzogen.

Man sah bei den Schnitten, die mit einer Energiedichte von 560-1000 mJ/cm² erzeugten Präparate, an den Rändern eine breite Zone von karbonisiertem und thermisch geschädigtem Gewebe in einer Breite von bis zu 200 µm (Abbildung 5a-5d).

Bei den Schnitten, die von der Sklera gemacht wurden, bestrahlt mit einer Energie von über 1100 mJ/cm², lag die thermisch geschädigte Zone in einem deutlich geringeren Bereich. Hier fanden sich bei der Energiedichte von 1100-1500 mJ/cm² Karbonisierungs- und Denaturierungszonen in einem Bereich um 100 µm (Abbildung 6a und 6b).

Bei den Sklerastücken, die mit der in diesem Versuch am höchsten erreichten Energiedichte von ca. 2700 mJ/cm² bestrahlt wurden, lag die Denaturierungszone noch in einer Größenordnung von 60-90 µm (Abbildung 7a und 7b).

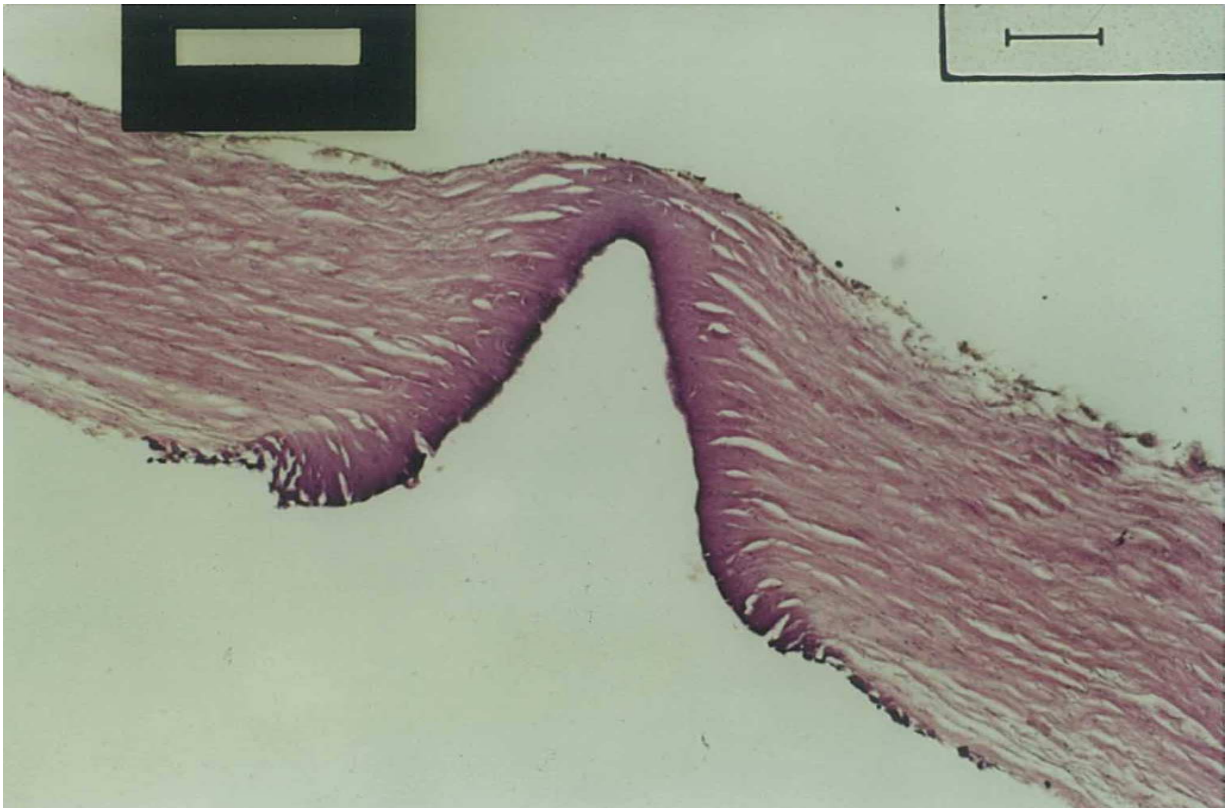


Abbildung 5 a: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1000 mJ/cm^2 (10-fache Vergrößerung)
Schmaler dunkellilafarbener Karbinsierungssaum neben hellerem Denaturierungssaum und Übergang zum kollagenen Gewebe

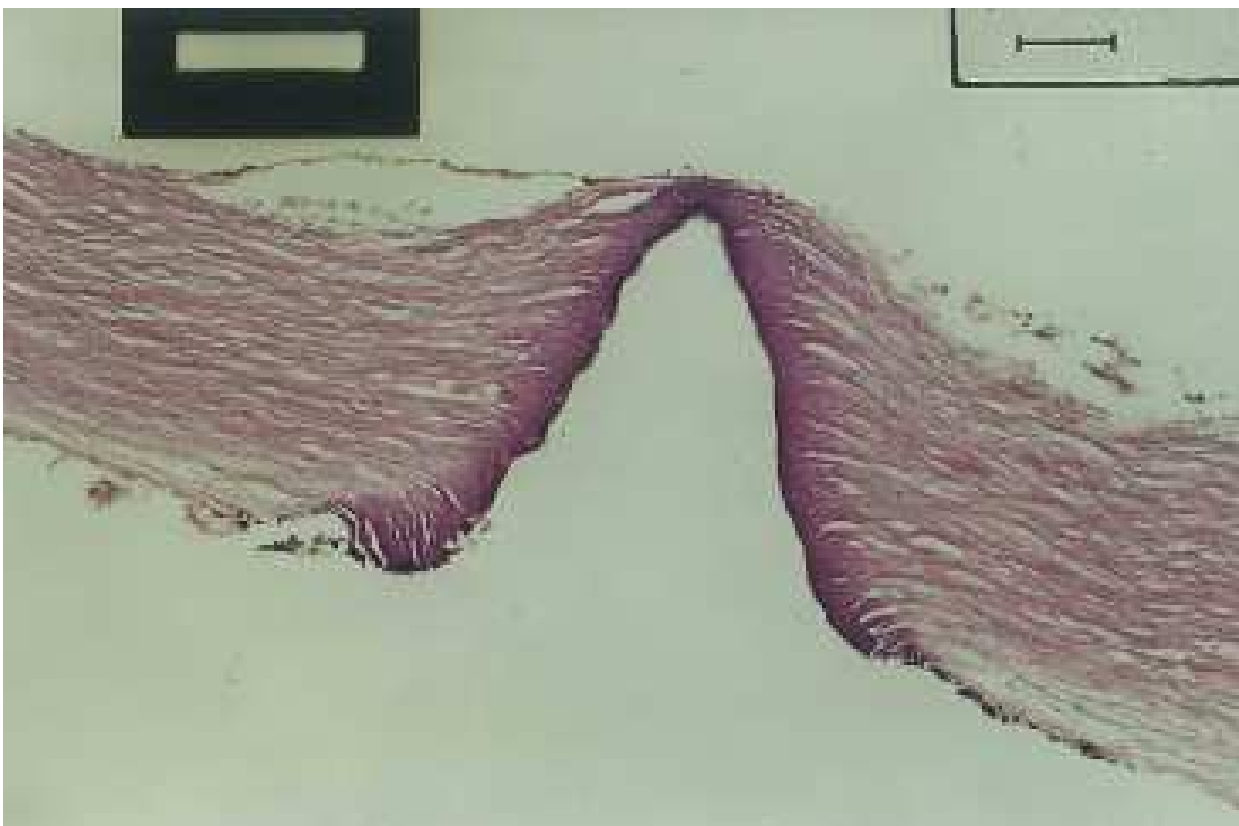


Abbildung 5b: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1000 mJ/cm^2 (10-fache Vergrößerung)

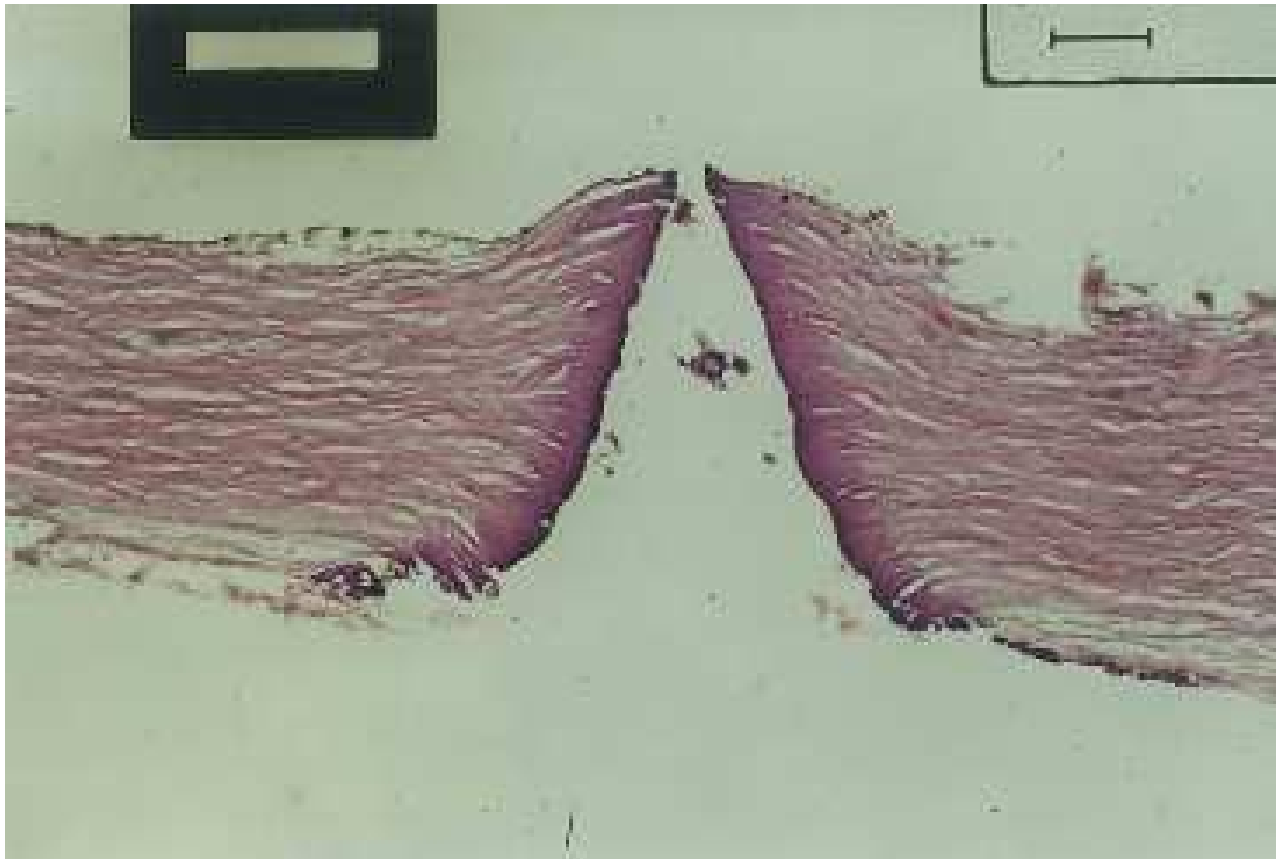


Abbildung 5c: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1000 mJ/cm^2 (10-fache Vergrößerung)



Abbildung 5d: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1000 mJ/cm^2 (40-fache Vergrößerung)

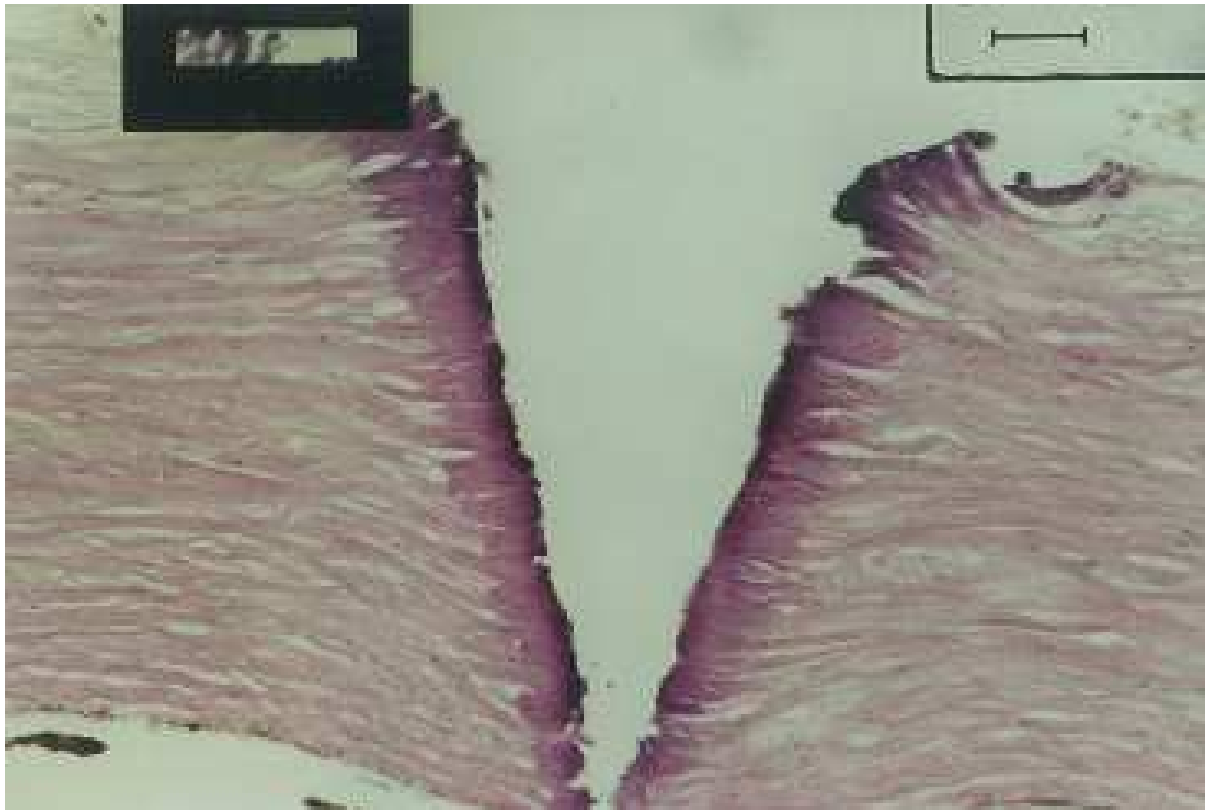


Abbildung 6a: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1500 mJ/cm² (20-fache Vergrößerung)

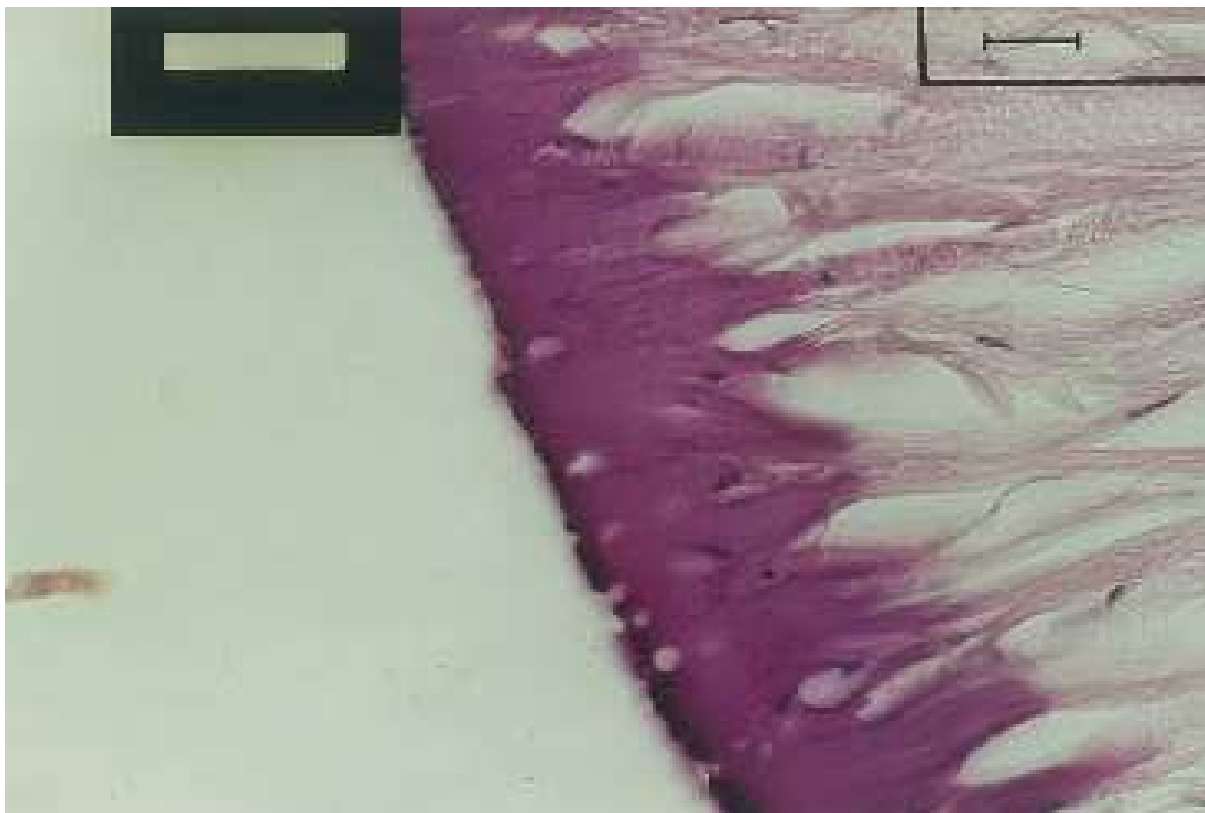


Abbildung 6b: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 1500 mJ/cm² (40-fache Vergrößerung)

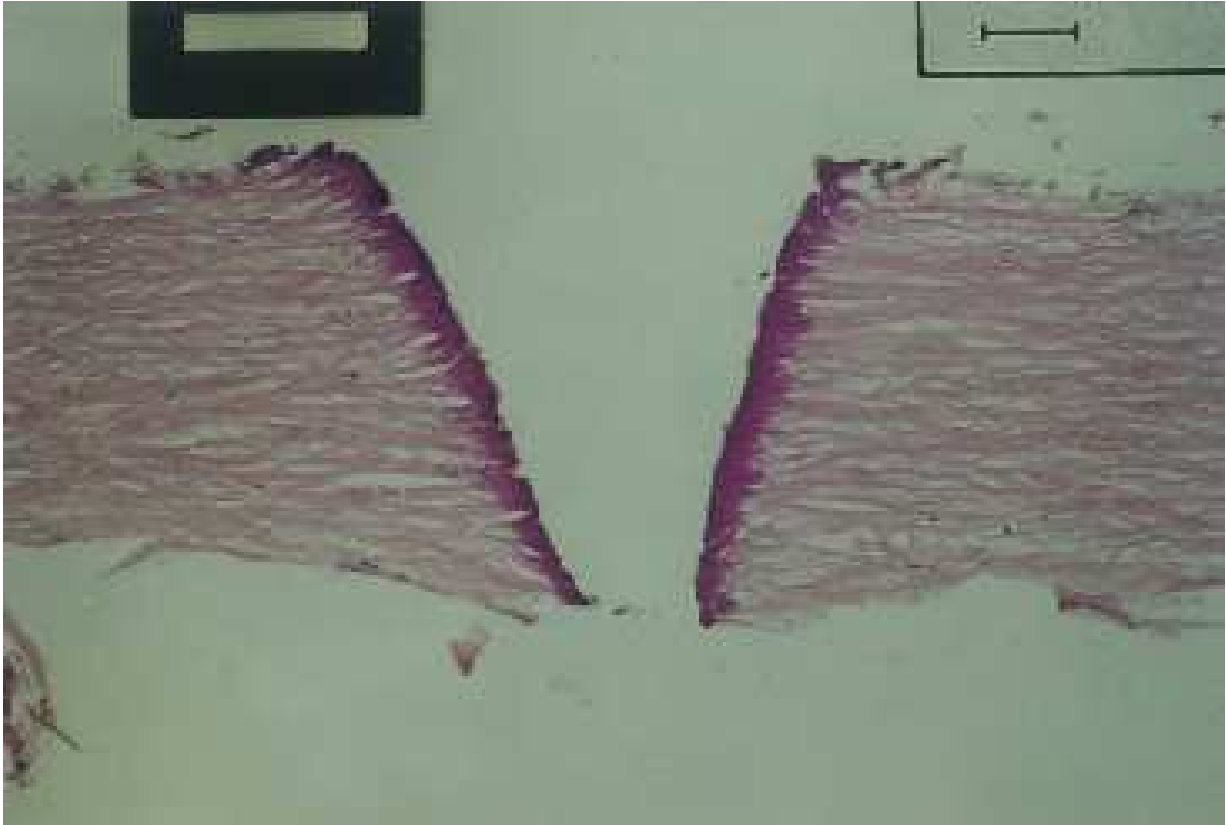


Abbildung 7a: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 2700 mJ/cm² (10-fache Vergrößerung)

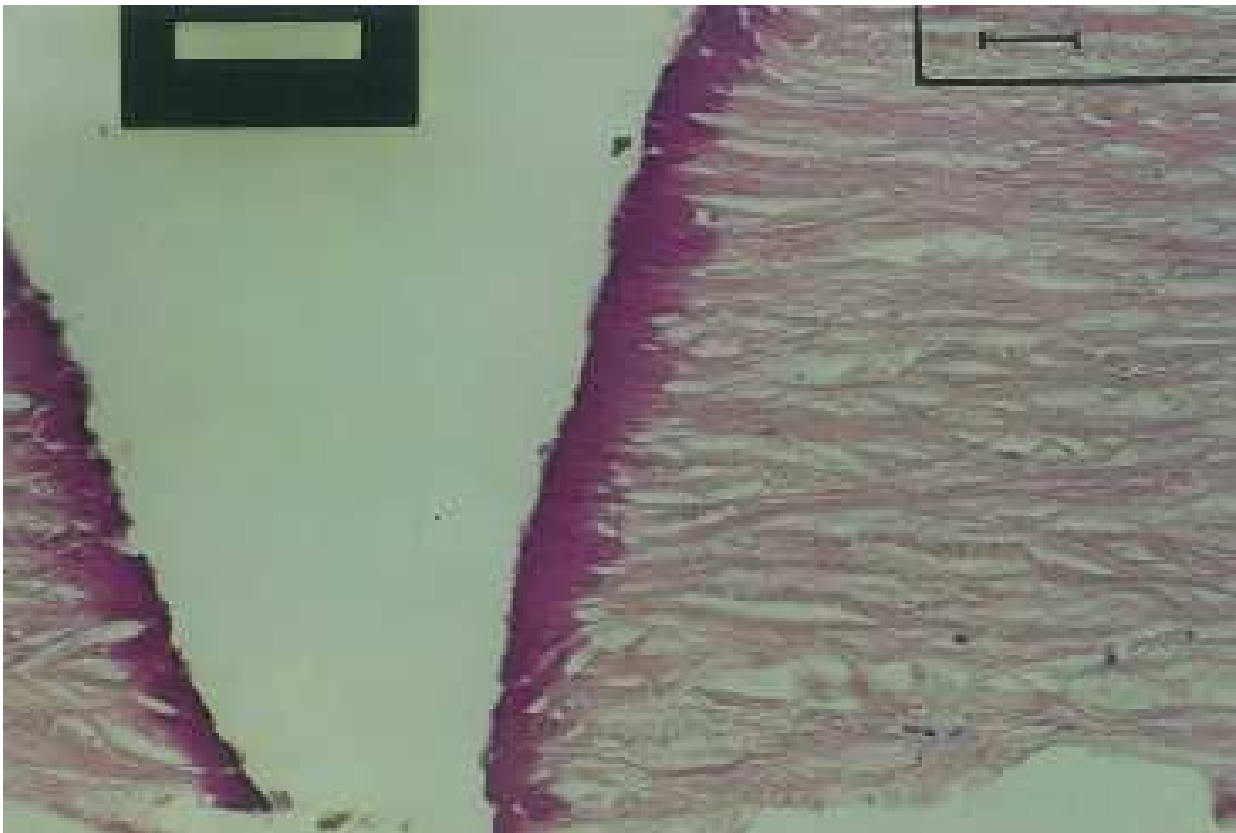


Abbildung 7b: Sklera: Laserbestrahlung mit einer Energiedichte von 2700 mJ/cm² (30-fache Vergrößerung)

3.3. Bestimmung des Temperaturverhaltens

In dem zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde gemessen, wie stark der Temperaturanstieg in der bestrahlten Sklera war. Das Ergebnis der Untersuchung ist in der halb-logarithmischen Kurve (Abbildung 8) zu sehen. Die minimal bestimmte Temperaturdifferenz lag in einem Abstand von 2500 μm und betrug 7 Grad. Die maximal gemessene Temperaturdifferenz lag bei 40 Grad in einem Abstand von 100 μm von der Messsonde, das heißt, die absolute Temperatur lag bei ca. 61 Grad Celsius. Diese Temperatur ist, wie oben dargestellt wurde, ausreichend, um Eiweiß zu denaturieren und korreliert gut mit den Ergebnissen, die aus den histologischen Schnitten gewonnen wurden. Eine Messung in einer noch geringeren Distanz ist mit dieser Meßanordnung nicht zu führen und soll auch nicht Ziel der Untersuchungen sein.

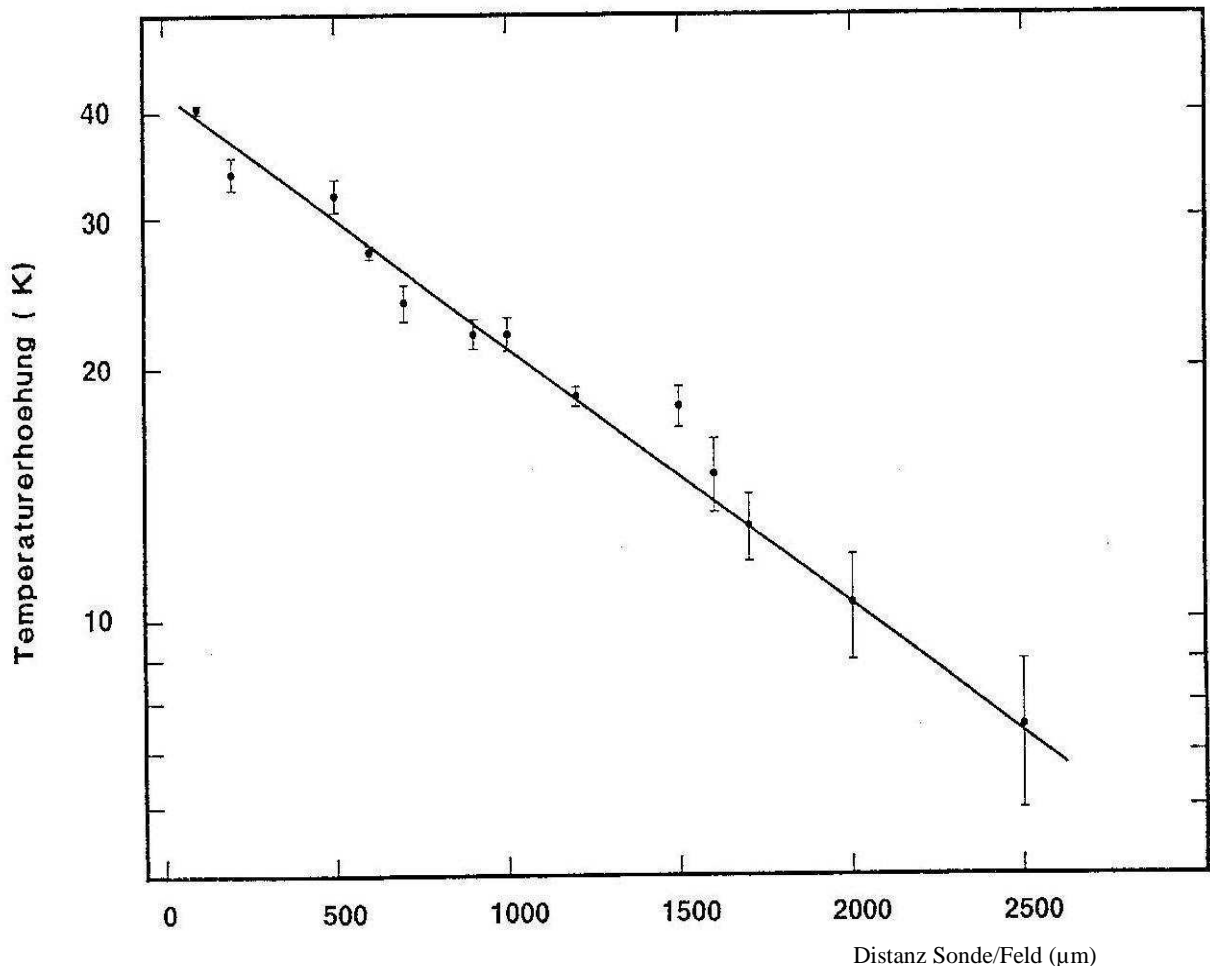


Abbildung 8: Temperaturerhöhung in der Sklera in Abhängigkeit von der Sondenentfernung

3.4. Histologischer Vergleich Glasfiber versus freie Perforation.

In diesem Teil wurden die histologischen Schnitte der Sklerastücke verglichen, die in beiden Fällen mit einer Energie von 2500 mJ/cm² bearbeitet wurden, einmal mit dem freien Laserstrahl, im zweiten Fall mit einer 600 µm Quarzfiber. Die Quarzfiber wurde bei diesem Versuch im stetigen Kontakt zu dem Sklerastück belassen, so dass sicher noch eine mechanische Komponente hinzukommt, erkennbar in Abbildung 9a.

Hier ist zu sehen, dass das letzte Stück Sklera zwar thermisch geschädigt, jedoch nicht vollkommen abladiert wurde, sondern noch einseitigen Kontakt hat zur Lederhaut hat, was bedeuten könnte, dass hier Gewebeerreißung durch das Vorschieben der Quarzfiber stattgefunden hat.

Die mechanische Komponente ist auch erkennbar in Abbildung 9b.

Hier sind die Faserbündel in Richtung der Vorschubachse der Quarzfiber deformiert.

Auch in Abbildung 9c und 9d ist jeweils eine Abschilferung des Kanalrandes zu erkennen, wie sie in den Versuchen mit dem freien Laserstrahl nicht zu finden war.

Eine weitere Komplikation könnte Ursache für die ungleichmäßige Begrenzung des Perforationskanals in Abbildung 9e sein. Hier sieht man, dass die linke Seite des Kanals eine ganz gering thermisch geschädigte Zone aufweist, während die gegenüberliegende Seite eine breite und unsauber begrenzte Schicht aufweist. Hier besteht die Möglichkeit, dass, obwohl vorher kontrolliert, die Schnittfläche der Quarzfiber Inhomogenitäten aufgewiesen hat, die zu einer seitlichen Abstrahlung des Laserstrahls geführt hat. Auch ist es denkbar, dass die Schädigung der Quarzfiber erst während des Laserprozesses selbst stattgefunden hat.

Eine weitere Erklärung wäre, dass das entweichende abladierte gasförmige Gewebe den Weg an der Quarzfiber entlang in die Vorderkammer nimmt. Das durch die nachfolgenden Laserpulse zusätzlich aufgeheizte Gas kann so zu einer weiteren thermischen Schädigung des umliegenden Gewebes führen.

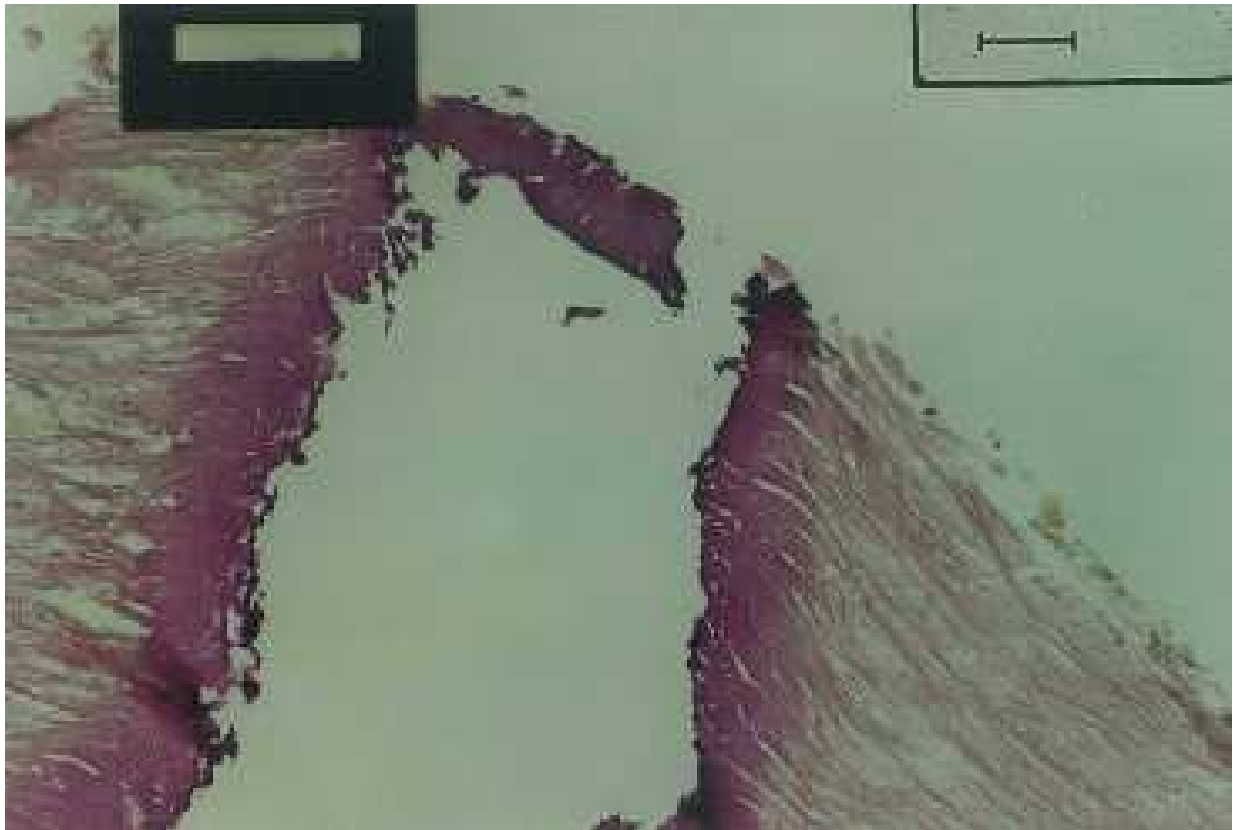


Abbildung 9a: Sklera mit 2500 mJ/cm² durch eine Quarzfiber bestrahlt.
Mechanischer Vorschub des Perforationskanaldeckels (20-fache Vergrößerung)

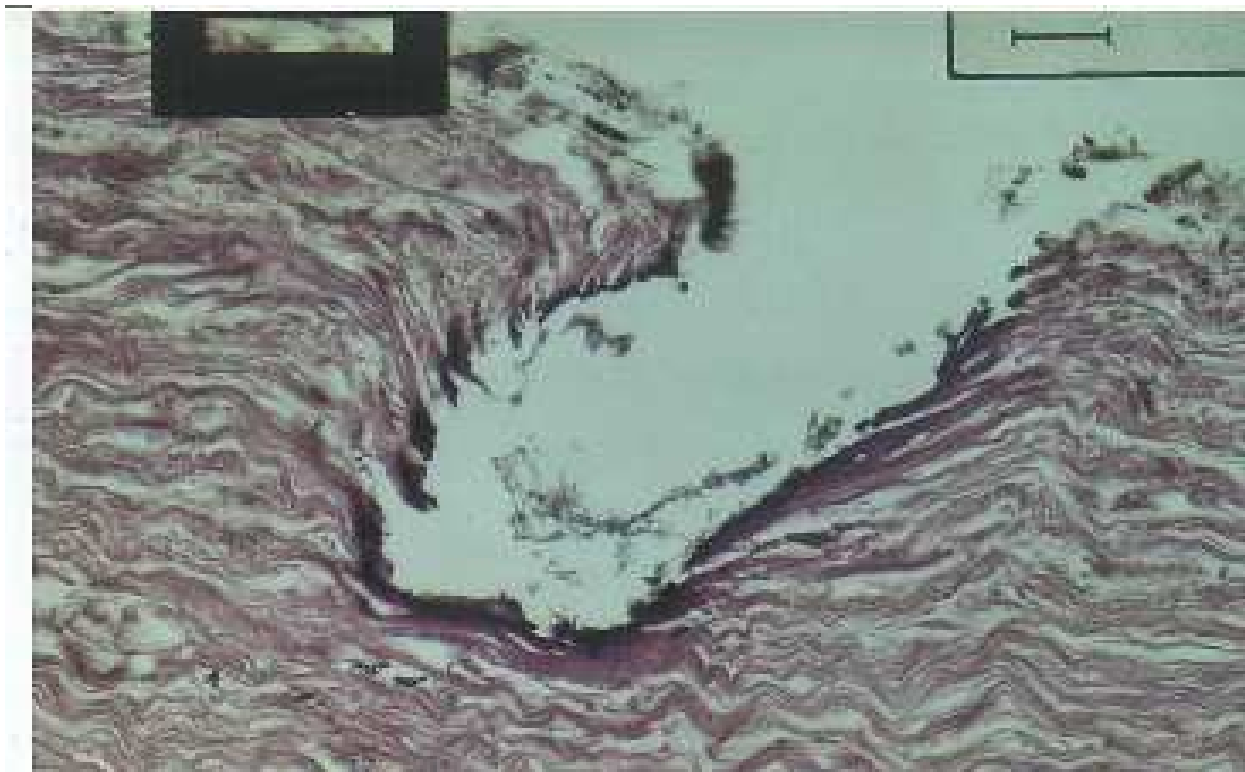


Abbildung 9b: Sklera mit 2500 mJ/cm² durch eine Quarzfiber bestrahlt.
Mechanische Deformation der Kollagenfibrillen (20-fache Vergrößerung)

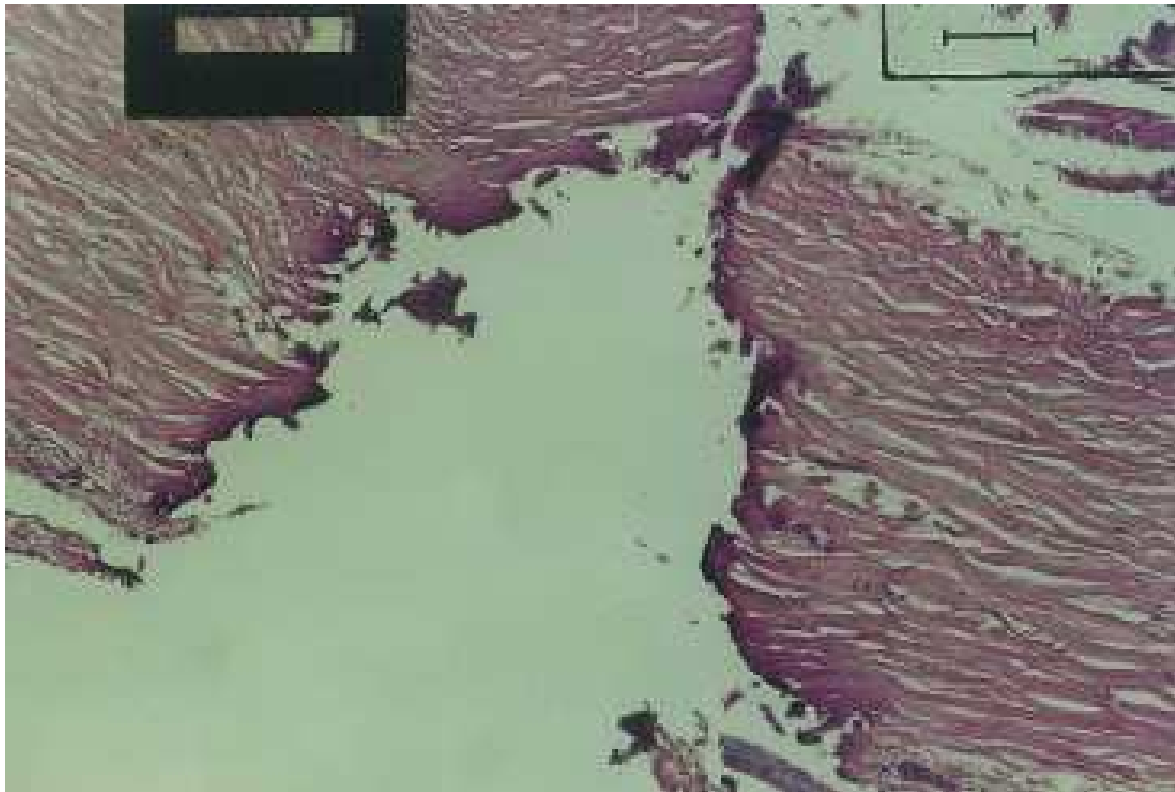


Abbildung 9c: Sklera mit 2500 mJ/cm² durch eine Quartzfiber bestrahlt.
Abschilferungen im Bereich des Perforationskanalrandes (20-fache Vergrößerung)

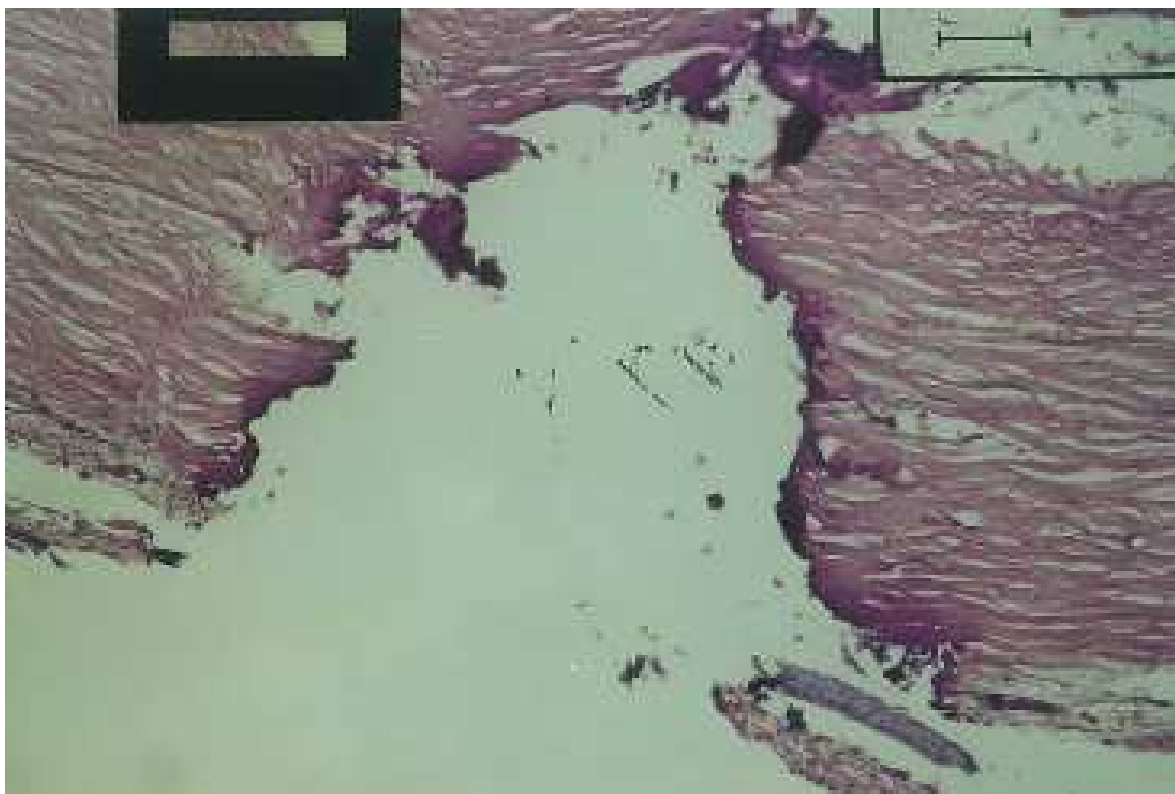


Abbildung 9d: Sklera mit 2500 mJ/cm² durch eine Quartzfiber bestrahlt.
Abschilferungen im Bereich des Perforationskanalrandes (20-fache Vergrößerung)

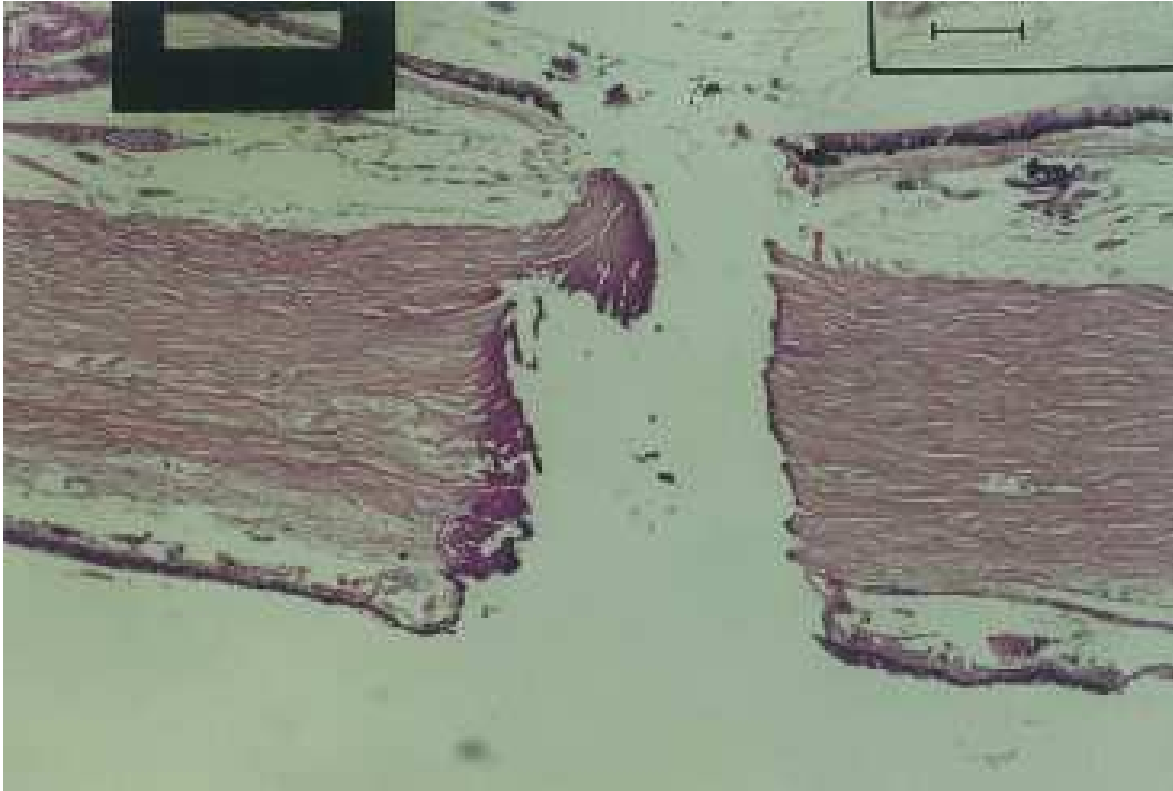


Abbildung 9e: Sklera mit 2500 mJ/cm^2 durch eine Quartzfaser bestrahlt.
Ungleichmäßige Schädigung der Kanäle (20-fache Vergrößerung)

3.5. Histologische Untersuchungen der Versuchstieraugen

Nach dem in-vivo Versuch wurden die beiden Kaninchenbulbi histologisch aufgearbeitet. Die Operation war nach entsprechender Vorbereitung problemlos durchzuführen, intraoperative Komplikationen traten nicht auf.

Das Tier wurde 10 Minuten nach der Operation eingeschläfert und die Bulbi enukleiert, danach wurde eine Fixierung in Glutaraldehyd und eine Einbettung der Präparate in Paraffin vorgenommen. Im Anschluss daran erfolgte das Schneiden mit dem Mikrotommesser und eine Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Auf den Abbildungen 10a und 10b sind Schnitte des rechten Auges dargestellt, auf den Abbildungen 10c und 10d des linken Auges.

Auch hier fallen wieder die sehr ungleich geschädigten Schnittträger auf. Auf der einen, weniger geschädigten Seite, findet sich lediglich ein wenige μm messender Randsaum, das seitlich dahinter liegende Gewebe erscheint kaum koaguliert. Auf der anderen Seite dagegen sieht man hinter dem schmalen karbonisierten Rand eine bis 150 μm in das Gewebe reichende breite Denaturierungszone. Neben den oben angestellten Überlegungen zu den unterschiedlichen Schädigungszonen könnten hier auch operationstechnische Schwierigkeiten zum Tragen kommen. So ist der Einführwinkel der Glasfaser nicht senkrecht zum Verlauf der Sklera und somit auch nicht zu den Kollagenfibrillen. Es besteht die Möglichkeit, dass die stärker geschädigte Seite mehr vor der Quarzfaser liegt als die weniger geschädigte Seite und aus diesem Grunde dort eine stärkere Tiefenwirkung stattfindet. Gleichzeitig könnte auf der anderen Seite das vorher thermisch geschädigte Gewebe durch die nachfolgenden Pulse abladiert worden sein. Es zeigt sich jedoch eine komplette Perforation der Sklera.

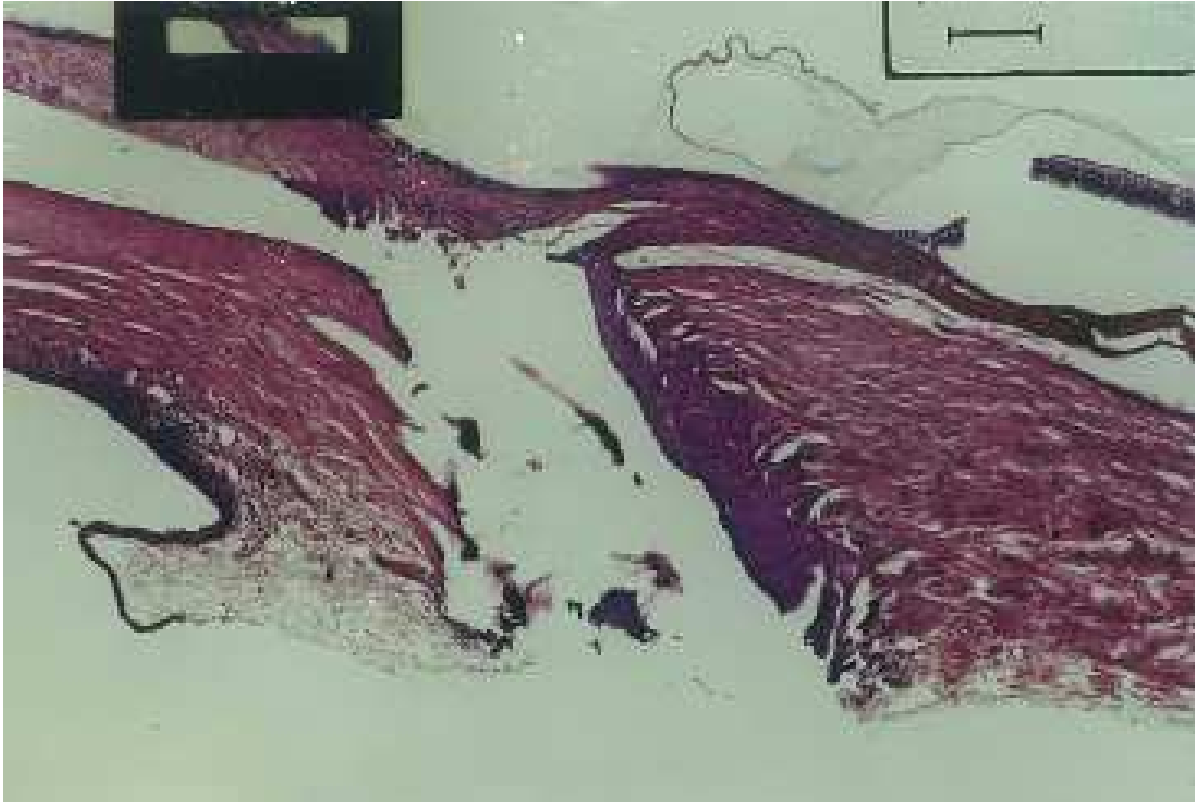


Abbildung 10 a: Rechtes Auge nach Perforation mit einer Glasfaser bei 2500 mJ/cm² mit sehr asymmetrischen Schnittträndern (10-fache Vergrößerung)

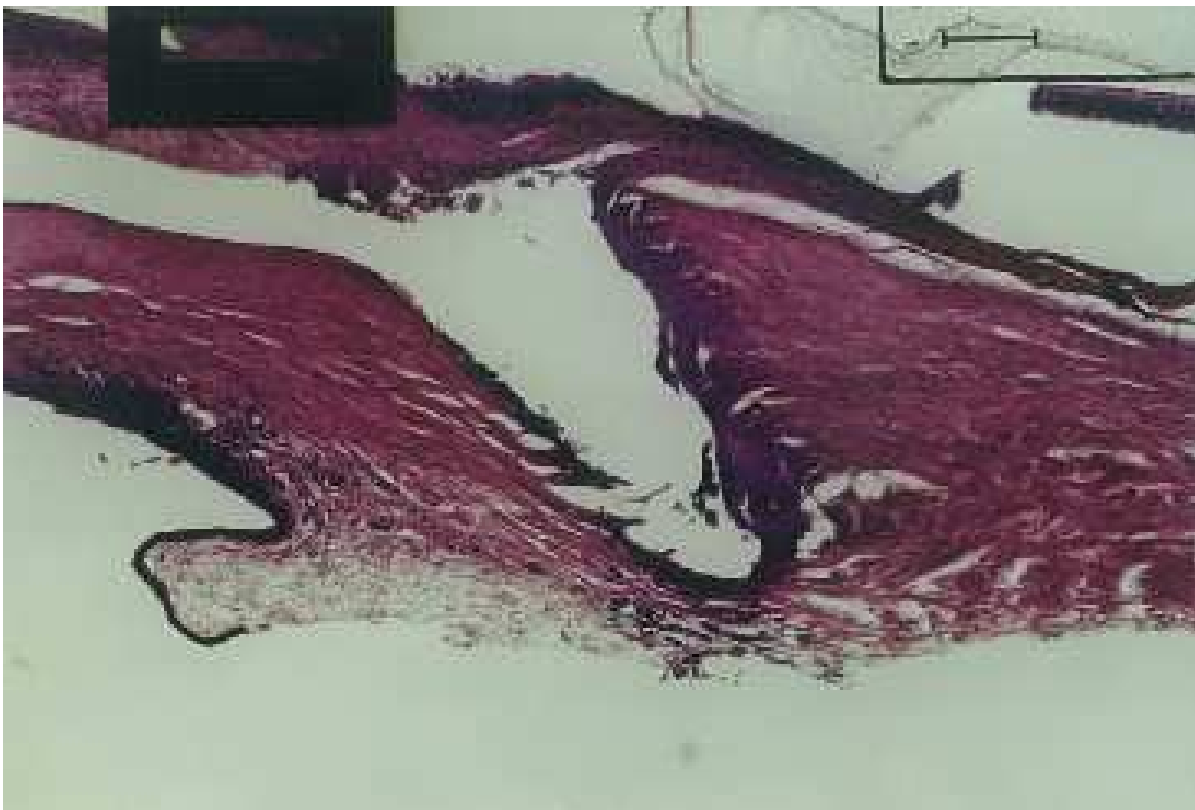


Abbildung 10b: Rechtes Auge nach Perforation mit einer Glasfaser bei 2500 mJ/cm² mit sehr asymmetrischen Schnittträndern (10-fache Vergrößerung)

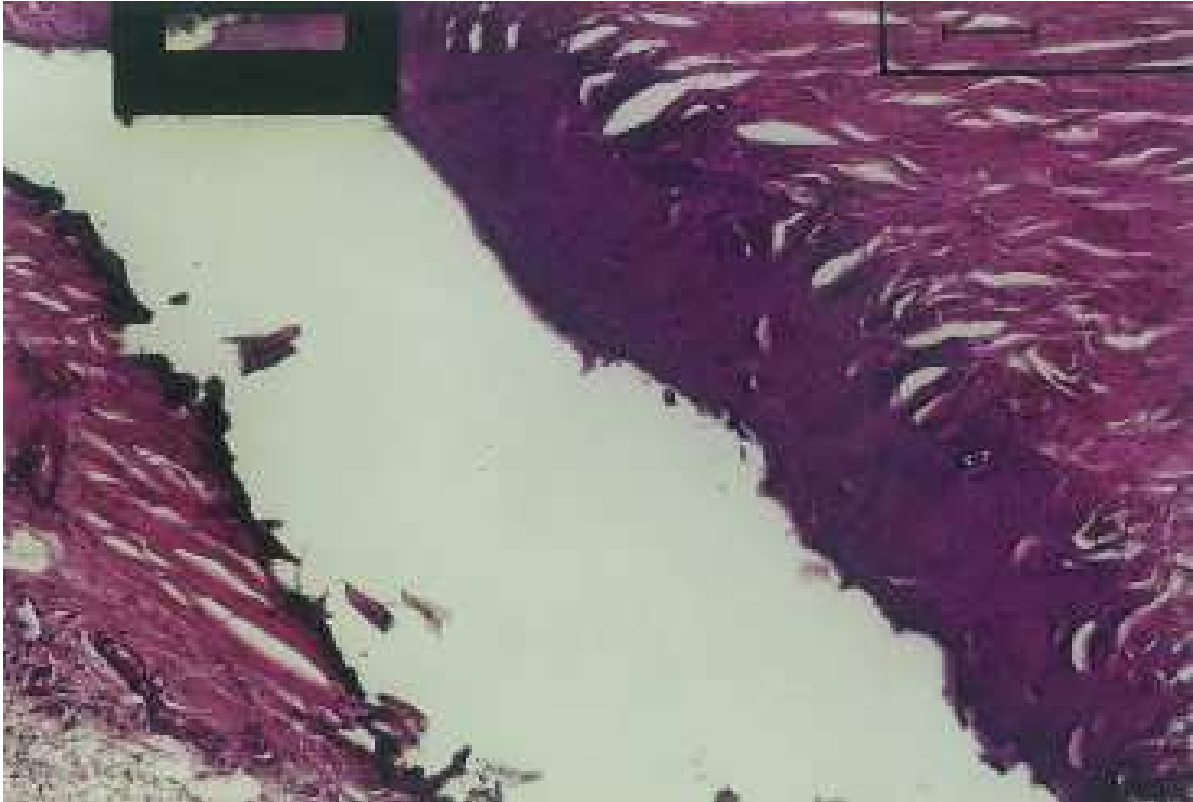


Abbildung 10c: Linkes Auge nach Perforation mit einer Glasfaser bei 2500 mJ/cm² mit sehr asymmetrischen Schnittträgern (40-fache Vergrößerung)

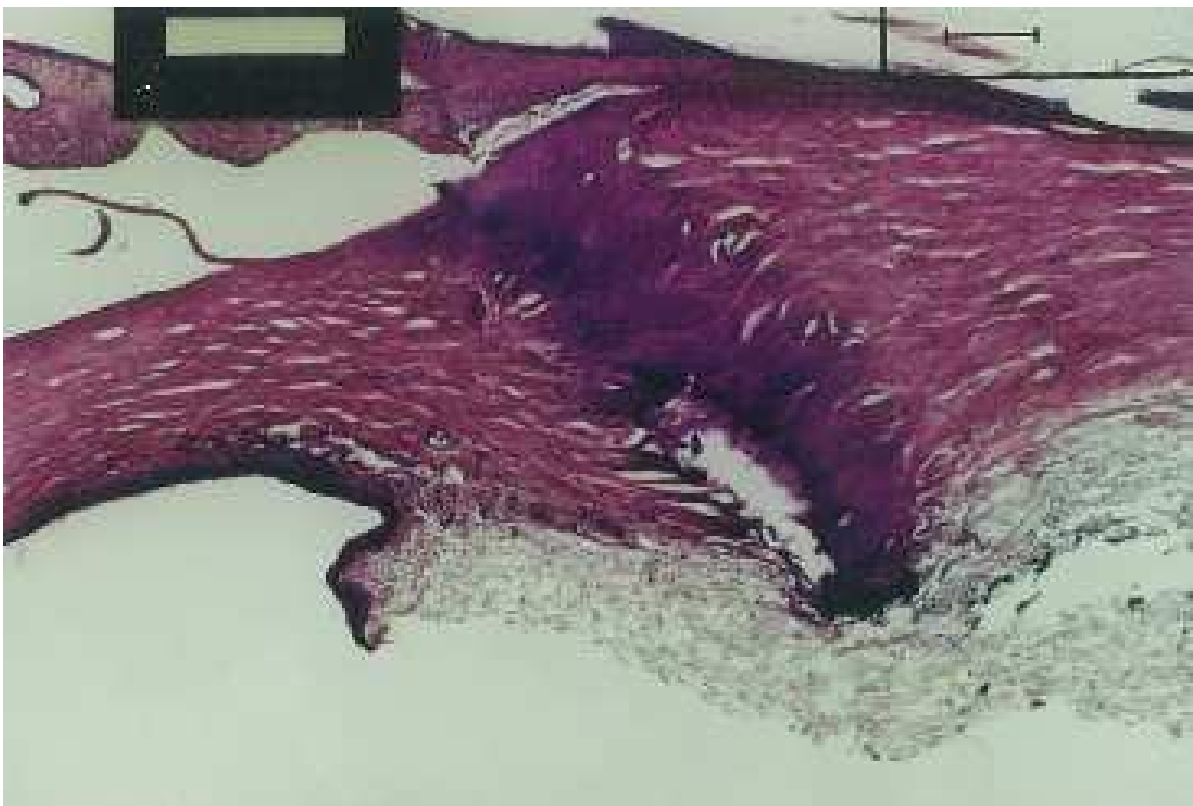


Abbildung 10 d: Linkes Auge nach Perforation mit einer Glasfaser bei 2500 mJ/cm². Präparat vom Rand des Schnittkanals (20-fache Vergrößerung)

Diskussion

In der Glaukomtherapie sind bisher schon verschiedene Arten von Laser eingesetzt worden, um fistulierende Operationen durchzuführen. Sowohl Argon-, Ruby-, Nd:YAG-, Infrarot-, Farbstoff- und Kryptonlaser haben Anwendung gefunden. Die Wirkung ist entweder thermisch oder disruptiv. Die Anwendungsart ist bei den fistulierenden Einsätzen ab-externo oder ab-interno, wobei hier wieder unterschieden werden muss zwischen einer Übertragung der Laserenergie mit Hilfe einer Quarzfiber oder mit Hilfe eines Kontaktglases [19][24][27][46][48][62][97][102][104][115][116][117][119].

Seit kurzem steht auch eine endoskopisch kontrollierte Goniotomiemethode zur Verfügung, die bisher jedoch nur präklinische Anwendung gefunden hat [29].

Im klinischen Alltag etabliert sind die sogenannte ALT (Argon-Laser-Trabekuloplastik) und seit einigen Jahren die SLT (selektive Laser-Trabekuloplastik) als Trabekuloplastiken ab-interno mit dem Laser sowie die Zyklphotokoagulation als ab-externo-Methode [70].

Von großer Wichtigkeit für den langfristigen Erfolg einer Methode sind die möglichst geringe Stimulation der Wundreparaturmechanismen [71] und ein minimales Nebenwirkungsprofil. Bei einer ab-interno-Methode bleibt die Konjunktiva unverletzt, so dass ein wichtiger Faktor für die Stimulation der Fibroblasten entfällt. Der Vorteil der gonioskopisch vorgehenden Methoden ist sicherlich das wegfallende Infektionsrisiko, da das Auge nicht geöffnet werden muss, teilweise gestaltet sich das Arbeiten mit einem Gonioskop aber schwierig.

Die Wahl für unsere Versuche fiel auf den Excimer-Laser, da von dieser Laserart bekannt ist, dass biologisches Gewebe sehr genau abgetragen werden kann und die Zone der thermischen Schädigung eher als gering einzustufen ist, vor allem, wenn man die Schädigungszonen zum Vergleich heranzieht, die mit einem thermisch arbeitenden Laser hervorgerufen werden [25].

Die Abtragsart des Excimer Lasers ist ablativ, d.h. kleine Molekülverbände werden aus dem Gewebe herausgeschleudert, die wiederum größere Gewebestücke mit sich reißen [75][22][23].

Da Vernarbungsvorgänge meist am Misslingen einer fistulierenden Operation schuld sind, versucht man, die Traumatisierung des Gewebes möglichst gering zu halten. Das

Absorptionsmaximum der Sklera liegt bei 190 nm [66], so dass die Wahl am ehesten auf einem 193 nm Excimer Laser fallen müsste, das Licht dieser Wellenlänge kann jedoch nicht mit Hilfe von Quarzfasern übertragen werden.

Nimmt man als weitere Voraussetzung, dass die Bindehaut nicht in Mitleidenschaft gezogen werden soll, d.h. man eine Sklerektomie ab-interno durchführen will, so bleibt als einzige Wahl der 308 nm Excimer Laser, da das Licht dieser Wellenlänge im Gegensatz zum 193 nm Laser in eine Glasfaser eingekoppelt werden kann. Der Einsatz eines 248 nm Excimer Lasers verbietet sich aufgrund der mutagenen Eigenschaft dieser Wellenlänge [66][80]. Das Mutagenitätsrisiko bei der 308 nm Strahlung ist im Vergleich dazu eher vernachlässigbar, bleibt aber prinzipiell bestehen. So fanden de With und Greulich bei der vergleichenden Bestrahlung von Lymphozyten mit Wellenlängen von 308 und 450 nm, dass eine 10.000-fache Photonenmenge der 450 nm Strahlung notwendig ist, um die gleiche Anzahl von DNA-Schäden hervorzurufen, wie mit der 308 nm Strahlung. Kein DNA-Schaden wurde bei Wellenlängen von 540 und 640 nm in den bestrahlten Lymphozyten registriert. Das Absorptionsmaximum der DNA liegt bei 190 nm [121]. Bisher wurden noch keine Fälle beschrieben, in denen nach einer okulären Bestrahlung mit einem 308 nm Laser Entartungen auftraten.

Bei der Laserbestrahlung mit 308 nm Laser werden Auswirkungen in Form von Photokeratitis und Endothelschäden angegeben [75]. Weitere Schädigungsmöglichkeiten könnten sich durch die direkte Auswirkung von Strahlung während der Operation ergeben. Da die Operationszeit jedoch kurz ist, und das Licht nur an der Faserspitze austritt, die wiederum der Sklera anliegt, ist auch diese Form der Schädigung intraokularer Strukturen wie Netzhaut, Iris, Linse oder Cornea durch Laserwirkung eher gering. Eine Schädigungsmöglichkeit ergibt sich aus der Möglichkeit der Streustrahlung oder der direkten mechanischen Irritation während der Operation.

Untersuchungen anderer Autoren zeigten, dass durch die Bestrahlung von Kaninchenhornhäuten mit UV-Licht der Wellenlänge 305 nm Schäden hervorgerufen werden können, die bei einer Bestrahlungszeit bis zu 3 Minuten noch reversibel waren. Verdoppelte man die Zeit, so waren die Schäden irreversibel [83]. Auch bei Versuchen mit Kaninchen konnten in der Langzeitbeobachtung von bis zu 6 Monaten nach fistulierender OP mit Hilfe einer Quarzfaser keine Veränderungen der Hornhautendothelien festgestellt werden [76]. An der Linse kann durch UV-Bestrahlung eine Katarakt hervorgerufen werden, die jedoch erst nach einigen Tagen in Erscheinung tritt [83].

Bei Absorptionsversuchen an menschlichen Augen war von Keates et al. eine Fluoreszenz am hinteren Augenpol bei der Bestrahlung aphaker Augen mit einem 308- nm Laser gemessen worden, was eine hohe Reichweite dieser Wellenlänge im Auge bedeutet, während die Reichweite der 193 nm-Strahlung eher im mm-Bereich lag. Diese Untersuchungen wurden im Hinblick auf Verwendbarkeit der beiden Wellenlängen in der Corneachirurgie gemacht [47].

Die Laserstrahlung führt im angrenzenden Gewebe zu Temperaturerhöhungen, die mit dem vorhandenen Material bis zu einer Distanz von 100 μm gemessen werden konnte. Die hier gefundene Temperaturdifferenz lag bei dem in-vitro Versuch bei 40 Grad in einem Abstand von 100 μm . Da sich die thermische Energie hier nur ausschließlich im Bereich der Sklera ausbreiten konnte, ist eine Übertragung auf in-vivo nur bedingt möglich, da hier durch die angrenzenden Strukturen noch zusätzlich Wärme abtransportiert werden kann. Es muss aber auch klar sein, dass die Deposition der Energie im interessierenden perikanalikulären Gewebe in solch kurzen Zeitspannen vor sich geht, dass eine Fortleitung per Diffusion hier von eher untergeordnetem Interesse ist.

Über Temperaturmessungen in der Sklera ist in der Literatur wenig zu finden, während über die Seiteneffekte von Laserbehandlung der Cornea mehr Angaben zu finden sind. Seiler et al. fanden 1987 [100] um eine Laserkeratektomie mit dem 193 nm Laser Temperaturerhöhungen im Bereich von 20 Grad, dies jedoch nur bei hohen Energiedichten und Pulsfrequenzen. Die Temperaturdifferenz selbst fiel exponentiell mit dem Abstand ab. Die Temperatur stieg bis zum Zeitpunkt des Erreichens der Ablationsschwelle stärker an, darüber war nur noch ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Bei Hornhäuten, die in-situ belassen wurden, lag der Temperaturanstieg bei den gleichen Bedingungen jedoch nur bei 7,5 Grad [100][7].

In der direkten Umgebung werden Temperaturen in einem Bereich zwischen 180-450 Grad vermutet [22].

Die Absorption der Photonen ist bei kurzen Laserpulsen vollständig, so dass die Wärmediffusion die Wärmeverteilung in den Geweben nicht verändern kann. Bei langen Pulsen ändert die Wärmediffusion die Verteilung im Gewebe, wobei der Wassergehalt des Gewebes und die Dichte des Gewebes von Wichtigkeit sind. Wärmeverluste können eintreten durch Wasserverdampfung oder durch Verflüchtigung der Dekompositionsprodukte, aber auch durch Blutkonvektion. Häufig ändern sich auch die optischen Eigenschaften des Gewebes im Verlaufe der Bestrahlung. Ultrastrukturelle Veränderungen wie Disruption von Mitochondrien, Aggregation von elektronendichten Material und granuläre Verklumpungen werden für die Zunahme der Streuung verantwortlich gemacht [107].

Je nach verwendetem Laser sind die gefundenen Nekrosezonen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei vergleichenden Studien von fistulierenden Operationen, jeweils durchgeführt mit einem 308 nm und einem Er:YAG-Laser, fanden sich Nekrosezonen von 50-100 μm bei den Excimerschnitten, bei dem Er:YAG-Laser lediglich Zonen von 10-30 μm [45]. Bei der

Verwendung eines 193 nm Lasers sind thermisch geschädigte Zonen in einer Größenordnung von 300 nm beschrieben worden [65], Iliev et al. [40] fanden nach einer fistulierenden Operation mit einem cw-Nd:YAG Laser und einer 200 µm Faser bei Kaninchen thermisch hochgeschädigtes Kollagen in einer Dicke von 15 µm. Ultrastrukturell war die normale Struktur der Kollagenfibrillen völlig zerstört. An diesen höchstgeschädigten Rand schloss sich eine Zone von subakut geschädigtem Gewebe in einer Dicke von 80-90 µm an, das lichtmikroskopisch weniger gut anfärbbar war. Auch zeigten sich eine Quellung der Fibrillen und ein Verlust der Querstreifungsperiodik sowie eine Zerstörung der Sklerozyten. Bei der weiteren Beobachtung war das Sklerostomielumen am 10.-12. Tag von einem lockeren Maschenwerk von Zellen gefüllt. Ein Filterkissen fand sich trotz weiterhin bestehender Augendrucksenkung nicht [40]. In den ersten ab-interno Versuchen dieser Art mit einem 308 nm Laser waren von Berlin Nekrosezonen in einer Größenordnung von 50-100 µm angegeben worden [10], Müller-Stolzenburg [76] fand destruiertes Gewebe nach Operationen mit Hilfe einer Glasfaser und einem 308 nm Laser bei Verwendung von UV-Absorbern in einer Größe von 50 µm. Aber auch bei den nachbeobachteten und histologisch untersuchten Kaninchenaugen waren die Fisteln nach 6 Monaten allesamt zugewachsen.

Eine Möglichkeit bestünde darin, die Fistel größer zu dimensionieren, verbunden mit der Gefahr eines Hypotoniesyndroms. Quarzfasern gibt es in einer Reihe von Abmessungen, die in der Literatur beschriebene Spannbreite liegt zwischen 200 und 800 µm. Dazu muss gesagt werden, dass die mit der konventionellen chirurgischen Methode geschaffenen Lumen bei ca. 1000 µm liegen.

Eine Vergrößerung des Faserdurchmessers, um eine bessere Persistenz der Sklerostomie zu gewährleisten, hätte jedoch auch eine deutliche Vergrößerung des thermisch geschädigten Gewebes zur Folge, da eine größere Gesamtenergiemenge benötigt wird. Gasterland fand bei seinen Untersuchungen 1987, dass bei Verwendung einer 500 statt einer 200 µm-Faser die Energiemenge fünf- bis zehnfach höher liegen muss [30].

Fankhauser und Dürr verglichen kollaterale, thermisch induzierte gewebsstrukturelle Schäden, die bei interner und externer Sklerostomie auftraten. Sie zeigten, dass die Wärmeschäden bei den Kontaktverfahren mit Lichtleitern hauptsächlich auf Wärmeleitung nach der Gewebeabtragung hervorgerufen werden. Sie stellten an Schweinesklern weiterhin eine relative Unabhängigkeit des Schadens von der verwendeten Wellenlänge fest. Sklerales Gewebe konnte auch mit einem Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser effizient perforiert werden, obwohl diese Strahlung nur

schwach in der Sklera absorbiert wird. Voraussetzung war die gleichzeitige Ausführung von Bestrahlung und Druck mit der Fiberspitze [23].

Insgesamt ist ein Vergleich schwierig, da die angegebenen Repetitionsraten zwischen 2 und 80 Hertz lagen [44][76].

Schallen et al. fanden 1994 eine Abhängigkeit der Ablation von der Repetitionsrate. Dazu untersuchten sie das Ablationsverhalten eines 308 nm Excimer-Lasers bei Repetitionsraten zwischen 5 und 40 Hertz. Es stellte sich heraus, dass mit zunehmender Repetitionsrate eine logarithmisch abnehmende Menge von Laserpulsen benötigt wird, um sklerales Gewebe mit vorgegebener Dicke zu perforieren. Diese Nichtlinearität, so vermuteten die Autoren, ist durch ein Zusammenspiel von photochemischen, thermischen, mechanischen und optischen Effekten in unterschiedlichen Proportionen bei den verschiedenen Repetitionsraten bedingt.

Sie benutzten bei diesen Versuchen eine 800 µm Quarzfaser, die in permanentem Kontakt mit dem skleralen Gewebe gehalten wurde [95].

Bei dem Vergleich der ultrastrukturellen Schädigung konnten van der Zypen et al [123] keine wesentlichen Unterschiede bei drei verschiedenen Lasermodalitäten nach Bildung einer Sklerostomie ab interno feststellen. Verglichen wurde der morphologische Effekt eines Holmium:YAG Lasers, der eine hohe Wasserabsorption bei nur geringer Streuwirkung aufweist, mit dem Nd:YAG- und einem Dioden-Laser, die eine hohe Streuwirkung bei nur geringer Wasserabsorption haben. Appliziert wurde die Energie mit einer Silikonfaser von 200 µm Durchmesser. Die Autoren fanden eine unregelmäßige Hitze geschädigte Zone, die die Kanalwandung nicht gleichmäßig umgab. Es bestanden Abschnitte mit breitem, Hitze geschädigten Saum und Abschnitte, in denen diese Zone nur schmal war. Als Ursache vermuteten die Autoren, dass die Silikonfaser nicht immer in der Strahlachse lag und es daher zu einer ungleichmäßigen Hitzeausdehnung kam. Für die an manchen Stellen aufgerauhte, unregelmäßige Kanalwandung wurden zwei Erklärungen gefunden: zum einen komme es durch das Verschieben der Faser sehr wahrscheinlich zu einer Verlagerung der temperaturgeschädigten Kollagenmassen, zum anderen führe eine plötzliche hohe Energieabgabe in einem engen Kanal zu Wasserdampfexplosionen, die ein Aufreißen der Wand verursachen.

Photomechanische Mechanismen werden sowohl während der Bestrahlung von Gewebe mit cw- als auch bei Langpulsbestrahlung beobachtet. In beiden Fällen kann es in Folge von Rückstoßmechanismen zu Gewebebrüchen kommen, wenn Material explosiv aus der Ablationszone heraus geschleudert wird, insbesondere aber, wenn es zu hohen Druckanstiegen kommt, z.B. wenn eine optische Fiber den Energieabfluss nach außen verhindert. Bei der

Anwendung von kurzen Pulsen muss zudem noch mit Schockwelleneffekten gerechnet werden, die sich in der Umgebung ausbreiten und dort einen Schaden verursachen, es also von großem Unterschied ist, ob eine Explosion sich an einer Oberfläche oder in einer geschlossenen Kammer stattfindet [22].

Dies ist wohl auch die Ursache für die in den eigenen mit einer Quarzfiber durchgeführten Versuchen gefundenen sehr unregelmäßigen Kanalrändern. Die Schädigungszonen lagen hier deutlich über 100 μm , während bei den Perforationen mit dem freien Laserstrahl die Schädigungszonen eher im Bereich um 50-70 μm lagen.

Andere Autoren vermuten ebenfalls, dass der Applikationsmodus für die Breite des thermischen Schadens viel wichtiger sein kann, als der verwendete Lasertyp.

Die für die Photoablation entscheidenden Parameter seitens des Lasers sind Wellenlänge, Energiedichte und Repetitionsrate [95].

Die Wellenlänge ist durch die Füllung des Lasers mit Xenon und Chlorid vorgegeben. Es wird dann, nach entsprechendem Anregungsmechanismus, Laserstrahlung in der spezifischen Wellenlänge abgegeben. Da der Laser einen homogenen Strahl emittiert, ist eine entsprechende Fokussierung mit Hilfe von Sammellinsen nötig. Über den Objekt-Fokus-Abstand kann dann, neben einer Regelung der kV (Kilo-Volt)-Zahl am Laser selbst, die Energiedichte variiert werden.

Die Energiedichte ist ein entscheidender Parameter, da Gewebe über dieser Schwelle nicht mehr thermisch abgetragen wird, sondern man dann in den Bereich der nicht linearen Wechselwirkungen kommt, und so die thermische Schädigung deutlich geringer ausgeprägt ist. Bei unseren Versuchen lag die benötigte Energiedichte bei ca. 1200 mJ/cm^2 , um mit dem vorhandenen Laser die Schwelle der Photoablation zu erreichen. Man sieht in der Kurve einen deutlichen Anstieg der Ablationstiefe auf 21 $\mu\text{m}/\text{Puls}$ bei der in diesen Versuchen maximal erreichten Energiedichte von 2700 mJ/cm^2 , gemessen an dem freien Laserstrahl. Berlin fand in seinen Versuchen 1987 Ablationsraten in einer Größenordnung von 4,2-10,0 $\mu\text{m}/\text{Puls}$ bei einer Fluence von 2100-3500 mJ/cm^2 [9].

Schallen führte seine vergleichenden Untersuchungen bei variierten Frequenzen mit einer Fluence von 3100 mJ/cm^2 (31 mJ/mm^2) aus und errechneten eine direkte Abhängigkeit der Ablationsrate von der Repetitionsfrequenz, absolute Zahlen werden jedoch nicht genannt. Sie stellen aber fest, dass für eine komplette Penetration bei 40 Hertz lediglich 25 % der Gesamtenergie wie bei der Bestrahlung mit 5 Hertz benötigt werden (0,78 J zu 3,04 J) [95].

Auch andere Autoren sind bei der Nennung von Ablationsraten eher zurückhaltend, es werden vorwiegend die benötigten Pulszahlen für eine „full-thickness“ Sklerostomie genannt.

Brooks et al. benötigten für eine partielle externe Trabekulektomie mit einem 193-nm-Laser zwischen 1780 und 5965 Pulse, bei 5 von 7 Patienten war die Druckregulierung ohne weitere Medikamente ausreichend [16].

Kermani et al. benötigten für eine ab-externo-Sklerostomie 10-15 Laserpulse (10 J/cm^2) bei einer Länge des Filtrationskanals von $1,0 \pm 0,2 \text{ mm}$ und 50 Pulse für eine ab-interno-Sklerostomie bei einer Länge des Filtrationskanals von $2,5 \pm 1 \text{ mm}$ [48].

Jedes Gewebe scheint eine eigene, für jede Laserart typische Abtragungsrate und Energiedichte für die Ablation zu besitzen, die jedoch bei allen Körpergeweben unter $5 \text{ J/cm}^2/\text{Puls}$ liegt. Bei Energiedichten, die darüber liegen, wird anscheinend genug Energie deponiert, um Gewebewasser zu verdampfen und so eine Mikroexplosion zu verursachen, die wiederum eine stärkere Gewebeabtragung in Gang setzt [22].

Fankhauser fand für einen cw-Nd:YAG-Laser eine Fluence von $12\text{-}25 \text{ kJ/cm}^2$ und für einen gepulsten Ho:YAG-Laser $0,8 \text{ kJ/cm}^2$, jeweils in der Sklera bei Benutzung einer $200 \mu\text{m}$ Quarzfiber [23].

Bei Tierversuchen mit Kaninchen waren die Sklerostomien, geschaffen mit einer Quarzfiber und einem 308 nm Laser, nach 6 Monaten allesamt verschlossen.

Histologisch fanden sich entweder geschrumpfte oder vernarbte Kanäle, die teilweise auch mit Bindegewebe ausgefüllt waren. Bei einem Teil der Versuchstiere waren die Fisteln bereits nach zwei bis drei Wochen verschlossen.

Insgesamt ist die Fibrosierungstendenz bei Kaninchen deutlich höher, so dass es in den meisten Versuchen zu schnellen Verschlüssen der Fisteln kommt. Bei dem von uns einmalig durchgeführten Tierversuch ging es hauptsächlich um die prinzipielle Durchführbarkeit der Operation mit dem vorhandenen Material.

Als Komplikation wird bei der gonioskopischen ab-interno-Methode das Auftauchen von Zelldebris und vermehrten Zellen in der Vorderkammer in der Frühphase (bis zu einer Woche post operationem) genannt. Es kommt außerdem zu Schmerzen beim Nachlassen der Anästhesie und einem epitheliale Ödem sowie einer konjunktivalen Verletzung [92].

Vogel beschreibt vor allem Blutungen als intraoperative Komplikation, die einen erfolgreichen Abschluss der Operation verhinderten, da der Kammerwinkel nicht mehr eingesehen werden konnte [113].

Teilweise kam es durch das in der Operation verwandte Viscoelasticum zu postoperativen Drucksteigerungen. Bei einem Patienten kam es durch Berührung des vorderen Linsenpols zu einem über Monate anhaltenden Astigmatismus. Als Fortentwicklung ihrer Methode entwickelten die Autoren ein Endoskop, mit dem das Trabekelwerk eingesehen werden kann [114].

Iliev u.a. beobachteten ein Hyphäma und einen postoperativen Druckanstieg als Komplikation bei einer Sklerostomie mit einer 200- μ m Faser, obwohl eine komplette Skleraperforation vorgenommen werden konnte [40].

Es kam außerdem bei Versuchen an Primaten zur Inkarzerierung der Iris in die Sklerostomie [42].

Eine ab-externo-Variante, die versucht, das über der Filtrationsstelle liegende konjunktivale Gewebe zu schonen, wurde 1993 von Kampmeier und Schütte vorgestellt. Sie benutzten dazu einen speziellen Applikator mit einer 90-Grad-Winkeloptik, mit dem entfernt von der Sklerostomiestelle unter die Konjunktiva gegangen wurde. Die Autoren hofften so, den postoperativen Vernarbungsreiz zu vermeiden. In der bis zu 10 Monate dauernden Nachbeobachtungsphase konnte bei 5 von 7 Patienten eine ausreichende Drucksenkung, bei 2 von 7 Patienten eine Drucksenkung bei noch insgesamt hypertonen Werten erreicht werden. Die Expositionszeit lag bei ca. 1 Sekunde, die Repetitionsrate bei 80 Hertz [45].

Bei der Verwendung von Fibern im Kontaktverfahren ist der Fisteldurchmesser relativ genau definiert, er liegt insgesamt eher unter dem Durchmesser der Fiber, da sich das Gewebe straff um die Fiber anlegt. Wird im Nichtkontaktverfahren gearbeitet, so ist der Fisteldurchmesser eher größer als der Fiberdurchmesser, da die Strahlung eine gewisse Divergenz aufweist. Wie sich bei unseren Versuchen zeigte, kommt im Kontaktverfahren allerdings noch eine mechanische Komponente hinzu. Teilweise wird das Gewebe durch die explosionsartige Abtragung auch noch zusätzlich geschädigt.

Seiler et al. benutzen einen 193-nm-Excimer Laser, um mit Hilfe einer partiellen Lasertrabekulektomie das den Hauptwiderstand ausmachende Trabekelwerk von außen über dem Schlemmschen Kanal abzutragen. Die Methode ist selbstlimitierend, da die 193 nm Strahlung in Wasser gut resorbiert wird [101].

Eine Variante der ab-interno-Methode ist die Laser-Trabekel-Ablation, wobei lediglich der Schlemmsche Kanal eröffnet wird, indem das darüber liegende Trabekelwerk vom Kammerwinkel aus abgetragen wird [101].

Dietlein, Jacobi und Krieglstein benutzten dazu 1997 einen Erbium YAG Laser (2940 nm) und eine 350- μm -Zirconium-Fiber mit einer 320 μm Quarzfiberspitze. Es wurden dann, nach Einführen der Fiber in die Vorderkammer, 10-20 einzelne Laserpulse nebeneinander in das Trabekelwerk gesetzt. In der 1,5-4,5-monatigen Nachbeobachtungsphase konnte bei allen Patienten der Druck gesenkt werden, der Mittelwert lag bei 21,3 \pm 6,4 mm Hg [19].

Eine punktuelle Ablation des Trabekelwerkes zur Eröffnung des Schlemmschen Kanals beschrieben Vogel u. A. 1997. Zunächst wurden Versuche an Schweineaugen durchgeführt, die jedoch nicht so Erfolg versprechend waren aufgrund der zum Menschen sehr unterschiedlichen Architektur. Bei den darauf folgenden Untersuchungen verwandten sie zunächst Leichenaugen, später Melanomaugen und auch erste klinische Versuche bei Patienten mit Weitwinkelglaukom wurden durchgeführt. Die Ablation des Trabekelwerkes wurde mit einer 400 μm Quarzfiber vorgenommen. Die Expositionszeit lag zwischen 1 und 3 Sekunden, die Energiedichte bei 42-58 mJ/mm². Bei 4 von 6 Patienten kam es über 5 Monate zu einer ausreichenden Drucksenkung ohne zusätzliche Medikation, bei 2 zu einem Druckanstieg von 2 mm Hg. Die neu geschaffenen Poren konnten gonioskopisch nur mit Mühe erkannt werden [114]. Bei späteren klinischen Einsätzen an insgesamt 35 Patientenaugen lag die Energie zwischen 35 und 55 mJ/mm², es wurden 3-5 Poren in das Trabekelwerk gesetzt. Bei 22 Augen erreichten sie eine Drucksenkung von durchschnittlich 7 mmHg, 12 Augen musste weiter mit Tropfen behandelt werden, bei 5 Augen versagte die Therapie. Es wurde insgesamt 7 Monate nachbeobachtet.

Um gonioskopisch ab interno arbeiten zu können, müssen Wellenlängen benutzt werden, die im sichtbaren Bereich liegen, da die Hornhaut durchdrungen werden muss. Um nun einen abtragenden Effekt in der Sklera zu erreichen, gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder man verwendet sehr kurze Pulse unter guter Fokussierung mit Hilfe der Laserdisruption oder man kann durch Einfärbung der Sklera die lineare Absorption erhöhen, wobei das Färbemittel auf die Wellenlänge des Lasers abgestimmt sein muss.

Eine gonioskopische ab-interno Methode mit Hilfe eines gepulsten DYE-Lasers (590 nm) unter Anwendung vorheriger Iontophorese mit Methylenblau versuchten Ruben et al. 1993.

Bei 9 von 12 Patienten wurde eine sichtbare Sklerostomie geschaffen und der Druck fiel bei 6 von 11 Patienten langfristig, d. h. über einen Zeitraum von 3 Monaten unter 21 mm Hg. Es wurde keine Vergleichsgruppe ohne Iontophorese gestartet [92].

Auch Wetzell und Scheu benutzen für eine gonioskopische Laser-Sklerotomie ab interno eine vorherige Iontophorese mit Methylenblau und Fluorescein, um das Absorptionsmaximum im Gewebe zu erhöhen. Als Laser verwendeten sie einen Q-switched Nd:YAG Laser und einen cw-Argon Laser (Continuous-Wave). In den anschließenden 4 Versuchsreihen, in denen jeder Laser mit jeder Farbe kombiniert wurde, war bei der Kombination cw-Dye-Laser / Methylenblau keine erfolgreiche Sklerostomie möglich, bei den anderen Kombinationen lag die Erfolgsquote bei 59-75 %. Bei den folgenden histologischen Untersuchungen fanden sich bei den kurzgepulsten Lasern zwar schmalere nekrotische Zonen, dafür aber ausgeprägtere fibrinöse Reaktionen. Teilweise war es bei dem Methylenblau zu Bleicheffekten gekommen [92][117].

Als Weiterentwicklung benutzten Spiegel et al [104] ein photostabileres Färbemittel, das sogenannte Reactive-Black 5. Es waren bei kürzeren Pulszeiten weniger Laserpulse zur Perforation nötig, bei Erhöhung der Energie vergrößerte sich der Fisteldurchmesser von durchschnittlich 550 auf 770 μm .

Müller-Stolzenburg et al setzten bei Versuchen mit Kaninchen Sulfisomidin per Iontophorese ein, um Streustrahlung zu verringern, was aber im histologischen Vergleich keinen Vorteil bei dem Offenbleiben der Fisteln bedeutete, lediglich die für die komplette Perforation benötigten Pulszahlen waren geringer [76].

Insgesamt lässt sich sagen, dass ein Vergleich der Literatur schwierig ist, da die Modalitäten der einzelnen Versuche doch sehr unterschiedlich sind. Erste Erfolg versprechende klinische Anwendungen des 308-nm-Ecimer-Lasers für die Trabekulotomie ab interno sind vorhanden [3][4][26][109][118], wie jedoch die Persistenz der Fisteln im Verlaufe von Jahren ist, wurde bisher nicht beschrieben.

Grundsätzliche Vorteile des Verfahrens sind der ab-interno-Zugang, wodurch die Konjunktiva unberührt bleibt, die kontrollierte Ablation des Trabekelmaschenwerks ohne Temperaturschaden, die kurze Operationszeit und die mögliche Kombination mit der Katarakt-Operation.

Nachteilig sind theoretisch die kleinen Öffnungen, die anfälliger für einen Wiederverschluss sind und die Limitierung der Augendrucksenkung durch den Widerstand im Schlemmschen-Kanal und dem episkleralen Venendruck.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ermittelt grundlegende Daten in Form von Ablationsverhalten und Temperatursausbreitung in der Sklera bei der Anwendung von Laserstrahlung des 308-nm-Excimer Lasers. Der 308-nm-Excimer-Laser eignet sich für die Durchführung von fistulierenden Operationen ab-interno, da seine Strahlung mit Hilfe einer Quarzfiber weitergeleitet werden kann. Es wird so eine Alteration des darüber liegendem konjunktivalen Gewebes umgangen. Außerdem ist bekannt, dass die thermische Belastung durch diese Laserart im biologischen Gewebe nicht so stark ist, so dass eine geringere Vernarbungstendenz (und somit ein Offenbleiben der Fistel) erwartet werden kann.

Durch histologische Untersuchungen wurde die Größe der Denaturierungszonen bei der Anwendung beurteilt. Dazu wurden in dem ersten Teil der Arbeit Sklerastücke mit verschiedenen Energiedichten bestrahlt und mit diesen Daten eine Kurve erstellt, die das Ablationsverhalten des 308-nm-Excimer Lasers widerspiegelt. Bis zu einer Energie von ca. 1200 mJ/cm² arbeitet der Laser thermisch, über dieser Energieschwelle beginnt die so genannte Photoablation, d.h. es werden Kohlenstoffbindungen gespalten und Molekülverbände aus dem Gewebe herausgerissen. Die thermische Belastung der Sklera ist in diesem Energiebereich deutlich niedriger. Bei den anschließenden histologischen Untersuchungen war dies deutlich erkennbar an einer geringeren nekrotischen Zone. Während bei Energiedichten unter 1200 mJ/cm² die nekrotischen Zonen 150-200 µm betragen, lagen diese bei hohen Energiedichten in einer Größenordnung von 50-100 µm.

Bei der Messung des Temperaturgradienten konnte ein Temperaturanstieg von 20 auf 60 Grad in einem Abstand von 100µm gemessen werden, was gut mit den histologischen Untersuchungen übereinstimmt, da Eiweiße bei diesen Temperaturen denaturieren.

Im darauf folgenden Teil wurden die Schnittqualitäten des 308-nm-Excimer Laser im skleralen Gewebe verglichen, einerseits durchgeführt mit dem freien Laserstrahl, andererseits mit einem in einer 600-µm-Quarzfiber eingekoppelten Laserstrahl. Die Quarzfiber wurde dazu in einem ständigen Kontakt mit der Sklera gehalten. Es zeigte sich bei den mikroskopischen Vergleichen, dass sich durch diese Änderung der Applikation deutlich breitere Nekrosezonen herausbildeten, die wiederum in Größenordnungen von 150 µm lagen. Auch war eine deutliche mechanische Komponente in den histologischen Untersuchungen zu erkennen.

Bei einem abschließenden Tierversuch wurde die Praktikabilität der Methode mit dem vorhandenen Material erprobt, was ohne Probleme möglich und schnell durchzuführen war.

Bei der histologischen Aufarbeitung fanden sich jedoch auch wieder breitere Nekrosezonen als es die Versuche, durchgeführt mit dem freien Laserstrahl, erwarten ließen.

Es lässt sich folgern, dass die Energie, die mit einer Quarzfiber für eine ab-interno-Operation bereitgestellt werden kann, ausreicht, um eine fistulierende Operation durchzuführen, es sich jedoch thermisch geschädigte Zonen in einer Größenordnung von mindestens 100 µm zeigen.

Dadurch sind reaktive Wundreparaturmechanismen zu erwarten, die eine langfristige Persistenz der Fistel gefährden.

Derartige Schäden erinnern an die Trabekulopunktur, von der bekannt ist, dass sie innerhalb von Wochen wieder zuwächst.

Perspektivisch lässt sich eine Reduktion der thermisch geschädigten Areale durch Verwendung speziell aufgearbeiteter Fasern oder Dotierung der Sklera mit Sulfonamiden erreichen.

Auch eine Kombination des Verfahrens mit Fibroblasten-hemmenden oder antientzündlichen bzw. antiangiogenetischen Substanzen könnte die Langzeitprognose begünstigen.

6. Literatur

- 1 Allingham RR, Darnji KF, Freedman S, et al. In: Shields Textbook of Glaucoma. 5th Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005 471-83
- 2 Avwioro G. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review: International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences. 2011;Bd. 1:24-34
- 3 Babighian S, Rapizzi E, Galan A. Efficacy and safety of a ab-interno-excimer laser trabeculotomy in primary open-angle glaucoma: two years of follow up. Ophthlmologica 2006;220:285-90
- 4 Babighian S, Caretti L, Tavolato M, Cian R, Galan A. Excimer laser Trabeculotomy vs. 180 degrees selective Laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. A 2-year randomized, controlled trail. Eye 2010;24:632-38.
- 5 Beckmann H, Rota A, Barraco R. Limbectomies, keratectomies and keratostomies performed with a rapid-pulsed carbon dioxid laser. Am J Ophthalmol 1971; 71:1277-83
- 6 Beckman, H, Sugar H. Neodym-laser cyclocoagulation. Arch.Ophthalmol 1973;90:27
- 7 Bende T, Seiler T, Wollensak J. Side effects in excimer corneal surgery - Corneal thermal gradients. Graef Arch Clin Exp Ophthalmol 1988;226:277-80
- 8 Berlien HP, Müller G. In: Angewandte Lasermedizin. Ecomed-Verlag 1989 II-2.3:1-3
- 9 Berlin MS, Rajacich G, Duffy M, et al. Excimer Laser Photoablation in Glaucoma filtering Surgery. Am J Ophthalmol 1987;103:713-4
- 10 Berlin MS, Martinez M, Papaioannou T, et al. Goniophotoablation: Excimer laser glaucoma filtering surgery. Lasers Light Ophthalmol 1988;2:7-24

- 11 Berneaud-Kötz G. Das Glaukom im Spiegel der Medizinhistorie. *Klin Mbl Augenheilk* 1993;361
- 12 Best KP, Domack H, Schmidt V. Langzeitergebnisse nach selektiver Lasertrabekuloplastik – eine klinische Studie an 269 Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:326-31
- 13 Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the Canal of Schlemm-an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol* 1972;50:295-320
- 14 Bill A. Basic physiology of the drainage of aqueous humor. *Exp Eye Res* 1977;25:291-304
- 15 Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Dordon MD. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-88
- 16 Brooks AN, Samuel M, Carroll N, et al. Excimer Laser Filtration Surgery. *Am J Ophthalmol* 1995;119:40-7
- 17 Burian HM. A case of Marfan´s syndrom with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculectomy ab externo). *Am J Ophthalmol* 1960;50:1187-92
- 18 Cairns JE. Trabeculektomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-9
- 19 Dietlein TS, Jacobi PC, Krieglstein GK. Ab interno infrared laser trabecular ablation: preliminary short-term results in patients with open-angle glaucoma. *Graefe´s Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:349-53
- 20 Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Dtsh Ärztebl Int* 2009;106(37):597-606
- 21 EGS: European Glaucoma Society: Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome. 3rd Ed. 2008, DOGMA, Saron, Italien

- 22 Fankhauser F, Kwasniewska S. Physikalische Grundlagen der Sklerostomie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;202:180-187
- 23 Fankhauser F, Dürr U. Optical and thermal mechanisms related to the design of laser sclerostomy. *Ger J Ophthalmol*. 1994;3:202-211
- 24 Fankhauser F, Kwasniewska S, van der Zypen E, et al. Der gegenwärtige Stand der Sklerostomieverfahren bei der Behandlung des Offenwinkelglaukoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994;204:290-91
- 25 Fine BS, Fine S, Peacock G R, et al. Preliminary observations on ocular effects of high power continuous CO₂-Laser irradiation. *Am J Ophthalmol* 1964;72:209-222
- 26 Francis BA, Singh K, Lin SC, et al. Novel Glaucoma Procedures – A Report by the American Academy of Ophthalmology. 2011;11:1466-1480
- 27 Frankhauser FG. The Q-switched Laser: Principles and Clinical Results, In: Trokel SL: *YAG-Laser Ophthalmic Mikrosurgery*. 1983:101-146
- 28 Fronimopoulos J. Chirurgie des Glaukoms, *Klin.Mbl.Augenheilk.* 1970;173:599-606
- 29 Funk J, Schlunck G. Endoskopisch kontrollierte Erbium-YAG-Laser-Goniotomie. *Ophthalmologie*, 1998;95:33-36
- 30 Gaasterland DE, Hennings DR, Boutacoff TA, Bilek C.: Ab Interno and Ab Externo Filtering Operations by Laser Contact Surgery. *Ophthalmic Surg* 1987;18:254-257
- 31 Gedde SJ, Schiffman JC, Fluer WJ, et al. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy study after one year of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;143:9-22
- 32 Goldmann H. Pathophysiologie des Glaukoms, *Klin Mbl Augenheilkunde* 1973;162:427-436

- 33 Grant M. Further studies of facility of flow through the trabecular meshwork, Arch.Ophthalmol.1958;60:523
- 34 Hager H. Besondere mikrochirurgische Eingriffe. Erste Erfahrungen mit dem Argon-Laser Gerät 800. Klin Mbl Augenheilkunde 1973;162:437-450
- 35 Ham WT, Müller HA, Ruffolo JJ, et al. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. Am J Ophthalmol 1982;93:299-306
- 36 Harms H, Dannheim R. Erfahrungen mit der Trabekulektomie ab-externo beim angeborenen Glaukom. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 1969;69:272-276
- 37 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure an glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002;120:1268-79
- 38 Hollwich, F: Augenheilkunde, 10 Auflage , ThiemeVerlag Stuttgart 1982:146-156
- 39 Hyman L, Wu SY, Connell AM, et al. Prevalence and causes of visual impairment in The Barbados Eye Study. Ophthalmology 2001;108(10);1251-6
- 40 Iliev M, van der Zypen, Fankhauser F. Vernarbung von Laser-erzeugten Sklerostomie-Kanälchen beim Kaninchen. Klin Monatsbl Augenheilkd 1995;206:376-379
- 41 Inomata H, Bill A, Smelser GK. Aqueous humor pathway through the trabecular Meshwork and into Schlemm´s Canal in the cynomolgus monkey. Amer J Ophthalmol 1972;73:760-789
- 42 Iwach AI, Hoskins HD, Drake MV, et al. Subkonjunktival THC:YAG („Holmium“) Laser thermal sclerostomie ab externo - a one year report. Ophthalmology 1993;100:356-366
- 43 Jawzych MS, Chopra V, Banitt MR, et al. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. Ophthalmology 2004;10:1853-1859

- 44 Kampmeier J, Schütte E, Schröder D, et al. Excimer-Laser Sklerotomie des Sekundärglaukoms, *Ophthalmologie* 1993;90:35-39
- 45 Kampmeier J, Burgaß W, Schütte E, et al. Vergleichende Studie zur Ab-externo-Sklerostomie mit dem Excimer- und Er:YAG-Laser. *Ophthalmologie* 1993;90:594-598
- 46 Karp CL, Higginbotham EJ, Edward DP, et al. Diode Laser Surgery, *Ophthalmology*. 1993;100:1567-1573
- 47 Keates RH, Bloom RT, Schneider RT, et al. Absorption of 308 nm Excimer Laser Radiation by balanced Salt Solution, Sodium-Hyaluronate and Human cadaver Eyes. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1611-1613
- 48 Kermani O, Lubatschowski H, Ertmer W. Q-switched CTE:YAG laser sclerostomies on human autopsy eyes. *German .J Ophthalmol* 1993;2:100-106
- 49 Kooner KS, Zimmermann TJ. Management of acute elevated intraocular pressure:Part II Treatment. *Ann.Ophthalmol* 1988;20:87-88
- 50 Kriegelstein G.K. Erblindung durch Glaukom, *Ophthalmologie* 1993;90:554.556
- 51 Krueger RR, Trokel SL. Quantitation of corneal ablation by ultraviolet laser light. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1741-1742
- 52 Kruse P, Rieck P, Sterf Z, Liekfeld A. Zystoides Makulaödem bei Pseudophakie nach mehreren drucksenkenden Eingriffen. Ist die lokale Medikation von Binatoprost die Ursache? *Klin Monbl Augenheikd* 2006;223(6) 534-7
- 53 Latina MA, Tumbocon JA. Selective laser trabeculoplasty: A new treatment option for open angle glaucoma. *Curr opin Ophthalmol* 2002;13:94-96
- 54 Lee P, Pomerantzeff O.: Transpupillary cyclophotocoagulation of rabbit eyes. An experimental approach to glaucoma surgery. *Am J Ophthalmol* 1971;72:911

- 55 Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factores for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003;121:48-56
- 56 Leydecker W, Akiyama K, Neumann HG. Der intraokulare Druck gesunder menschlicher Augen. Klin Mbl Augenheilkunde 1958;133:662-670
- 57 Leydecker W. In: Axenfeld T, Pau H: Lehrbuch der Augenheilkunde. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1992:479-480
- 58 Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. CIGTS study Group: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology 2001;108:1943-53
- 59 Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW. Ultrahistochemical histostudies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol 1981;21:563-573
- 60 Maiman, T.: Stimulated Optical radiation of the Ruby. Nature 1960;187:493-4
- 61 March WF, Bernitsky D, Gherezghiher T, et al. Creation of filtering blebs with the YAG-Laser in Primates and Rabbits. Glaucoma 1985;7:43-45
- 62 March WF, Gherezghiher T, Koss MC, et al. Histologic study of a neodymium-YAG Laser sclerotomy. Arch.Ophthalmol 1985;103:860-863
- 63 March WF. Long-term-follow-up of patients undergoing laser scerostomy, Ophthalmic Laser Ther 1987;2:161-165
- 64 Marschall J, Trokel S, Rothery S, et al. An ultrastructural study of corneal incisions induced by an excimer laser at 193 nm. Ophthalmology 1985;92:749-758.
- 65 Marshall J, Sliney DH. Endoexcimer Laser intraocular ablative Photodecompensation. Am J Ophthalmol 1986;101:130-131

- 66 Marshall J. Lasers in Ophthalmology: The Basic Principles. Eye 2 Suppl. 1988;98-112
- 67 Maul E, Strozzi L, Munoz C. The outflow pathway in congenital glaucoma. Am J Ophthalmol 1980;89:667-675
- 68 Mc Ewen WK. Application of Poiseuille's Law to Aqueous Outflow. Arch. Ophthalmol 1958;60:290-294
- 69 Melamed S, Pei J, Puliafito C, et al. Q-switched Neodymium-YAG Laser Trabeculopuncture in Monkeys. Arch Ophthalmol 1985;103:129-133
- 70 Meyer JJ, Lawrence SO. What's new in laser treatment for glaucoma? Curr Opin Ophthalmol 2012;23:111-117
- 71 Miller MH, Grierson I, Unger WI, et al. Wound healing in an Animal Model of Glaucoma Fistulizing Surgery in the Rabbit. Ophthalmic Surg 1989;20:350-357
- 72 Misotten L, Goerhals M. Timolol reduces the standing potential of the eye. Ophthalm Res 1977;9:321
- 73 Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Factors associated with intraocular pressure before and during 9 years of treatment in the collaborative initial glaucoma treatment study. Ophthalmology 2008;115:927-33
- 74 Müller GJ, Müller-Stolzenburg N. Biologische Wirkung der Laserstrahlung - Potentielle Risiken für Haut und Augen. Biotronic 1/1989:55-60
- 75 Müller-Stolzenburg N, Müller GJ. Transmission of 308 nm Excimer Laser Radiation for Ophthalmic Microsurgery-Medical, Technical and Safety Aspects. In: Advances in Laser Medicine II ecomed Verlag 1989:133-145
- 76 Müller-Stolzenburg N, von Haebler M, Buchwald HJ, et al. Ab-interno Sklerostomie mit dem Excimerlaser über Quarzfaser am Albinokaninchen. Fortschr Ophthalmol 1991; 88:762-769

- 77 Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DPS, et al. A randomized, prospective study comparing selective laser trabeculectomy with Latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension an open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 84:1413-7
- 78 Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. Barbados Eye Studies Group: Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007;114:1810-5
- 79 Nesterov AP. Role of the blockade of Schlemm's canal in pathology of primary open-angle glaucoma. *Am.J.Ophthalmol* 1970;70:691-696
- 80 Nuss R, Puliafito C, Dehm E.:Unscheduled DNA sythesis following excimer laser ablation of the cornea in vivo. *Invest Ophthmlol Vis* 1987;28:287-294
- 81 Papst N, Bopp M, Schnaudigel OE. Helligkeits- und Muster-ERG bei fortgeschrittenem Glaukom. *Klin Mbl Augenheilkde* 1984;184:199
- 82 Pfeiffer N, Grierson I, Goldsmith H, et al. Fine structural evaluation of the iris after unilateral treatment with latenoprost in patients undergoing bilateral trabeculectomy (the MaineII study). *Arch Ophthalmol* 2003;121:23-31
- 83 Pitts GD, Cullen AP, Hacker PD. Ocular Effects of Ultraviolet Radiation from 295 to 365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:932-939
- 84 Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage. Clinicopathologic correllation in 21 eyes. *Ophthalmolgy* 1979;86:1803
- 85 Quigley H, Addicks E. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relationship to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthal* 1981;99:137
- 86 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 *Br J Ophthalmology* 2006;90(3):262-7
- 87 Ringelhan H, Kar H, Helfmann K, et al. Lichtellenleiter in der Medizin Laser und Optoelektronik 1988;20(4):44-48

- 88 Rodrigues MM, Katz SW, Fovlart JM, et al. Collagen, Faktor VIII Antigen and immunglobulins in the human aqueous drainage channels. *Ophthalmology* 1980;87:337-344
- 89 Rohen JW. *Eye structure*, 2. Symposium, Schattauer Verlag, Stuttgart 1965: 313-320
- 90 Rohen JW, van der Zypen E. The phagozytic activity of the trabecular meshwork endothelium. *Albr v Graefes Arch.Ophthal* 1967;172:23-47
- 91 Rolim de Moura CR, Paranos Jr A, Wormald A.: Laser trabeculoplasty for open angle glaucoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4
- 92 Ruben S, Migdal C, de Vivero C. Ab interno pulsed Dye-Laser Sklerostomy for the treatment of glaucoma: Preliminary results of a new technique. *Eye* 1993;7:436-439
- 93 Schachtschnabel DO, Bigalke B, Rohen JW. Production of glycosaminglycans by cell cultures of the trabecular meshwork of the primate eye. *Exp Eye Res* 1977;24:71-80
- 94 Schachtschnabel DO, Rohen JW, Wever J, et al. Synthesis and composition of glycosaminglycans by cutteresd human trabecular meshwork cells. *Albr v Graefes Arch.Ophthal* 1982:218
- 95 Schallen EH, Awa CC, de Juan E. Rate-dependent, nonlinear Photoablation of Ocular Tissue at 308 nm. *Lasers Surg Med* 1994;15:99-106
- 96 Scheie HG. Retraction of skleral wound edges as a fistulizing procedere for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1958;45:220-229
- 97 Schrems W, Glaab-Schrems E, Krieglstein GK, et al. Zur Wirkung der Neodym-YAG-Laserbehandlung beim Offenwinkelglaukom. *Fortschr Ophthalmol* 1987;84:382-384
- 98 Sears M. *The aqueus In: Moses RA. Adlers Physiology of the eye. 7. Aufl. Mosby St. Louis* 1980:204

- 99 Seiler T, Wollensak J. Über den Abflusswiderstand im Trabekelwerk. Fortschr Ophthalmol 1984;81:329-330
- 100 Seiler T, Bende T, Wollensak J. Laserchirurgie der Hornhaut Fortschr Ophthalmol 1987;84:513-518
- 101 Seiler T, Kriegerowski M, Bende T, et al. Partielle externe Trabekulektomie, Klin Mbl Augenheilk 1989;195:216-220
- 102 Shahinian L, Egbert PR, Williams S. Histologic Study of healing after ab-interno laser sclerostomy, Am J Ophthalmol 1992;114:216-219
- 103 Spiegel D, Lund OE in Glaukom, Hrsgb: Eugen Gramer, Enke Verlag Stuttgart 1990 S 153-158
- 104 Spiegel D, Yanes G, Schön J, et al. Versuche zur Ab interno-Sklerostomie mittels eines gepulsten Dye-Lasers unter Verwendung eines Sklerafärbemittels:Reactive-Black-5, Ophthalmologie 1993;90:581-584
- 105 Srinivasan R, Leigh WJ Ablative Photodecomposition on Poly(ethyleneterephalate) Films J Am Chem Soc 1982;104:6784-85
- 106 Stein DO, Ruiz Jr D, Belshy D, et al. Longitudinal rates of postoperative adverse outcomes after glaucoma surgery among medicare beneficiaries 1994 to 2005. Ophthalmology 2008;115:1109-16
- 107 Thomsen SL, Jaques SL, Flock ST. Microscopic correlates of macroscopic optical property changes during thermal coagulation of myocardium. In: Laser-Tissue Interaction: Jaques SL, Katzir A.: Proc Spie 1990;1202:2-11
- 108 Thyrefers B, Negrel ADD. The global impact of glaucoma. Bulletin of the World Health Organisation 1994;72(3):323-6

- 109 Töteberg-Harms M, Ciechanowski PP, Hirn C, et al. 1-Jahres-Ergebnisse nach kombinierter Kataraktoperation und Excimer-Laser-Trabekulektomie bei erhöhtem Interokulardruck. *Ophthalmologie* 2011;108:733-738
- 110 Traverso CE, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Factors affecting the results of argon laser trabeculoplasty in the open angle glaucoma, *Ophthalm Surg* 1986;17:554
- 111 Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer-Laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983;96:710-715
- 112 Van der Valk R, Webers CA, Schanten JS, et al. Intraocular pressure – lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85
- 113 Vogel M, Lauritzen K, Quentin CD. Punktuelle Ablation des Trabekelwerks mit dem Excimerlaser beim primären Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologie* 1993;93:565-568
- 114 Vogel M, Lauritzen K. Punktuelle Excimerlaserablation des Tabekelwerks. *Ophthalmmloge* 1997;94:665-667
- 115 Wetzel W, Schumacher C, Duncker G, et al. Rasterelektronenmikroskopische Befunde nach experimenteller Lasersklerostomie ab interno. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87:417-420
- 116 Wetzel W, Scheu M. Laser Sklerostomy Ab Externo using Mid Infrared Lasers. *Ophthalmic Surg* 1993;24:6-12
- 117 Wetzel W, Scheu M. Laser sclerostomy ab interno using continous wave and pulsed lasers in a rabbit model. *Int Ophthalmol* 1994;18:71-75
- 118 Wilmsmeyer S, Philippin H, Funk J. Excimer Laser trabeculotomy: A new, minimally invasive procedure for patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:670-6.

- 119 Wilson RP, Javitt JC. Ab-interno Laser-Sclerostomy in Aphakic Patients with Glaucoma and Chronic Inflammation *Am J Ophthalmol* 1990;110:178-184
- 120 Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open-angle glaucoma, *Arch Ophthalmol* 1979;97:319-322
- 121 de With A, Greulich KO. Wavelength dependence of laser-induced DNA-damage in lymphocytes. *J Photochem Photobiol B* 1995;30:71-76
- 122 van der Zypen E.: The effects of Lasers on Outflow Structures. In: Krieglstein KG. *Glaucoma Update III*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1987:169-176
- 123 van der Zypen E, England E, Fankhauser F, Kwasniewska S.: Sklerostomie mit Hilfe verschiedener Lasermodalitäten *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1994;204:427-9

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Udo Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Photoablation an der Sklera mit dem 308-nm Excimer-Laser zur kontrollierten fistulierenden OP“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.