

Aus Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kontinuierliche Aufzeichnung von Messwerten mit einem Kontaktlinsensensor
vor und nach Trabekulektomie bei Glaukompatienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michael Uhrig
aus Wiesbaden

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27. Juni 2024

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturdiskussion	3
2.1	Anatomische Grundlagen des Auges	3
2.2	Physiologie	4
2.3	Pathophysiologie der Glaukomerkrankung	5
2.4	Risikofaktoren und die zirkadiane Rhythmik des Augeninnendrucks	6
2.5	Terminologie und Klassifikation	7
2.5.1	Primäres Offenwinkelglaukom	7
2.5.2	Sekundäre Offenwinkelglaukome	7
2.5.3	Primäres Winkelblockglaukom	8
2.5.4	Sekundäres Winkelblockglaukom	9
2.6	Symptome	9
2.7	Diagnostik	10
2.7.1	Klinische Untersuchung des Sehnervenkopfes	10
2.7.2	Perimetrie	11
2.7.3	Gonioskopie	11
2.7.4	Nicht-kontinuierliche Tonometrie	11
2.7.5	Kontinuierliche Tonometrie – SENSIMED Triggerfish	13
2.8	Therapie des Glaukoms	16
2.9	Medikamentöse Therapie	16
2.9.1	Alpha-2-Rezeptor Agonisten	16
2.9.2	Beta-2-Rezeptor Antagonisten	17
2.9.3	Parasympathomimetika	17
2.9.4	Carbonanhydrasehemmer	17
2.9.5	Prostaglandinanaloga	18
2.10	Chirurgische Therapieoptionen	19
2.10.1	Lasergestützte Eingriffe	19
2.10.2	Bulbuseröffnende Eingriffe	19

3	Material und Methoden	23
3.1	Rekrutierung	23
3.2	Einschlusskriterien	23
3.3	Ausschlusskriterien	24
3.4	Medizinprodukte	24
3.4.1	Kontaktlinsen-Sensor SENSIMED Triggerfish	24
3.4.2	Pentacam	25
3.4.3	EDTRS Charts	25
3.4.4	Spaltlampe der Firma Haag-Streit	25
3.5	Methoden	25
3.5.1	Messung des intraokularen Drucks mit Hilfe der Goldmann- Applanationstonometrie	25
3.5.2	Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts	26
3.5.3	Bestimmung der CCT	26
3.5.4	ORA Redness Scale	26
3.5.5	Bestimmung der Hornhautstippung	26
3.5.6	Beurteilung des intraokularen Reizzustandes	26
3.5.7	Beurteilung des Sickerkissens nach Grehn	27
3.6	Studienablauf	28
3.6.1	Untersuchungstag 1	28
3.6.2	Untersuchungstag 2	28
3.6.3	Untersuchungstag 3	29
3.6.4	Untersuchungstag 4	29
3.7	Operationstechnik	29
3.8	Statistische Methoden	30
4	Ergebnisse	33
4.1	Untersuchungszeitpunkte	34
4.2	Auswertung der Parameter anhand der modellierten Kontaktlinsen-Messwerte	35
4.2.1	Die Amplitude	36
4.2.2	Der geschätzte Mittelwert des Rhythmus	36

4.3	Auswertung der Zeitpunkte der Akrophase	37
4.4	Auswertung des individuellen Kurvenverlaufs vor und nach der Operation	38
4.5	Auswertung der Fluktuation am Tag und in der Nacht anhand der Rohdaten der Messwerte des Kontaktlinsensensors	40
4.6	Auswertung des gemessenen Augeninnendrucks prä- und postoperativ	40
4.6.1	Präoperativer Augeninnendruck vor und nach der ersten Trageperiode	40
4.6.2	Postoperativer Augeninnendruck vor und nach der ersten Trageperiode	40
4.6.3	Änderung des mittleren Augeninnendrucks zwischen erster und zweiter Trageperiode.....	41
4.7	Auswertung der zentralen Hornhautdicke vor und nach der Trageperiode	42
4.8	Auswertung der bestkorrigierten Sehschärfe auf der logMAR-Skala	43
4.8.1	Präoperativer Visus.....	43
4.8.2	Postoperativer Visus	43
4.8.3	Vergleich der Mittelwerte des logarithmierten Visus vor und nach der Trageperiode (prä- und postoperativ)	43
4.8.4	Vergleich der Mittelwerte des logarithmierten Visus prä- und postoperativ (vor und nach der Trageperiode)	44
4.9	Auswertung der subjektiven Refraktion	45
4.10	Auswertung der klinischen Untersuchung des Auges an der Spaltlampe	46
4.11	Auswertung der klinischen Untersuchung des Filterkissens vor und nach der Trageperiode	47
4.12	Durchführbarkeit einer Messung mit Hilfe des Kontaktlinsensensors nach erfolgter Trabekulektomie.....	48
5	Diskussion	49
5.1	Rekrutierung und Untersuchungszeitpunkte.....	49
5.2	Keine statistisch signifikante Reduktion der Amplitude der modellierten Daten	50
5.3	Die zirkadiane Rhythmik vor und nach Operation	51
5.4	Keine signifikante Veränderungen der Fluktuation	53
5.5	Deutliche Reduktion des Augeninnendrucks	54
5.6	Keine Veränderung der zentralen Hornhautdicke.....	54
5.7	Die bestkorrigierte Sehschärfe und subjektive Refraktion	55

5.8	Die klinische Untersuchung des Auges an der Spaltlampe	57
5.9	Die Beurteilung des Sickerkissens vor und nach der Trageperiode	58
5.10	Sicherheit und Verträglichkeit	60
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis.....	62
8	Danksagung.....	68
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE2-Antiporter	Anion Exchange Protein
ALT	Argon-Laser-Trabekuloplastik
BCVA	Best corrected visual acuity
BSS	Balanced salt solution
CA	Carbonanhydrase
CCT	zentrale Hornhautdicke
CDR	Cup/Disc Ratio
CH	Corneale Hysterese
Δ	Änderung
EDTRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EGS	European Glaucoma Society
FP-Rezeptor	Prostaglandin F Rezeptor
GAT	Goldmann-Appplanationstonometrie
HFDS	High frequency deep sclerotomy
ICP	Intracranial pressure
IOD	Intraokularer Druck
IQR	Interquartils range
ISNT	Inferior-superior-nasal-temporal
KIS	Krankenhausinformationssystem
KLS	Kontaktlinsensensor
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
LOXL1	Lysyl Oxidase Like 1
MESOR	Midline Estimating Statistic of Rhythm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloprotease
mV eq	Mikrovolt Äquivalente
NCT	Non-Kontakt-Tonometrie
Nd:YAG-Laser	Neodymium Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NDG	Normaldruckglaukom
NHE1-Antiporter	Sodium-Hydrogen-Antiporter
OP	Operation
ORA	Ocular Response Analyzer
OWG	Offenwinkelglaukom
PAT	Perkins-Appplanationstonometrie

PEXG	Pseudoexfoliationsglaukom
POM3	Postoperative month 3
POM6	Postoperative month 6
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
PreOP	Preoperative
PWBG	Primäres Winkelblockglaukom
RAPD	relativer afferenter Pupillendefekt
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
SLT	Selektive Lasertrabekuloplastik
t1	Untersuchungszeitpunkt 1
t2	Untersuchungszeitpunkt 2
t3	Untersuchungszeitpunkt 3
t4	Untersuchungszeitpunkt 4
TE	Trabekulektomie
TF	Triggerfish®
TIMP	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases
µl	Mikroliter
\hat{x}	Amplitude
<i>max</i>	Maximum
<i>min</i>	Minimum

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Übersicht des Auges	3
Abbildung 2	Wichtige anatomische Abschnitte des vorderen Augenabschnitts und schematische Darstellung des physiologischen Kammerwasserabflusses	5
Abbildung 3	Schematische Darstellung von Formen der Abflussstörungen im Rahmen einer Glaukomerkrankung	8
Abbildung 4	Der Kontaktlinsensensor Triggerfish® der Firma Sensimed	14
Abbildung 5	Darstellung der Trabekulektomie nach der Mainzer Schule	20
Abbildung 6	Beispiel für eine Ausgleichskurve mit den Rohdaten der Messwerte	30
Abbildung 7	Von der Rekrutierung bis zur Analyse	32
Abbildung 8	Studienpopulation	33
Abbildung 9	Zeitraum und Definition der Untersuchungszeitpunkte	34
Abbildung 10	Boxplotdiagramm zu den ermittelten Parametern nach Formel 1	35
Abbildung 11	TF-Plot aller Patienten mit prä- und postoperativer Ausgleichskurve	36
Abbildung 12	Darstellung der Zeitpunkte der Akrophase	37
Abbildung 13	Abgeflachter doppelgipfliger Verlauf der Ausgleichskurve	38
Abbildung 14	Boxplotdiagramm des IOD zu den Untersuchungszeitpunkten t1 bis t4.	40
Abbildung 15	Darstellung des IOD zu den Untersuchungszeitpunkten t1 bis t4	41
Abbildung 16	Boxplotdiagramm der CCT zu den Zeitpunkten t1 bis t4	42
Abbildung 17	Boxplotdiagramm der bestkorrigierten Sehschärfe	43

Abbildung 1 – 7 wurden nach eigener Darstellung mit der Software „Affinity Designer und Affinity Publisher“ von Michael Uhrig erstellt. Diese Abbildungen unterliegen dem Urheberrecht und dürfen nicht ohne die Zustimmung des Urhebers verwendet, auf Speichermedien weitergegeben oder anderweitig vervielfältigt werden. Abbildung 8 bis 17 wurden mit der Statistik Software „R“ (1) erstellt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Sickerkissenklassifizierung nach Grehn	26
Tabelle 2	Erklärung zur Formel 1	29
Tabelle 3	Definition der Untersuchungszeitpunkte	33
Tabelle 4	Menge der verabreichten 5-FU-Injektionen mit Häufigkeitsverteilung	34
Tabelle 5	Darstellung der Änderungen der Fluktuation zur Tages- und Nachtzeit sowie über 24 Stunden	39
Tabelle 6	Auswertung der subjektiven Refraktion	44
Tabelle 7	Untersuchung des Studienauges zu allen vier Untersuchungszeitpunkten	45
Tabelle 8	Untersuchung des Sickerkissens vor und nach der Trageperiode	47

1 Einleitung

Unter dem Begriff Glaukom wird eine Reihe heterogener Erkrankungen verstanden, welchen eine progrediente Schädigung der Papille gemein ist. Das Glaukom gehört mit einem Anteil von 15 % zu den drei großen ophthalmologischen Volkskrankheiten (2). Vor dem Hintergrund eines zunehmenden Altersdurchschnitts der Bevölkerung ist mit einer weiteren Zunahme der Glaukomerkrankung zu rechnen. So findet sich die höchste Prävalenz für das primäre Offenwinkelglaukom für Personen in einer Altersgruppe zwischen 70 – 79 Jahren (3).

Der individuell erhöhte Augeninnendruck stellt den behandelbaren Hauptrisikofaktor für das Voranschreiten der Glaukomerkrankung dar (4). Aber nicht nur der Augeninnendruck, sondern auch dessen Änderungen über den Tagesverlauf scheinen einen Einfluss auf die Erkrankung zu haben. So konnte bereits mit herkömmlichen Tonometrieverfahren festgestellt werden, dass die Progressionsrate der Glaukomerkrankung mit dem Grad der tageszeitlichen Fluktuation zusammenzuhängen scheint (5). Das Erkennen dieser Fluktuation mit Hilfe von nicht-kontinuierlichen Tonometrieverfahren birgt das Risiko von Datenverlusten. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Zeitintervalle zwischen den Messungen recht groß sind. Dem gegenüber stehen kontinuierliche Tonometrieverfahren, die im Stande sind, weitaus mehr Informationen bezüglich der Änderungen des Augeninnendrucks über den Tagesverlauf aufzuzeigen.

Eine Methode der kontinuierlichen Tonometrie, welche auch in dieser Studie zum Einsatz kam, ist der Kontaktlinsensensor (KLS) Triggerfish® der Firma SENSIMED. Dieser zeichnet die okulären Dimensionsänderungen für 24 Stunden auf. Mithilfe dieses Sensors konnte bereits gezeigt werden, dass die tageszeitlichen Fluktuationen der KLS-Messwerte durch Alltagsaktivitäten wie körperliche Betätigung oder durch emotionalen Stress beeinflusst werden können (6). Zudem konnten mit dieser Methode eine stärkere Fluktuation der Messwerte bei Patienten mit Uveitisglaukom als mit primären Offenwinkelglaukom (POWG) festgestellt werden (7). Darüber hinaus wurde der Kontaktlinsensensor vor und nach einer Trabektom-Operation eingesetzt. Interessanterweise korrelierte hier ein gutes Outcome mit einer geringeren postoperativen Fluktuation (8). Eine andere Studie zeigte, dass sich nach einer hochfrequenten tiefen Sklerotomie bei POWG-Patienten weder die zirkadiane Rhythmik noch die Amplitude der KLS-Messwerte postoperativ änderte (9).

Beim fortgeschrittenen Glaukom bleibt bei Versagen der medikamentösen nur noch die chirurgische Therapie. Um den Zieldruck zu erreichen wird von deutschen Augenärztinnen

und Augenärzten die Trabekulektomie als eine der effektivsten chirurgischen Interventionen angesehen (10). Mit dieser Operation (OP) kann der Augeninnendruck sowohl kurz- als auch langfristig effektiv gesenkt werden (11).

Wir nahmen an, dass die Senkung des Augeninnendrucks nicht der einzige Effekt dieser chirurgischen Intervention sei. Es war davon auszugehen, dass sich durch diesen Eingriff auch eine Veränderung der Amplitude, der Fluktuation oder der zirkadianen Rhythmik des Augeninnendrucks einstellen könnte. Aus diesem Grund sollte die vorliegende Studie die Änderung der KLS-Messwerte vor und nach einer Trabekulektomie prüfen. In einem ersten Schritt sollte anhand der Rohdaten der Messwerte eine doppelt harmonische Cosinus-Funktion angepasst werden. Diese erlaubt es, eine Ausgleichskurve an die Rohdaten anzugleichen und so den Rhythmus der Messwerte zu visualisieren und die Amplitude zu berechnen.

Im nächsten Schritt sollten prä- und postoperativ folgende Aspekte beurteilt werden: der geschätzte Mittelwert des Rhythmus sowie die tageszeitliche Fluktuation der Rohdaten vor und nach Intervention. Eine Durchführbarkeit der kontinuierlichen Messung mithilfe des Kontaktlinsensensors nach einer Trabekulektomie wurde bisher nicht gezeigt. Diese Studie sollte auch untersuchen, ob die Sicherheit und Durchführbarkeit eines kontinuierlichen Monitorings mit Hilfe des Kontaktlinsensensors nach Trabekulektomie gegeben sind.

2 Literaturdiskussion

Das folgende Kapitel soll neben der Anatomie und Physiologie des Auges sowie den grundlegenden Aspekten der Glaukomerkrankung auch den aktuellen Forschungsstand im Hinblick auf das kontinuierliche Monitoring des Augeninnendrucks erläutern.

2.1 Anatomische Grundlagen des Auges

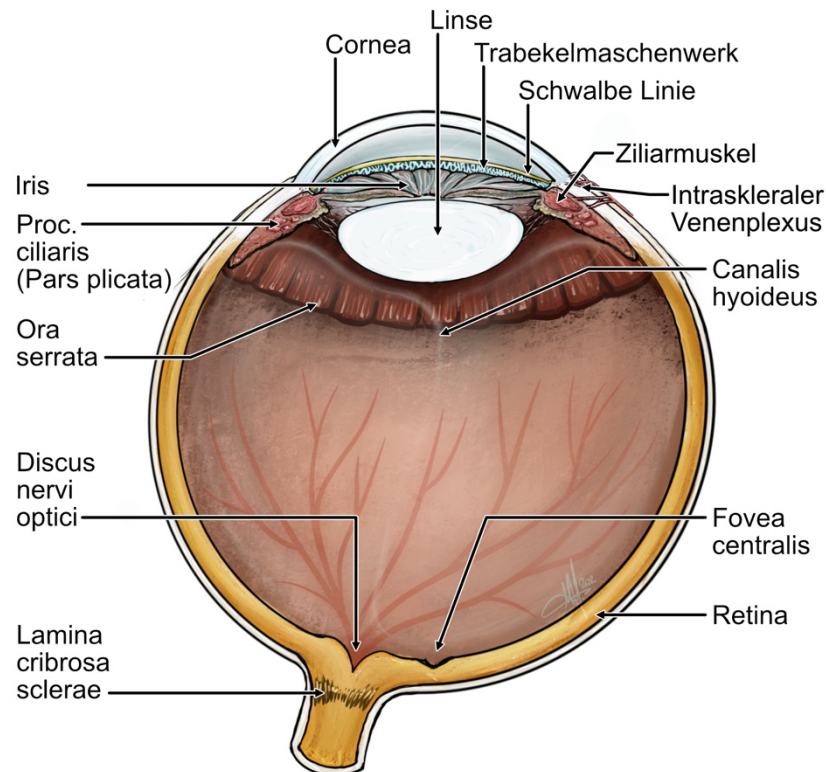


Abbildung 1 - Anatomische Übersicht des Auges

Das menschliche Auge dient der Wahrnehmung und der Codierung von visuellen Sinneseindrücken. Die Augen liegen paarig abgepolstert im Corpus adiposum orbitae in der knöchernen Orbita. Das Auge besteht aus einem Bulbus, der sich in eine vordere und hintere Augenkammer sowie den Glaskörper (Corpus vitreum) unterteilen lässt. Der Aufbau lässt sich von außen nach innen in verschiedene Schichten gliedern. Die Lederhaut umgibt den gesamten Bulbus oculi, geht in Richtung okzipital in ein Dura-Blatt über und weist frontal eine Aussparung auf. Hier geht die Lederhaut in die Cornea über. Der Übergangsbereich wird als Limbus bezeichnet. Die Cornea ist die Fortsetzung der Sklera, ist aber klar und so für Licht passierbar. Dorsal der Cornea schließt sich die vordere Augenkammer an, die mit dem Kammerwasser gefüllt ist. Die Iris (Regenbogenhaut) erschließt sich von den Processus ciliares mit einer zentralen Aussparung, welche als Pupille bezeichnet wird. Die Linse befindet sich direkt dorsal der Iris. Zwischen Iris und Linse ist ein kleiner Spalt, durch den

das Kammerwasser hindurchfließen kann. Die Befestigung der Linse wird durch die Zonulafasern gewährleistet, welche sich von den Processus ciliares hin zur Linse erstrecken. Die Processus ciliares liegen ringförmig um die zentrale Achse des Auges angeordnet. Diese bestehen aus einem muskulären und einem nicht-pigmentierten Anteil. Der nicht-pigmentierte Anteil wird auch als Pars plicata bezeichnet, welche für die Kammerwasserproduktion zuständig ist. Die Sklera liegt der Choroidea und der Retina auf. Die Retina besteht aus verschiedenen Schichten, die der Verarbeitung von visuellen Reizen dienen. Die Nervenfasern der Ganglienzellen vereinigen sich im Bereich des Discus nervi optici und gehen dort in den Nervus opticus über. An dieser Stelle fehlen lichtempfindliche Sinneszellen, weswegen dieser Ort der Retina als blinder Fleck bezeichnet wird. Hier liegt auch eine weitere wichtige Struktur, die Lamina cribrosa sclerae. Dies ist ein dichtes Netzwerk von kollagenen Fasern, welches den Austritt von Nervenfasern in den Nervus opticus markiert. Der Ort des schärfsten Sehens ist die Fovea centralis, die im Zentrum der optischen Sehachse auf der Retina liegt. Durch die hohe Anzahl an farbempfindlichen Sinneszellen entsteht das Aussehen eines gelblichen Flecks, welcher als Macula lutea bezeichnet wird (12-14).

2.2 Physiologie

Der intraokulare Druck (IOD) entsteht physiologisch durch das Zusammenspiel zwischen Kammerwasserproduktion und -abfluss. Die Kammerwasserproduktion erfolgt in den nicht-pigmentierten Processus ciliares der hinteren Augenkammer. Hier wird das Kammerwasser mit einer Rate von etwa $2,75 \pm 0,63$ ml/min sezerniert (15). Verschiedene Regulationsmechanismen können mit diesem Prozess interagieren. Beispielsweise können adrenerge Alpha-2- und Beta-Rezeptoren Einfluss auf die Produktion des Kammerwassers nehmen (16). Das Kammerwasser strömt pulsatil von der hinteren in die vordere Augenkammer. In der vorderen Augenkammer befindet sich der Kammerwinkel, in dem sich das Trabekelwerk befindet.

Das Kammerwasser kann auf zwei unterschiedlichen Wegen abfließen. Hier werden ein konventioneller und ein unkonventioneller Weg beschrieben. Ein Großteil des Kammerwassers (83 – 96 %) fließt über den konventionellen Weg ab. Als konventionellen Weg ist der Kammerwasserabfluss über das Trabekelmaschenwerk und den Schlemm'schen Kanal beschrieben. Ein kleinerer Anteil (25 – 50 %) des Kammerwassers wird über uveosklerale Venen drainiert, was als unkonventioneller Weg bezeichnet wird (17).

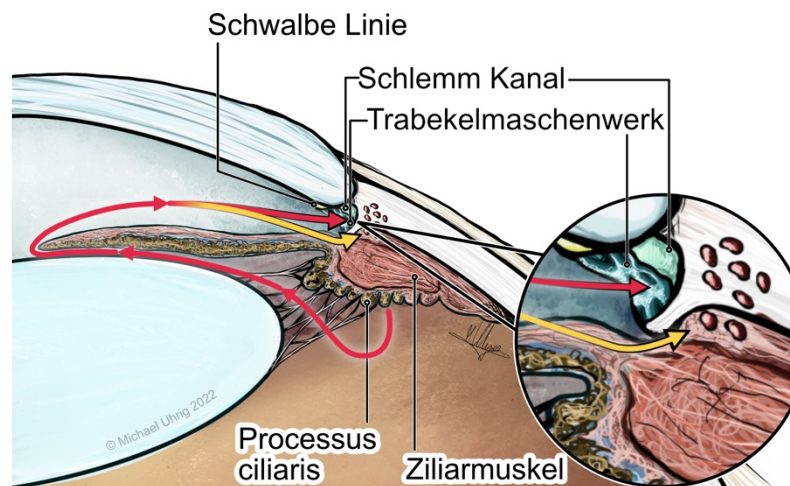


Abbildung 2 - Wichtige anatomische Abschnitte des vorderen Augenabschnitts und schematische Darstellung des physiologischen Kammerwasserabflusses

Darstellung des Kammerwasserabflusses über den konventionellen (roter Pfeil) und unkonventionellen Weg (gelber Pfeil)

2.3 Pathophysiologie der Glaukomerkrankung

Die Pathogenese des Glaukoms ist noch nicht vollständig verstanden. Allen Formen der Glaukomerkrankung ist jedoch gemein, dass sich eine Schädigung der retinalen Ganglienzellschicht entwickelt. Diese Veränderung kann bei einem statistisch normalhohen oder erhöhten individuellen Augeninnendruck entstehen. Eine mögliche Ursache für einen gesteigerten Augeninnendruck ist ein erhöhter Widerstand im Bereich des Trabekelmaschenwerks, wie es beim primären Offenwinkelglaukom der Fall sein kann (18). Eine andere mögliche Abflussbehinderung kann durch einen erhöhten pupillaren Durchflusswiderstand entstehen. Dies kann im Rahmen eines iridotrabekulären Kontaktes (ITC) der Fall sein. In Folge des erhöhten IOD kann sich eine Deformation der Lamina cribrosa sclerae einstellen, was die orthograden und retrograden axonalen Transportprozesse im Bereich der Ganglienzellschicht stört (19). Bereits in der frühen Phase der Glaukomerkrankung kommt es zu Störungen des Vesikeltransports sowie zu einer Desorganisation von Neurofilamenten und Mikrotubuli (20, 21). Ferner kann im Rahmen der Glaukomerkrankung ein Missverhältnis zwischen intraokularem und intrazerebralem Druck eine Schädigung der Lamina cribrosa herbeiführen (22). Es wird vermutet, dass die zirkadiane Rhythmik des IOD durch den Ncl. suprachiasmaticus gesteuert wird (23).

Insgesamt resultiert aus den im Vorangegangenen beschriebenen Mechanismen ein apoptotischer Untergang der Ganglienzellen, welcher irreversibel ist. Daraus resultieren Gesichtsfeldausfälle und die charakteristischen Veränderungen des Sehnervenkopfes (18).

2.4 Risikofaktoren und die zirkadiane Rhythmik des Augeninnendrucks

Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Glaukomerkrankung sind erhöhtes Alter, positive Familienanamnese, die Ethnie und eine verminderter zentrale Hornhautdicke. Der Augeninnendruck ist der einzige bisher effektiv behandelbare Risikofaktor (4). Eine Besonderheit ist hierbei, dass der Augeninnendruck tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (24). Hiermit geht eine Dynamik der Kammerwasserproduktion über den Tagesverlauf einher. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei gesunden älteren Patienten (47 – 76 Jahre) in der Nacht die Kammerwasserproduktion absenkt und der Kammerwasserabfluss über das Trabekelmaschenwerk und die uveoskleralen Venen gedrosselt wird (25). Zudem scheint es so zu sein, dass der Rhythmus der Kammerwasserproduktion durch noradrenerge und corticosteroidale Leitungsbahnen beeinflusst wird (23). Neben den tageszeitlichen Veränderungen geht auch eine liegende Körperposition und die Schlafphase in der Nacht mit einem erhöhten Augeninnendruck einher. Ein Nachweis erfolgte bereits für Gesunde im Schlaflabor (26). Auch bei Glaukoma Patienten konnten zirkadiane Rhythmen mit unterschiedlich starken Schwankungen des Augeninnendrucks festgestellt werden (27). Dies ist ein entscheidendes Problem für den Behandelnden. Eine Messung des intraokularen Drucks im ambulanten Setting birgt die Gefahr, falsch-niedrige Werte zu bestimmen. Mithilfe einer kontinuierlichen Tonometrie über 24 Stunden können mehr Informationen über den Verlauf des Augeninnendrucks gesammelt und Datenverluste minimiert werden (siehe auch „2.7.5 Kontinuierliche Tonometrie“, S.13). Eine mögliche Methode ist die Aufzeichnung der okulären Dimensionsänderungen mit Hilfe eines Kontaktlinsensensors (KLS). Durch dieses Messverfahren können neben dem Maximum und Minimum auch der Grad an Fluktuation oder die Amplitude der KLS-Messwerte dargestellt werden. Darüber hinaus erlaubt eine kontinuierliche Tonometrie einen Einblick über die Entwicklung der KLS-Messwerte während Alltagsaktivitäten wie Rauchen, Kaffee trinken oder Sport (28). Beispielsweise konnte bei Patienten mit NDG gezeigt werden, dass diese erhöhte nächtliche KLS-Messwerte als Gesunde aufweisen (29). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam ebenfalls Tojo et al. Es konnte beleuchtet werden, dass Patienten mit Pseudoexfoliationssyndrom stärkere Fluktuationen der KLS-Messwerte als Gesunde über den Tagesverlauf zeigten. Die stärkere Fluktuation könnte einer der Gründe für die voranschreitende Gesichtsfeldeinschränkung im Rahmen der Glaukomerkrankung sein (30, 31). Ein weiterer Aspekt dieser Thematik ist, dass der nächtliche Anstieg der KLS-Messwerte mit einem Abfall des Blutdrucks vergesellschaftet zu sein scheint. Es wird angenommen, dass ein nächtlicher Blutdruckabfall ein möglicher Risikofaktor für die Progression der Glaukomerkrankung ist (32).

2.5 Terminologie und Klassifikation

Im folgenden Abschnitt sollen die unterschiedlichen Formen der Glaukomerkrankung vorgestellt werden.

2.5.1 Primäres Offenwinkelglaukom

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) macht global einen Großteil der Glaukomerkrankungen aus (74 %) und ist durch eine Abflussstörung im Trabekelmaschenwerk gekennzeichnet (33). Im Verlauf führt die Erkrankung zu einer chronischen, progressiven Optikusneuropathie. Diese Form des Glaukoms zeichnet sich durch ein spontanes Auftreten ohne vorangehende Erkrankungen aus. Die Prävalenz des POWG steigt sukzessive mit zunehmendem Lebensalter an. So liegt die Prävalenz für die hellhäutige Bevölkerung in der Altersgruppe von 35 – 40 Jahren bei 0,3 - 0,4 %, während diese im Alter von 85 – 90 Jahren auf 7,3 – 10 % ansteigt. Ferner existieren Unterschiede hinsichtlich der Ethnie. Die Prävalenz ein POWG ist bei der dunkelhäutigen Bevölkerung um ein Vielfaches höher. In der Altersgruppe von 35 – 40 Jahren liegt die Prävalenz bei 1,7 – 2,1 % und in der Altersgruppe von 85 – 90 Jahren bei 14,9 – 18,1 % (34).

2.5.2 Sekundäre Offenwinkelglaukome

2.5.2.1 Pseudoexfoliationsglaukom

Im Rahmen eines pseudoexfoliativen Syndrom entstehen im Körper abnorme fibrillogranuläre Proteine, die als Exfoliationsmaterial bezeichnet werden. Insbesondere bei diesem Typus des Glaukoms ist bekannt, dass es durch eine Variante des LOXL1 Gens bedingt ist (35). Kommt es zur Bildung des Exfoliationsmaterials, so lagert es sich im Trabekelmaschenwerk und den Zonulafasern ab. Daraus kann ein verminderter Kammerwasserabfluss resultieren, der dann wiederum zu einer Erhöhung des IOD führt. Das Vorhandensein von pseudoexfoliativem Material erhöht die Wahrscheinlichkeit eines sekundären Offenwinkelglaukoms auf das 9,4-Fache (36).

2.5.2.2 Normaldruckglaukom

Das Normaldruckglaukom (NDG) imponiert mit einer glaukomatösen Optikusneuropathie in Kombination mit statistisch normwertigem intraokularem Druck. Bei dieser Form des Glaukoms scheinen zusätzlich vom Augeninnendruck unabhängige Risikofaktoren eine Rolle zu spielen. Mögliche Risikofaktoren sind ein zu starker oder zu schwacher Blutdruckabfall zur Nachtzeit (Extreme vs. Non-dipper), sowie eine vaskuläre Dysregulation. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das NDG selbst ein Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen darstellt (37). Die Prävalenz des NDG ist unklar. Jedoch scheint die

Prävalenz des NDG, ähnlich wie beim POWG auch mit höherem Lebensalter zuzunehmen (38).

2.5.2.3 Pigmentdispersionsglaukom

Bedingt durch das Reiben von Zonulafasern an dem Irisepithel kann Pigment aus dem in der Iris befindlichen Pigmentepithel freigesetzt werden. Dies wird als Pigmentdispersion bezeichnet und tritt vor allem bei einem abnormen iridozonulären Kontakt auf. Das Pigment gelangt dann durch den iridotrabekulären Spalt in die vordere Augenkammer. Das freigesetzte Material lagert sich unter anderem im Trabekelmaschenwerk ab und behindert hier den Kammerwasserabfluss. Damit ist verbunden, dass sich eine erhöhte IOD einstellt. Das Auftreten von freigesetztem Pigment, der abnorme iridozonuläre Kontakt und das resultierende Blockieren des Trabekelmaschenwerks wird als Pigmentdispersionssyndrom zusammengefasst. Die Diagnose des Pigmentdispersionsglaukoms wird typischerweise im Alter von 40 – 50 Jahren gestellt (39).

2.5.3 Primäres Winkelblockglaukom

Das Primäre Winkelblockglaukom ist gekennzeichnet durch das Vorliegen eines iridotrabekulären Kontakts. Ein Winkelblock liegt vor, wenn das Trabekelmaschenwerk durch die periphere Iris verlegt ist in Kombination mit einem Pupillarblock. Im Rahmen der Diagnostik sollte auf einen engen Kammerwinkel geachtet werden. Ab einem iridotrabekulären Winkel von ≤ 20 Grad steigt das Risiko für einen iridotrabekulären Kontakt. Erstreckt sich der iridotrabekuläre Kontakt über zwei oder mehr Quadranten sollte eine prophylaktische Therapie eingeleitet werden (40).

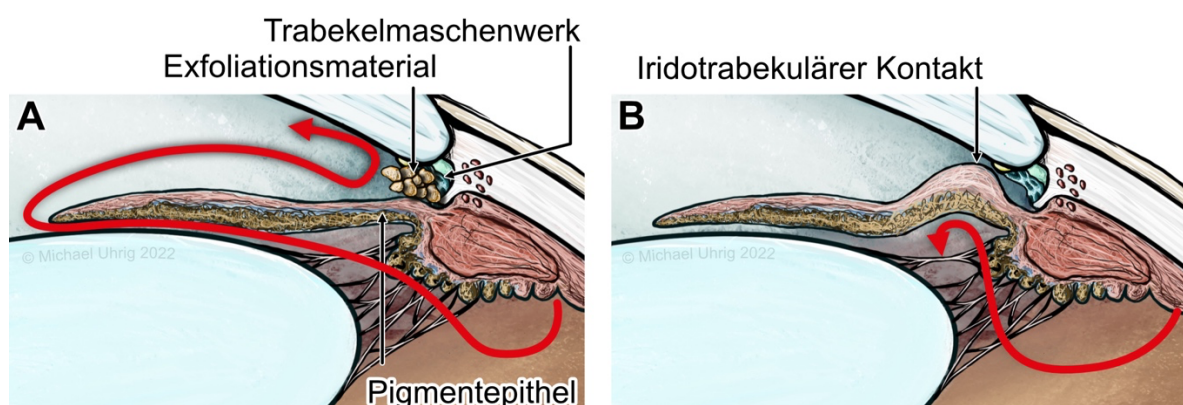


Abbildung 3 - Schematische Darstellung von Formen der Abflussstörungen im Rahmen einer Glaukomerkrankung

A: Verlegung des Kammerwinkels durch Exfoliationsmaterial im Rahmen des Pseudoexfoliationsglaukoms, B: Darstellung eines iridotrabekulären Kontaktes.

2.5.4 Sekundäres Winkelblockglaukom

Das sekundäre Winkelblockglaukom hat verschiedene Ätiologien. Hierbei kann das Vorhandensein eines Pupillarblocks zur Differenzierung herangezogen werden. Bei Vorliegen eines Pupillarblocks wird die Iris nach frontal gedrückt und bedingt eine Verlegung des Kammerwinkels. Außerdem kann es im Rahmen einer Iritis zur Entstehung von hinteren Synechien kommen, welche dann zum absoluten Pupillarblock führt. Die Vorwärtswölbung der Iris wird dann als Iris bombè bezeichnet. Weitere Ursachen können eine Störung in der Befestigung der Linse sein. Eine anteriore Linsendislokation kann beispielsweise beim Marfan-Syndrom auftreten. Auch im Rahmen einer Katarakt kann durch ein Anschwellen oder eine Vergrößerung der Linse ein Pupillarblock hervorgerufen werden. Die anderen Formen des sekundären Winkelblockglaukoms sind die ohne Pupillarblock. Unterschieden wird hier ein Subtyp mit anteriorer Traktion und einer mit posteriorer Traktion. Dem Pathomechanismus der anterioren Traktion liegt zugrunde, dass die Iris nach vorne gezogen wird und damit das Trabekelmaschenwerk blockiert. Dies geschieht, wenn eine retinalen Ischämie Neovaskularisation hervorruft. Hierdurch entstehen fibrovaskuläre Membranen im Bereich des Kammerwinkels, welche einen iridotrabekulären Kontakt bedingen können. Die Subtypen mit posteriorem Druckmechanismus umfasst weitere verschiedene Formen. Es kann ein ciliärer Block vorliegen, welcher gekennzeichnet ist durch eine Vorwärtsrotation des Ciliarkörpers. Bedingt durch die Vorwölbung entsteht dann eine Kammerwasserfehlverteilung. Es kann spontan oder aber als Komplikation nach intraokularen Operationen auftreten (41).

2.6 Symptome

In Abhängigkeit von der Art des Glaukoms können sich die Symptome der Patienten unterschiedlich darstellen. Im Rahmen des akuten Winkelblockglaukoms stellt sich typischerweise ein steinhart palpabler Bulbus dar. Häufig treten retrobulbäre, stechende, ausstrahlende Schmerzen in Kombination mit verschwommener Sicht und einem relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) auf. Darüber hinaus können in seltenen Fällen auch Schmerzen anderer Körperregionen wie beispielsweise Bauchschmerzen auftreten. Das akute Winkelblockglaukom stellt einen ophthalmologischen Notfall dar und bedarf einer umgehenden Behandlung (42).

Typischer und häufiger sind in der Praxis primäre und sekundäre Offenwinkelglaukome anzutreffen. Während weltweit 90% der Glaukomerkrankungen undiagnostiziert bleiben, sind es in den Industrieländern 50 % der Fälle (33). Das klinische Bild des Glaukoms präsentiert sich durch eine Optikusneuropathie mit einer vermehrt exkavierten oder strukturell veränderten Papille. Im Anfangsstadium klagen die betroffenen Patienten oftmals über keine

Beschwerden, während sich im fortgeschrittenen Stadium typische Gesichtsfeldausfälle finden (43).

Um die irreversiblen Schädigungen des N. opticus und die damit einhergehenden Gesichtsfeldausfälle möglichst früh zu entdecken, ist es empfehlenswert ab einem Alter von 40 Jahren Screening Untersuchungen anzubieten. Ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung wird durch das Messen des Augeninnendrucks und Beurteilung des Sehnervenkopfes gewährleistet (44). Die Technik zur Bestimmung des IOD wird als Tonometrie bezeichnet. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Als Referenzstandard wird die Applanationstonometrie nach Goldmann (GAT) beschrieben. Die Hornhaut ist bedingt durch den IOD natürlicherweise konvex nach frontal gewölbt. Dieser Umstand wird bei der Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann verwendet. Der mittlere IOD beträgt etwa 15 - 16 mmHg. Als normal werden Werte angesehen, die sich maximal zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert bewegen, das heißt 21 mmHg. Von Bedeutung ist, dass die Messung des IOD nur eine Momentaufnahme entspricht, da dieser ähnlich wie der Blutdruck tagesabhängigen Schwankungen unterliegt. Die EGS Guideline schlägt vor, dass es sinnvoll sein kann den Augeninnendruck zu verschiedenen Tageszeitpunkten zu messen, da die tagesperiodischen Schwankungen ein Einflussfaktor sein können (41). Die Messung beim niedergelassenen Augenarzt dienen vor allem der Untersuchung und Entdeckung von erhöhten Augeninnendrücken. Es existieren aber auch Methoden, wie z.B. das Perkins-Applanationstonometer, welches zur Messung des Augeninnendrucks beim schlafenden oder auf dem Rücken liegenden Patienten angewendet werden kann (45). Darüber hinaus konnte für die Messung mit Hilfe des Perkins-Applanationstonometer eine gute Vergleichbarkeit mit der GAT nachgewiesen werden (46). Diese Untersuchungsmethode dient beispielsweise der Verlaufskontrolle und dem Ableiten eines Tagestensioprofils.

2.7 Diagnostik

2.7.1 Klinische Untersuchung des Sehnervenkopfes

Die klinische Untersuchung des Sehnervenkopfes wird mit Hilfe direkter sowie indirekter Ophthalmoskopie und der okulären Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt. Bei der OCT handelt es sich um eine bildgebende Methode, bei der die Schichten der Netzhaut, die Nervenfaserschichten und der Sehnervenkopf dargestellt werden können. Quantitativ kann die Größe der Papille, die Cup/Disc Ratio sowie die Verteilung des Nervenfaserpelsters nach der ISNT-Regel untersucht werden (47).

2.7.2 Perimetrie

Die automatisierte Schwellenwert-Perimetrie dient der Detektierung von Gesichtsfeldausfällen, welche sich im Rahmen der Glaukomerkrankung entwickeln können. Diese Methode wird sowohl zur Diagnostik als auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt (4).

2.7.3 Gonioskopie

Die Gonioskopie dient der Beurteilung des Kammerwinkels. Bei der Beurteilung des Kammerwinkels sollte neben der Beachtung der Grenzen innerhalb des Winkels weitere Punkte beachtet werden: Die Beurteilung der Höhe der Irisinsertion und die Form des Irisprofils. Ferner sollte der Weite des Kammerwinkels, dem Grad der trabekulären Pigmentierung sowie iridotrabekulären Synechien Beachtung geschenkt werden (48).

2.7.4 Nicht-kontinuierliche Tonometrie

Die Bestimmung des IOD mittels der **Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT)** ist der aktuelle Goldstandard. Bereits im Jahr 1885 wurde erstmals ein neues Tonometer durch Maklakoff beschrieben. Hierfür setzte er eine ebene Fläche auf die Cornea auf. Er nahm an, dass die Größe der abgeplatteten Fläche eine Abschätzung des intraokularen Drucks erlaubt. Ein paar Jahre später wurde die Tonometrie durch das Imbert-Ficksche-Gesetz belegt (49). Heute stattfindende Untersuchung des IOD folgen der gleichen Gesetzmäßigkeit. Für die GAT muss die Cornea des zu untersuchenden Auges anästhesiert und der Tränenfilm mit Fluorescein angefärbt werden. Der eingesetzte Tonometerkopf wird an einer Spaltlampe angebracht und auf die Cornea mittig aufgesetzt. Durch das Andrücken wird die Cornea zentral im Applanationsbereich abgeflacht. Dieser Bereich umfasst eine Fläche von $7,35 \text{ mm}^2$. Um den applanierten Bereich entsteht ein Fluorescein Meniskus. Bedingt durch die Prismen im Tonometerkopf entstehen zwei sichtbare Halbkreise. Durch ein Drehrad am Tonometeraufsatz kann der auf das Auge ausgeübte Druck reguliert werden. Für den Untersucher verschieben sich die betrachteten Halbkreise auf der Horizontalen. Wenn sich die Halbkreise an ihren Innenkanten berühren, ist der IOD bestimmt. Er kann am Drehrad an einer geeichten Skala abgelesen werden (50).

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des IOD ist die **Perkins Applanations Tonometrie (PAT)**. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie unabhängig von einer Spaltlampe angewendet werden kann. Es ist eine handgehaltene Version der GAT. Somit kann diese Methode gut für nächtliche Messungen beim liegenden Patienten oder für Hausbesuche verwendet werden. Eine Studie von Arora et al. hat gezeigt, dass die GAT und die PAT hinsichtlich der erhobenen Messwerte hoch korrelieren und damit eine gute Vergleichbarkeit aufweisen (46, 51).

Eine andere Methode ist die **Non-Kontakt-Tonometrie (NCT)**. Das Grundprinzip entspricht der der GAT. Hier kommt jedoch an Stelle eines Tonometerkopfes ein Luftstoß zum Einsatz. Der Vorteil ist hier die nicht erforderliche Lokalanästhesie. Ein Nachteil ist, dass diese Untersuchungsmethode als unangenehm empfunden wird. Eine Studie von Tonnu et al. zeigt, dass die NCT stärkere Abweichungen bei sehr niedrigen und sehr hohen Drücken aufweist, als Messungen durch die GAT (52).

Der **Tono-Pen** ermöglicht, so wie die GAT auch, eine Messung des IOD unabhängig von der Spaltlampe. Es ist ein handgetragenes Gerät, welches eine Sonde enthält. Diese Sonde wird zentral auf die Cornea aufgesetzt und ermittelt über eine kleine Fläche mittels Applanation und Indentation den IOD. Bei dieser Methode ist eine vorherige topische Lokalanästhesie erforderlich. Es müssen vier Messungen erfolgen, aus denen sich ein Mittelwert berechnen lässt (53).

Ein anderes tragbares Gerät ist das **Rebound-Tonometer**. Zum Einsatz kommen Einmalspitzen, die auf das Gerät aufgesetzt werden. Die Einmalspitze fungiert als Stabsonde, die mit dem Auge interagiert. Zu Bestimmung des IOD applaniert die Stabsonde in einem Bruchteil einer Sekunde die Cornea, durch das Zurückschnellen der Sonde entsteht die so bezeichnete Rebound-Bewegung (54). Je höher der Augeninnendruck ist, desto höher ist die Rebound-Bewegung. Es müssen sechs Messungen erfolgen, die dann zu einem Mittelwert zusammengefasst werden (55).

Daneben gibt es noch die **dynamische Konturtonometrie**, welche auch, wie die GAT an der Spaltlampe angewendet. Die Sensorspitze besitzt eine konkave Oberflächenkontur mit einer radialen Krümmung von 10,5 mm und einem Durchmesser von 7,0 mm. Im Zentrum des Sensors ist eine Miniaturvariante eines piezoresistiven Drucksensors mit einem Durchmesser von 1,2 mm. Besonderheit ist hier, dass die Messergebnisse digital übermittelt werden und zusätzlich ein Qualitätsindex sowie die okuläre Pulsamplitude gemessen werden(56, 57) .

Eine nicht-invasive Methode, ist das **Pneumotonometer**. Diese Messmethode misst den Augeninnendruck nicht invasiv mittels Applanationstonometrie. Die Messung des IOD in mmHg erfolgt indirekt nach folgendem Prinzip: Der Sensor des Pneumotonometer besitzt an seiner Spitze ein spezielles Diaphragma. In den Bereich zwischen Sensor und Diaphragma wird eine geringe Menge Luft gepumpt. Wenn das Diaphragma auf die Hornhaut trifft, wird der Druck innerhalb des Tonometer-Sensors verstärkt. Die Zunahme des Drucks innerhalb des Sensors kann anschließend in den IOD in mmHg umgerechnet werden (58).

Weiterhin wird das **Ocular Response Analyzer (ORA)** zur Bestimmung des IOD eingesetzt. Hier werden zwei Messungen mittels eines Luftstoßes bestimmt. Das Messprinzip basiert hierbei wieder auf der Applanationstonometrie. Die erste Messung erfolgt unmittelbar dann, wenn der Luftstoß die Cornea nach innen bewegt hat. Die zweite Messung wird durchgeführt, wenn sich die Cornea in ihren ursprünglichen Zustand zurückbewegt hat. Der Unterschied dieser beiden Messungen ist die Dämpfung der Schwingung der Hornhaut. Dies wird als Corneale Hysterese (CH) bezeichnet. Die Bestimmung des Mittelwertes der beiden Messungen erlaubt einen Rückschluss auf den intraokularen Druck. Zwei weitere Werte, die durch diese Methode ermittelt werden können, sind der corneale kompensierte Augeninnendruck (IODcc) und der corneale Resistenzfaktor (CRF) (41).

Das **Ocuton S** beruht auf dem Messprinzip der Applanationstonometrie, bestimmt den IOD-Wert jedoch automatisch. Die Messprismen, die sich bei Kontakt des Tonometerkopfs mit der Hornhaut ergeben, werden digital auf einem Display dargestellt. Genauso wie bei der GAT ist auch hier eine vorangehende Lokalanästhesie erforderlich. Marchini et al. konnte feststellen, dass die Messung mittels Ocuton S den IOD im Vergleich mit dem Goldstandard überschätzt (59).

2.7.5 Kontinuierliche Tonometrie – SENSIMED Triggerfish®

Die Entwicklung des **Kontaktlinsen-Sensor SENSIMED Triggerfish®** wurde durchgeführt, um die Veränderungen des Augenvolumens anhand von okulären Dimensionsänderungen zu beobachten, um dadurch Rückschlüsse auf den IOD zu ziehen. Der Sensor besteht aus einer weichen Einweg-Kontaktlinse mit einem Durchmesser von 14,4 mm. In der Kontaktlinse sind Dehnungsmessstreifen eingelassen. Der Aufbau entspricht dem Prinzip einer Wheatstone-Brücke. Dieses Prinzip wird im Bereich der Sensortechnik angewendet. In den Dehnungsmessstreifen sind beeinflussbare Widerstände eingelassen, womit sich geringe okuläre Dimensionsänderungen im Bereich des corneoskleralen Übergangs registriert lassen. Diese Änderungen werden in Form von arbiträren Einheiten über die Messdauer abgebildet. Genauer gesagt: mit dem Sensor kann die Spannungsänderung der Dehnungsmessstreifen über 24 Stunden aufgezeichnet werden. Alle fünf Minuten werden für 30 Sekunden mehrere Messungen durchgeführt, aus denen der Median gebildet wird. Hierdurch ergeben sich über 24 h etwa 288 Messpunkte.

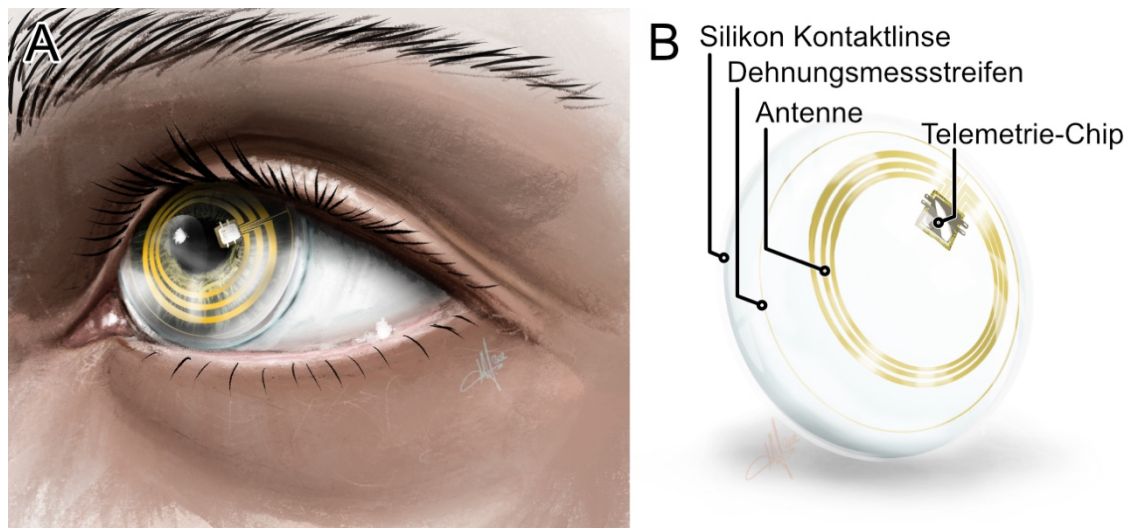


Abbildung 4 - Der Kontaktlinsensensor Triggerfish® der Firma Sensimed

A: Platzierter Kontaktlinsensensor, B: Bestandteile des Kontaktlinsensors

Ein häufig in der Literatur diskutiertes Problem ist die Interpretation der Messwerte des Kontaktlinsensors. Um diese Problematik genauer zu beleuchten, wurden von Leonardi et al. an enukleierten Schweineaugen die Änderungen des IOD in Abhängigkeit von den sich ergebenden Messwerten des Kontaktlinsensors (KLS) betrachtet. Die enukleierten Schweineaugen wurden kanalisiert, um mittels Flüssigkeit einen IOD zu simulieren. In Abhängigkeit vom angelegten Druck stiegen die KLS-Messwerte an. Hierbei entsprach eine Steigerung von 1 mmHg des IOD einer Zunahme von $8,37 \mu\text{V}$ des KLS-Outputs (60). Außerdem existieren verschiedene andere Studien, welche den Zusammenhang zwischen herkömmlichen Tonometrie Methoden und der kontinuierlichen Aufzeichnung mit Hilfe des KLS untersuchten. Es zeigte sich bei dem Vergleich der KLS-Messwerte sowohl mit dem Tono-Pen (61) als auch mit der Goldmann-Appplanationstonometrie (62) sowie Perkins-Appplanationstonometrie (63) eine schwache bis moderate Korrelation. Eine derzeitige Umrechnung der arbiträren Einheiten in herkömmliche Druckeinheiten steht nicht zur Verfügung. Dennoch konnte in einer Studie von Mansouri eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte des KLS bei Glaukompatienten gezeigt werden. Er postulierte, dass die kontinuierliche Aufzeichnung mit Hilfe des KLS eine nützliche Methode für das Monitoring von Glaukompatienten sei (64).

Das Besondere des 24 Stunden Profils des KLS ist die Veränderung über den Tagesverlauf. Dies ist vor dem Hintergrund interessant, dass gerade die Einzelmessungen des Augeninnendrucks nicht die Schwankungen über den Tag abbilden können. So kann das Maximum des Augeninnendrucks in 24 Stunden in der Praxis schlecht bestimmt werden. Eine Arbeit von Tojo et al. belegt, dass es keinen signifikanten Unterschied bei Einzelmessungen des IOD in mmHg zwischen NDG-Patienten und Gesunden gibt. Jedoch

zeigte sich in der Messung mittels KLS, dass bei NDG-Patienten eine stärkere nächtliche Fluktuation im KLS-Profil existiert (65). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Agnifili et al. in seiner Studie. Er gelangt in seiner Untersuchung über die Messung mit einem KLS bei POWG- und NDG-Erkrankten, sowie Gesunden zu folgendem Ergebnis: Der Vergleich der KLS-Profile zeigt, dass sowohl POWG- als auch NDG-betroffene Patienten höhere Wert des Maximums (Akrophase) im KLS-Profil aufweisen als gesunde Personen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass POWG-Erkrankte eine frühere Akrophase in der Nacht als NDG-Erkrankte und Gesunde erzielen. Die Akrophase wurde auch hier in den nächtlichen Stunden gefunden (66). Die dargestellten Studien ließen die Vermutung zu, dass ein Zusammenhang zwischen dem Rhythmus sowie der Fluktuation der KLS-Messung und dem Voranschreiten der Glaukomerkrankung besteht. De Moraes et al. publizierte 2018 eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen den aufgezeichneten Mustern des KLS - Profils und dem progressiven Gesichtsfeldverlust darlegt (67). Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass sich die KLS - Profile beim stabilen und progressiven Primären Winkelblockglaukom (PWBG) unterscheiden. Bei Patienten mit progressiven PWBG konnte eine höhere Fluktuation im KLS - Profil festgestellt werden (68). Darüber hinaus scheint der Wert der Akrophase ähnlich wie der Augeninnendruck mit dem Blutdruck zusammenzuhängen. Eine Studie mit acht PEXG-Patienten und zehn POWG-Patienten beleuchtet den Zusammenhang zwischen Blutdruck und der zirkadianen Rhythmik des KLS - Profils. Eine negative Korrelation zwischen dem Blutdruck und den Parametern der KLS - Messung in der Nacht konnte in beiden Gruppen festgestellt werden (69). Neben dem Einsatz des Monitorings der Glaukomerkrankung konnte die Messung mittels KLS auch vor und nach chirurgischen Interventionen eingesetzt werden. Eine Studie von Tojo et al. betrachtet die Veränderungen die Fluktuationen des KLS - Profils vor und nach Selektiver Lasertrabekuloplastik (SLT) bei NDG. Es zeigt sich, dass der IOD signifikant sinkt und sich eine Senkung der nächtlichen Akrophase im KLS-Profil einstellt (70). Bei Patienten mit POWG nach einer SLT konnte hingegen nur eine Senkung des absoluten IOD, aber keine Absenkung der nokturnalen Akrophase im KLS-Profil nachgewiesen werden (71). Eine Betrachtung von medikamentöser und chirurgischer Intervention (Laser-Trabekuloplastik und mit Inzision durchgeführte Operation) im präoperativen / postoperativen Vergleich mit Hilfe des KLS stellt dar, dass sich der größte Effekt auf das KLS - Profil bei mit Inzision durchgeführter Operationen einstellt (72). Nach Trabektom-OP zeigt sich gleichermaßen eine geringere nokturnale Fluktuation, sowie ein verbessertes Outcome (8). Ebenfalls konnte für die ab interno Trabekulektomie und die Kombination dieser Technik mit Katarakt OP bei PEXG-Patienten eine signifikante Reduktion der nächtlichen Fluktuation der KLS-Messwerte nachgewiesen werden (73). Pajic et. al. konnte bei zehn POWG-Patienten vor und nach einer tiefen Hochfrequenzsklerotomie

(HFDS = High frequency deep sclerotomy) keine statistische signifikante Absenkung der Amplitude zeigen (9).

2.8 Therapie des Glaukoms

Das klare Ziel der Glaukomtherapie ist der Erhalt der Lebensqualität und der Sehkraft. Die Progression des Glaukoms ist individuell unterschiedlich. Betroffene Augen mit einer geringen glaukomatösen Optikusneuropathie profitieren mehr von einer Therapie als die mit fortgeschrittener Optikusneuropathie. Die medikamentöse Therapie ist die erste Instanz der Behandlung. Entscheidend ist eine ständige Reevaluation. Geeignetes Mittel für die Nachkontrolle ist neben der Klinik der intraokulare Druck. Hierfür wird ein Zieldruck festgelegt. Der Zieldruck ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So ist zum Beispiel die Lebenserwartung entscheidend, ob eher ein höherer oder ein niedriger Wert festgelegt wird. Außerdem ist relevant, ob bei dem Patienten systemische Erkrankungen vorliegen. Bei betagten Patienten mit Komorbiditäten und spät festgestellter Glaukomerkrankung wird meist ein höherer Zieldruck festgelegt. Weitere Einflussfaktoren, die eine Rolle spielen, sind: die Progressionsrate, ein zuvor unbehandelter erhöhter IOD und weitere Risikofaktoren. Die Initialtherapie basiert auf einer topischen antiglaukomatösen Therapie oder nach Abwägung auch eine lasergestützte Trabekuloplastik. Nach der EGS Guideline von 2021 wird empfohlen, nach Verordnung der Initialtherapie eine erneute Beurteilung hinsichtlich stabilen oder progressiven Verlaufs durchzuführen. Im Falle einer Progression sollte ein über die Festlegung eines tieferen Zieldrucks nachgedacht werden(41).

2.9 Medikamentöse Therapie

2.9.1 Alpha-2-Rezeptor Agonisten

Der Alpha-2-Rezeptor ist ein präsynaptisch lokalisierter Rezeptor, welche an der Autoregulation des sympathischen Nervensystems beteiligt ist. Die Bindung eines Agonisten führt am Auge zu einem verbesserten uveoskleralen Abfluss und einer verminderten Kammerwasserproduktion. Typische eingesetzte Wirkstoffe sind hier Apraclonidin, Brimonidin und Clonidin. Alle der genannten Wirkstoffe führen durch eine Alpha-2-agonistische Wirkung zu einer Verringerung der Kammerwasserproduktion. Brimonidin bedingt zusätzlich einen verbesserten uveoskleralen Abfluss. Die Wirkstoffe können entweder systemisch oder topisch eingesetzt werden, wobei letzteres bei der Glaukomerkrankung zum Einsatz kommt. Apraclonidin vermag den IOD um 25 – 35 % und Brimonidin sowie Clonidin den IOD um 18 – 25 % zu senken (41, 74).

2.9.2 Beta-2-Rezeptor Antagonisten

Eine weiterer Rezeptortyp des Sympathikus, der bei der Glaukombehandlung eine Rolle spielt, ist der Beta-2-Rezeptor. Diese Rezeptoren sind an der Membran von nicht-pigmentierten Epithelien des Processus ciliaris zu finden. So führt die Aktivierung eben dieses Rezeptors zu einer Steigerung der Kammerwasserproduktion. Durch den topischen Einsatz von Beta-2-Rezeptor Antagonisten kann dieser Prozess unterbunden werden. (17, 75, 76).

Zum Einsatz kommen hier als unselektive Beta-Blocker Timolol, Levobundol, Metipranolol, Carteolol und Befunolol. Die Verringerung der Kammerwasserproduktion bedingt eine Senkung des IOD um 20 – 25 %. Timolol scheint jedoch keinen Einfluss auf den Widerstand des Kammerwasserabflusses zu haben (77, 78).

2.9.3 Parasympathomimetika

Ein möglicher Angriffspunkt des Parasympathikus am Auge ist der muskarinische Acetylcholin-Rezeptor 3 (M3-Rezeptor). Dieser ist eine membrangebundener G-q-Proteingekoppelter Rezeptor, welcher durch Bindung eines Agonisten zu einer vermehrten Freisetzung von Calcium führt. Damit bedingt in einigen weiteren Schritten eine Kontraktion von Muskelzellen. An den Strukturen des Auges sind diese Rezeptoren an den Musculi ciliaris und sphincter pupillae lokalisiert. Hier führt die Bindung eines Agonisten zu einer Steigerung der Akkommodation und einer Miosis. Dieser Effekt wird im Rahmen der Glaukombehandlung angewendet. Hierfür werden gezielt direkt wirkende Parasympathomimetika wie Pilocarpin und Carbachol eingesetzt. Durch die entstehende Miosis kann das Kammerwasser leichter abfließen. Zudem kann eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses durch eine leichte Traktion des trabekulären Maschenwerks ausgelöst werden. Beispielsweise führt der topische Einsatz von Pilocarpin und Carbachol zu einer Absenkung des Augeninnendrucks um 20 – 30 % (41, 78).

2.9.4 Carbonanhydrasehemmer

Das Kammerwasser wird durch die nicht-pigmentierten Epithelien des Processus ciliaris sezerniert. Dieser Prozess geschieht in mehreren Schritten. Zunächst muss ein regelrechter Blutfluss zu den Fortsätzen des Ziliarkörpers vorhanden sein. Dann kommt es durch filtrative Vorgänge zum Ansammeln von Plasma im Stroma des Ziliarkörpers. Schlussendlich werden durch aktive wie passive Transportvorgänge das Kammerwasser in die hintere Augenkammer sezerniert. Das Kammerwasser entsteht durch die Sekretion von Na^+ , Cl^- , HCO_3^- – Ionen und Aminosäuren. Aufgrund des entstehenden osmotischen Gradienten folgt Wasser natürlicherweise diesem Gefälle. Entscheidend für die Sekretion sind folgende Transportsysteme: die Natrium-Kalium-ATPase, die Carboanhydrase (CA), Natrium-

Hydrogen-Antiporter (NHE1-Antiporter), sowie der Anion Exchange Protein (AE2-Antiporter). Die Natrium-Kalium-ATPase stellt aktiv einen Gradienten zwischen intrazellulärem Natrium wie Kalium her, umso weitere Transportvorgänge anzutreiben.

Sowohl der NHE1-Antiporter, welcher basolateral Natrium gegen Protonen austauscht, als auch der AE2-Antiporter, der Chlorid-Ionen im Austausch gegen Hydrogencarbonat transportiert – sind auf die regelrechte Funktion der CA angewiesen. Nach der Aufnahme von Wasser und Kohlenstoffdioxid in das Pigmentepithel, kann hier, katalysiert durch die Carbonanhydrase, Hydrogencarbonat und Protonen entstehen. Die Produkte dieser Reaktion sind Antrieb für die Transportvorgänge der AE2- sowie der NHE1-Antiporter. Weitere wichtige Kanäle sind der Natrium-Kalium-Chlorid-Transporter, welcher basolateral Ionen in das Pigmentepithel transportiert. Natrium, Kalium- und Chlorid-Ionen gelangen dann apikal über spezielle Transporter in hintere Augenkammer (17, 76, 79).

Ein möglicher Angriffspunkt ist hier die Carboanhydrase. Diese kann durch Wirkstoffe wie Acetazolamid gezielt gehemmt werden. Die Applikation kann hier auch wieder systemisch oder topisch erfolgen. Zu den systemisch verwendeten Wirkstoffen zählen Acetazolamid, Methazolamid und Dichlorphenamid; zu den topischen zählen Brinzolamid und Dorzolamid. Die erwartete Senkung des IOD (vor Therapie) liegt hier bei der topischen Therapie bei 23 % (78).

2.9.5 Prostaglandinanaloga

Ein möglicher Angriffspunkt hinsichtlich des Kammerwasserabflusses ist die Beeinflussung des konventionellen und unkonventionellen Wegs. Der konventionelle Weg beschreibt den Abfluss über das Trabekelmaschenwerk, der unkonventionelle den Abfluss über die uveoskleralen Venen. Der Abfluss der uveoskleralen Venen kann durch Entzündungsmediatoren beeinflusst werden. Die Prostaglandinanaloga, wie Latanoprost, finden hierbei Anwendung. Dieser Wirkstoffe binden spezifisch an Prostaglandin F Rezeptor (FP-Rezeptor), welcher G-Protein-gekoppelt ist. Die Bindung eines Agonisten bedingt einen verbesserten uveoskleralen Abfluss und eine Relaxation des Ziliarmuskels. Ferner kommt es zu einem Umbau von Gewebe durch eine gesteigerte Expression der Matrix-Metalloprotease (MMP) 1 und 9 sowie eine verminderte Expression des Gewebe-Inhibitor von MMP-1 (TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinases) (80, 81).

Die häufig eingesetzten Prostaglandinanaloga sind Latanoprost, Bimatoprost, Tafluprost und Travoprost, und stellen die erste Wahl der medikamentösen Therapie dar. Durch die topische Anwendung kann eine Senkung des IOD um 25 – 36% gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden (78).

2.10 Chirurgische Therapieoptionen

2.10.1 Lasergestützte Eingriffe

Neben der medikamentösen Therapie gibt es ebenso chirurgische Interventionen, die eine Senkung des IOD bewirken können. Vor mehr als 40 Jahren wurden bereits die ersten lasergestützten Operationen untersucht. Neben einigen Methoden kristallisierte sich damals die Argon-Laser-Trabekuloplastik (ALT) als Methode der Wahl heraus. Bei dieser Intervention werden bis zu 100 Herde mit einem Durchmesser von 50 μm im Bereich des Trabekelmaschenwerkes generiert. Hierdurch entstehen fokale koagulative Defekte im Trabekelmaschenwerk. Konsekutiv erfolgt ein verbesserter Kammerwasserabfluss. Eine weitere Methode ist die selektive Laser Trabekuloplastik (SLT), wobei ein frequenzgedoppelter Neodymium Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser) eingesetzt wird. Im Vergleich zur ALT kommt die SLT mit kürzeren Impulszeiten aus, nämlich 3 ns versus 0,1 s. Ein weiterer Unterschied zur ALT ist, dass der Wirkmechanismus der IOD-Senkung ein anderer ist. Die SLT beeinflusst neben den mechanischen Eigenschaften des Trabekelmaschenwerkes außerdem die Expression proinflammatorischer Gene. Es konnte zudem festgestellt werden, dass die SLT ähnliche Effekte erzielt, wie die Therapie mit Prostaglandinen. Eine weitere Therapiemöglichkeit mit einem Nd:YAG-Laser ist die Iridotomie. Diese ist indiziert, wenn ein Pupillarblock vorliegt. Mit dem Laser wird ein Defekt innerhalb des peripheren Irisstromas generiert, sodass sich hier ein erleichterter Kammerwasserabfluss einstellen kann. Eine weitere Möglichkeit ist die Zyklophotokoagulation, welche maßgeblich bei wenig Erfolg versprechenden Alternativen oder fortgeschrittenem Glaukom eingesetzt werden. Die Methode mit der geringsten Komplikationsrate ist die Transsklerale Zyklophotokoagulation, hierbei kommt eine Laserdiode zum Einsatz, mit der Teile des Ziliarkörpers koaguliert werden können. Zusätzlich sind ein transpupillärer und endoskopischer Zugangsweg möglich (82-84).

2.10.2 Bulbuseröffnende Eingriffe

Die bulbuseröffnenden Interventionen können in penetrierende und nicht-penetrierende Techniken differenziert werden. Zu der penetrierenden Chirurgie zählen neben der Trabekulektomie auch die Trabekulotomie. Die nicht-penetrierenden Interventionen umfasst die tiefe Sklerotomie, die Viskokanalostomie und die Kanaloplastik. Die Trabekulektomie ist eine Technik, bei der ein Zugang zwischen subkonjunktivalen Raum und der Vorderkammer geschaffen wird. Dieser Zugang wird mit einem Teil der Sklera bedeckt, sodass eine gedeckte Fistel entsteht. Das Kammerwasser sammelt sich unter der Fistel, wodurch ein Sickerkissen entsteht. Durch diesen zusätzlichen Abflussweg kann der Augeninnendruck

effektiv gesenkt werden. Das sich im Sickerkissen ansammelnde Kammerwasser wird kontinuierlich vom Gewebe absorbiert (85).

Die Technik der Trabekulektomie (TE) ist Teil der vorliegenden Studie. Aus diesem Grund wird die Intervention genauer beschrieben. Die im Folgenden dargestellten Abbildungen zeigen die TE Technik der Mainzer Schule.

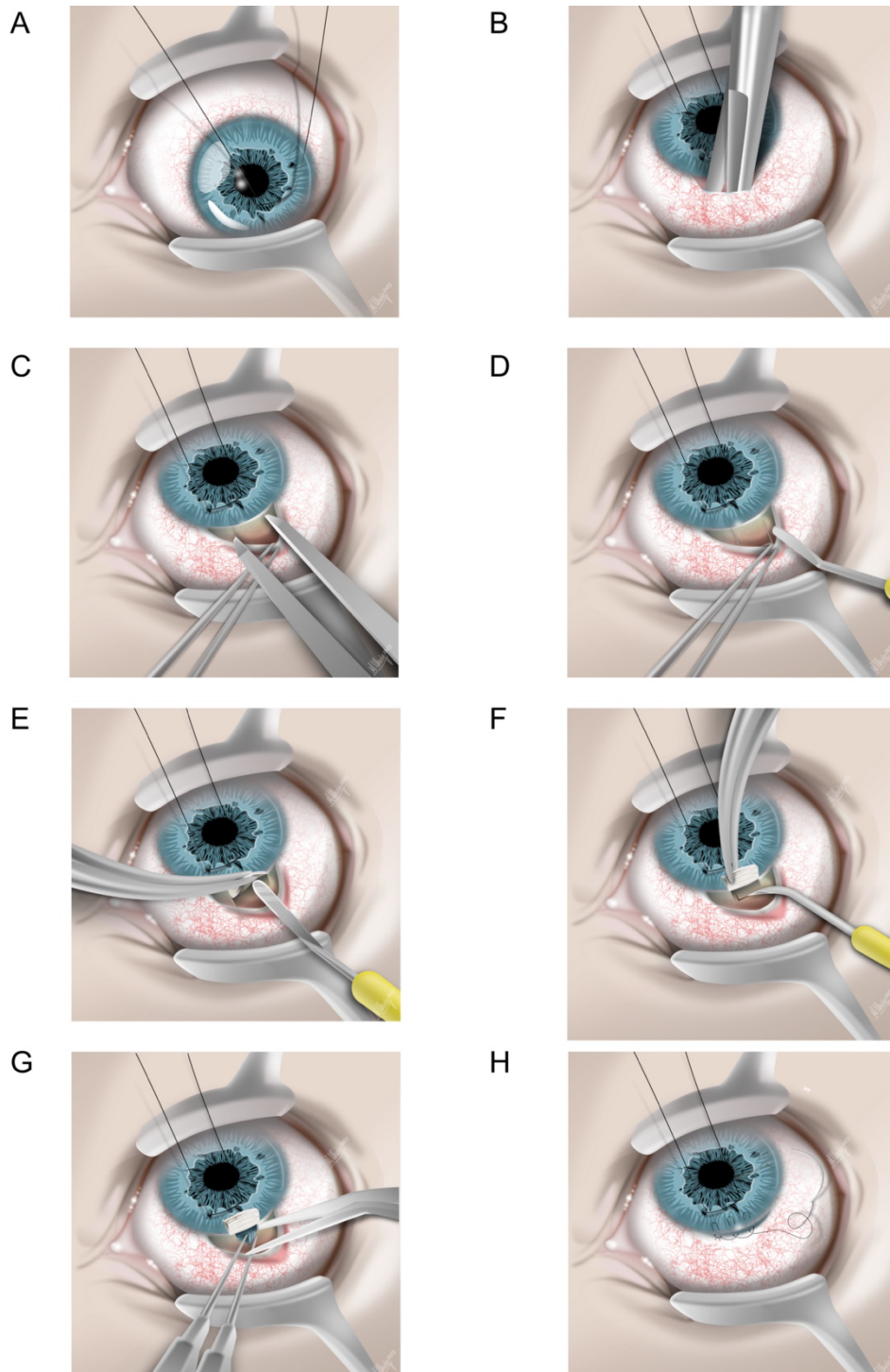


Abbildung 5 - Darstellung der Trabekulektomie nach der Mainzer Schule (angelehnt an (86))

Die Operation kann in Vollnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden. Das Auge wird zunächst desinfiziert und anschließend mit einer Nahtschlaufe an der Hornhaut oder am M. rectus superior nach kaudal rotiert (Abbildung A). Die Nahtschlaufe wird im peripheren Bereich der Hornhaut befestigt, wobei darauf zu achten ist, dass die Naht durch das Stroma läuft. Anschließend wird die Bindehaut am Limbus eröffnet und stumpf bis in die peripheren Bereiche des Bulbus präpariert (Abbildung B). Mögliche Blutung und sklerale Gefäße werden mittels Diathermie gekautert. Nach erfolgter Präparation wird in den entstehenden Bindehautsack ein mit Mitomycin C (MMC) getränktes Schwämmchen für drei Minuten eingelegt. Nach Entnahme des Schwämmchens erfolgt eine Spülung mit 3x 10 ml BSS-Lösung. Mit einem Zirkel werden die Skleradeckelgrenzen markiert. Dieser sollte idealerweise eine Größe von 3,5 x 3,5 mm umfassen (Abbildung C). Die Deckelgrenzen werden mit einer Klinge in halber Skleradicke eingeschnitten. Mit dem Tellermesser wird der Skleradeckel lamellär in etwa halber Skleradicke präpariert. Hier ist zu beachten, nicht zu tief einzuschneiden, um die unter der Sklera liegende Choroidea nicht zu verletzen (Abbildung D - E). Als Nächstes erfolgt eine Parazentese im medialen Bereich der Hornhaut bis in die Vorderkammer (nicht dargestellt). Im zentralen Bereich des präparierten Areals erfolgt auf eine Fläche von 2 x 0,8 mm die Trabekulektomie (Abbildung F). Anschließend erfolgt eine periphere Iridektomie durch Greifen der Iris und Exzision von peripherem Gewebe mit der Wacker-Schere (Abbildung G). Nach erfolgter Trabekulektomie und Iridektomie wird der Skleradeckel in den Ecken und an der Seite mit der umliegenden Sklera vernäht. Die Eckfäden werden zuerst in die Tiefe der Sklera und danach durch den Skleradeckel gestochen. Der Knoten wird dann in der Tiefe geknotet. Bevor die präparierte Bindehaut mit dem Limbus vernäht wird, wird die Funktion des Sickerkissens überprüft. Im temporalen Bereich des OP-Areals wird eine u-förmige Naht angelegt. Diese wird mäanderförmig bis zum temporalen Bereich fortgesetzt, diese Art der Schlossnaht ist eine spezielle Technik der Mainzer Schule („Schlossnaht nach Pfeiffer“). Der Faden der ersten Naht wird u-förmig über die Hornhaut zurück durch die Bindehaut geführt. Der rückläufige Faden wird dann durch die vorherige Schlaufe gezogen. Diese Prozedur erfolgt viermal, bis der temporale Bereich des Operationsgebietes wasserdicht vernäht ist (Abbildung H)(86).

Die tiefe Sklerotomie zählt zu den nicht-fistulierenden Techniken. Hier wird ein größerer Skleradeckel und eine tiefere Skleralamelle präpariert als bei der Trabekulektomie. Im Anschluss wird der Schlemm'sche Kanal eröffnet und dessen Außenwand entfernt. Die Innenwand bleibt bestehen und ermöglicht so einen subkonjunktivalen Abfluss des Kammerwassers (87). Die Viskokanalostomie erfolgt nach gleichem Verfahren. Ein weiterer Unterschied ist zudem eine Injektion von Hyaluronsäure in den Schlemm'schen Kanal (88).

3 Material und Methoden

Die Studie wurde durchgeführt, um eine kontinuierliche Aufzeichnung von Messwerten mit Hilfe eines Kontaktlinsensensors vor und nach Trabekulektomie (TE) zu vergleichen. Darüber hinaus wurde die Durchführbarkeit dieser Methode bei Glaukompatienten vor und nach TE untersucht. Es handelte sich um eine prospektive, monozentrische, offene und interventionelle Studie. Im Folgenden werden die verwendeten Materialien sowie die Methoden vorgestellt.

3.1 Rekrutierung

Alle Studienteilnehmer wurden in der Klinik- und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Die Patienten wurden zu Anfang der Studie in der Augenklinik, der Glaukom Sprechstunde und der Ambulanz persönlich angesprochen. Ein gezieltes Ansprechen erfolgte dann, wenn bei den Patienten eine Indikation zur TE gestellt worden ist. Im Verlauf der Studie konnten die Prozesse optimiert und potenzielle Studienteilnehmer über das SAP KIS (Krankenhausinformationssystem) gezielt gesucht und per Telefonanruf kontaktiert werden. Der ursprüngliche Rekrutierungs- und Studienzeitraum konnte nicht eingehalten werden, dadurch die Corona-Pandemie wurde ein Großteil der elektiven Operationen abgesagt wurde. Hierunter fiel auch die in der Studie untersuchte TE. Aufgrund des Verfallsdatums der Kontaktlinsensensoren war eine Verlängerung der Studie nur bis Februar 2021 möglich. Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wurde vor Beginn der Studie eingeholt (25.04.2019, Antragsnummer 2019-14131-KliFo). Die Studie wurde vor Einschluss des ersten Teilnehmers am 27.06.19 bei ClinicalTrials.gov registriert (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04000828>).

3.2 Einschlusskriterien

Alle Studienteilnehmer mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben und in der Lage sein, an der Studie teilzunehmen. Es konnten Patienten mit der Diagnose primären Offenwinkelglaukom (POWG), Pseudoexfoliations-Glaukom (PEXG), Normaldruckglaukom (NDG) und Pigmentdispersionsglaukom an der Studie teilnehmen. Die Einwilligung zur Studie wurde nach Aufklärung durch den Teilnehmer schriftlich bestätigt. Weitere Voraussetzungen waren das Ersetzen aller drucksenkenden Medikamenten durch die Kombination aus Dorzolamid 20 mg/ml und Timolol 5 mg/ml (konservierungsmittelfrei) als Augentropfen. Dies musste 28 Tage vor dem ersten Untersuchungstag erfolgt sein.

Schlussendlich musste die bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity = BCVA) an beiden Augen mindestens 20/200 oder besser betragen.

3.3 Ausschlusskriterien

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte für die Teilnahme erfüllt sein:

- Studienteilnehmer kann keine Kontaktlinsen tragen
- Diagnose eines Sekundärglaukoms im zu untersuchenden Auge (laut EGS-Kriterien)
- Vorgegangene intraokulare Operation im zu operierenden Auge \leq drei Monate
- Vorgegangene refraktive Operation im zu operierenden Auge
- Bekanntes Sicca-Syndrom im zu operierenden Auge
- Bekannter Keratokonus
- Andere Anomalitäten im zu operierenden Auge, die dem sicheren Tragen des Kontaktlinsensensors im Wege stehen
- Konjunktivaler oder intraokularer Reizzustand
- Zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Vorgegangene Druck-senkende Intervention im zu untersuchenden Auge
- Studienteilnehmer war innerhalb der letzten drei Monate im Schichtbetrieb tätig
- Transmeridianer Flug mit einer Zeitverschiebung \geq sechs Stunden innerhalb der letzten drei Monate
- Studienteilnehmer hat einen Herzschrittmacher

3.4 Medizinprodukte

Folgende Medizinprodukte kamen bei der Studie zum Einsatz:

- Kontaktlinsen-Sensor SENSIMED Triggerfish®
- Pentacam
- EDTRS Charts 1 und 2
- Spaltlampe der Firma Haag-Streit

3.4.1 Kontaktlinsen-Sensor SENSIMED Triggerfish®

Der Kontaktlinsen-Sensor Triggerfish® der Schweizer Firma SENSIMED ist im Kapitel „2.7.5 Kontinuierliche Tonometrie“ (Seite 13) beschrieben.

3.4.2 Pentacam

Beide Augen der Studienteilnehmer wurden an allen Untersuchungstagen mit der Pentacam (Firma Oculus®) untersucht. Mit den hierdurch ermittelten Hornhautradien konnte ein passender Kontaktlinsen-Sensor ausgewählt werden. Des Weiteren konnten mit dieser Untersuchung die zentrale Hornhautdicke (CCT) gemessen werden.

3.4.3 EDTRS Charts

Zur Bestimmung der Refraktion und BCVA wurden EDTRS Chart 1 und 2 der Firma Precision Vision verwendet (EDTRS = Early Treatment Diabetic Retiopathy Study). Für das linke Auge wurde Chart 2 und für das rechte Auge Chart 1 verwendet.

3.4.4 Spaltlampe der Firma Haag-Streit

Zum Einsatz kamen Spaltlampen der Firma Haag-Streit. Mithilfe der Spaltlampe konnte die ORA Redness Scale, die Bestimmung der Hornhautstippung, die Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) sowie die Beurteilung des Sickerkissens und des intraokularen Reizzustandes durchgeführt werden.

3.5 Methoden

In der Studie wurden die Patienten an den Untersuchungstagen mit folgenden Methoden untersucht:

- Intraokularer Druck: Bestimmung mittels GAT
- Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts in 4 m Abstand
- Bestimmung der zentralen Hornhautdicke (CCT)
- ORA Redness Scale
- Bestimmung der Hornhautstippung
- Beurteilung des intraokularen Reizzustandes
- Beurteilung des Sickerkissens nach Grehn (89)

3.5.1 Messung des intraokularen Drucks mit Hilfe der Goldmann-Appplanationstonometrie

Die Bestimmung des IOD mit Hilfe der GAT erfolgte vor dem Einsetzen und nach dem Entfernen des Kontaktlinsen Sensors. Die Technik der IOD Bestimmung mit Hilfe GAT ist im Kapitel „2.7.5 Kontinuierliche Tonometrie“ (Seite 13) im Detail dargestellt. Thilorbin Augentropfen wurde als Lokalanästhetikum eingesetzt. Der IOD wurde immer zweimal in Folge kontrolliert. Die GAT wurde dreimal durchgeführt, wenn sich die ersten beiden Werte

um 3 mmHg unterschieden haben. Aus den jeweiligen Werten wurde der Mittelwert des IOD bestimmt.

3.5.2 Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts

Die am besten korrigierte Sehschärfe der Studienteilnehmer wurde standardisiert in einem Abstand von 4 Metern zu einer EDTRS Chart bestimmt. Die Überprüfung erfolgte an jedem Untersuchungstag.

3.5.3 Bestimmung der CCT

Die CCT wurde aus der erhobenen Hornhaut-Topographie zu allen vier Untersuchungszeitpunkten entnommen.

3.5.4 ORA Redness Scale

Die Rötung der Sklera und Konjunktiva wurde mittels Ora Calibra™ Redness Scale (© 2001; ORA Inc.) dokumentiert. Die Skala wird in fünf Schweregrade eingeteilt (0 = normal; 1 = mild; 2 = moderat; 3 = stark; 4 = sehr stark). Bei der Spaltlampenuntersuchung wurde außerdem auf das Vorhandensein von folgenden Punkten geachtet:

- Lid-Ödem
- Lid-Erythem
- Konjunktivales Ödem
- Konjunktivales Erythem

3.5.5 Bestimmung der Hornhautstippung

Die Hornhautstippung wurde anhand der modifizierten Oxford Skala hinsichtlich des Schweregrads beurteilt. In der modifizierten Variante wird zusätzlich der Grad 0,5 verwendet, welcher ein bis drei angefärbten Punkten auf der Hornhaut entspricht.

3.5.6 Beurteilung des intraokularen Reizzustandes

Der intraokulare Reizzustand wurde anhand folgender Skala bestimmt: 0 = keine Anzeichen (kein Tyndall Effekt), 1= mild (Tyndall Effekt leicht vorhanden), 2 = moderat (Tyndall Effekt ist in der Vorderkammer feststellbar) und 3= stark (Tyndall Effekt ist in der Vorderkammer deutlich vorhanden). Zur Beurteilung des intraokularen Reizzustandes wurde die Spaltlampe auf 0,3 mm Weite und 1,0 mm Länge eingestellt. Darüber hinaus wurde auf das Vorhandensein von Zellen geachtet.

3.5.7 Beurteilung des Sickerkissens nach Grehn

Nach erfolgter TE erfolgte die Beurteilung des Sickerkissens mit Hilfe der Sickerkissenklassifikation nach Grehn (89). Die Sickerkissenklassifikation beinhaltet vier Parameter: Vaskularisation, Korkenziehergefäße, Mikrozysten und Abkapselung. Vaskularisierung, Korkenziehergefäße und Abkapselung werden als negativ gewertet, da diese mit einer ungünstigen Sickerkissenentwicklung assoziiert sind. Die Entwicklung oder Präsenz von Mikrozysten wird als prognostisch günstig gewertet (89).

	Grad	Erklärung
Vaskularisation	0	massiv
	1	Verstärkt
	2	wie umgebende Bindehaut
	3	Avaskulär
Korkenziehergefäße	0	massiv
	1	in zwei Dritteln
	2	in einem Drittel
	3	keine
Mikrozysten	0	keine
	1	über dem Skleradeckel
	2	an einer Seite
	3	gesamtes Sickerkissen
Abkapselung	0	gesamtes Sickerkissen
	1	in zwei Dritteln
	2	in einem Drittel
	3	keine

Tabelle 1- Sickerkissenklassifizierung nach Grehn [modifiziert nach (89)]

3.6 Studienablauf

Der Studienablauf unterteilte sich in vier Untersuchungstermine. Die Untersuchungstermine 1 und 2, sowie 3 und 4 lagen direkt vor und nach der 24 stündigen Trageperiode. Die genauen Zeitpunkte der Termine wurden in Abhängigkeit von der geplanten TE und den Empfehlungen der „Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials“ terminiert (90).

3.6.1 Untersuchungstag 1

Zunächst wurden die Patienten hinreichend über den Studienablauf unterrichtet sowie deren Einverständnis mit Unterschrift eingeholt. Die Untersuchung erfolgte an beiden Augen. Der Untersuchungstag 1 wurde 8 ± 2 Tage vor geplanter TE terminiert.

- Anamnese der medizinischen und ophthalmologischen Vorgeschichte
- Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts in 4m Abstand
- Untersuchung beider Augen mittels Spaltlampe. Hier lag der Fokus auf extra- und intraokularer Reizzustände, sowie Hornhautepithel-Defekten
- GAT
- Corneale Topographie

Nach der Untersuchung wurde dem Studienteilnehmer ein passender Kontaktlinsensensor eingesetzt. Der korrekte Sitz des KLS und ggf. eingetretene Beschwerden wurden nach 25 ± 10 min nach dem Einsetzen kontrolliert. Die Patienten erhielten eine kurze Einweisung auf den Rekorder sowie ein Tagebuch, in dem sie soweit möglich Alltagsaktivitäten mit Uhrzeit notieren sollten. Während der 24 stündigen Trageperiode wurde der Studienteilnehmer nach Hause entlassen.

3.6.2 Untersuchungstag 2

Der Untersuchungstag 2 wurde 24 Stunden nach Untersuchungstag 1 terminiert. Nach dem Entfernen des KLS wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

- Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts in 4m Abstand
- Untersuchung beider Augen mittels Spaltlampe. Hier liegt der Fokus auf extra- und intraokulare Reizzustände, sowie Hornhautepithel-Defekte
- GAT
- Corneale Topographie

3.6.3 Untersuchungstag 3

Der Untersuchungstag 3 wurde 12 Wochen \pm 1 Woche nach erfolgter TE terminiert. Die folgenden Untersuchungen wurden an beiden Augen durchgeführt werden.

- Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts in 4m Abstand
- Untersuchung beider Augen mittels Spaltlampe. Hier liegt der Fokus auf extra- und intraokulare Reizzustände, sowie Hornhautepithel-Defekte
- GAT
- Corneale Topographie

Nach der Untersuchung wurde dem Studienteilnehmer ein passender KLS eingesetzt. Dies war die gleiche Sensorgröße wie an Untersuchungstag 1. Der korrekte Sitz und eventuell eingetretene Nebenwirkungen wurden nach 25 ± 10 min nach dem Einsetzen kontrolliert. Während der 24-stündigen Trageperiode wurde der Studienteilnehmer nach Hause entlassen.

3.6.4 Untersuchungstag 4

Der Untersuchungstag 4 wurde 24 Stunden nach Untersuchungstag 3 terminiert. Nach dem Entfernen des KLS wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

- Refraktion und BCVA mittels EDTRS Charts in 4m Abstand
- Untersuchung beider Augen mittels Spaltlampe. Hier liegt der Fokus auf extra- und intraokulare Reizzustände, sowie Hornhautepithel-Defekte
- GAT
- Corneale Topographie

Die Untersuchungstage 3 und 4 lagen 12 Wochen \pm 1 Woche nach der durchgeführten Trabekulektomie. Jegliche Ereignisse während des Tragens des KLS konnte von den Studienteilnehmern in ein ausgehändigtes Tagebuch eingetragen werden.

3.7 Operationstechnik

Die Trabekulektomie wurde durch die Oberärztinnen und Oberärzte der Augenklinik Mainz durchgeführt. Die Operationstechnik erfolgte nach der „Mainzer Schule“ und ist detailliert unter „2.12.2 Bulbuseröffnende Eingriffe“ dargestellt. Postoperativ erfolgte die Injektion von 5-FU, um die mögliche Vernarbung des Filterkissens zu reduzieren. Die Injektionen wurden als Begleitmedikation dokumentiert und im Kapitel 4.1. Untersuchungszeitpunkte miterfasst.

3.8 Statistische Methoden

Die Studienpopulation sowie die Untersuchungszeitpunkte wurden deskriptiv dargestellt.

Die Auswertung der erhobenen Messwerte erfolgte mit der Statistik-Software „R“(1). Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Vergleich der Amplitude anhand eines Modells vor und drei Monate nach der TE. Ein sekundärer Endpunkt diese Studie war die Änderung des geschätzten Mittelwertes des Rhythmus (MESOR = Midline Estimating Statistic of Rhythm). Die Rohdaten der Kontaktlinsen-Messwerte wurden für diese Analyse anhand einer doppelt-harmonischen Cosinus Funktion modelliert. Mithilfe dieses Modells kann eine Ausgleichskurve berechnet werden, die ein Auswerten der verschiedenen Parameter ermöglicht.

Durch dieses Modell wurde die Amplitude und der MESOR berechnet und vor und nach der Operation miteinander verglichen. Darüber hinaus wurde für jeden Teilnehmer die statistische Signifikanz der Parameter des Modells überprüft. Die Amplitude errechnet sich aus dem Maximum und dem Minimum der Ausgleichskurve ($Amplitude \hat{x} = (max - min)/2$). Das Maximum und das Minimum des Modells wurde mit Hilfe der predict-Funktion berechnet. Aufgrund der Stichprobengröße ($n < 40$) wurde eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt und der gepaarte Wilcoxon-Rangsummentest für abhängige Stichproben angewendet.

Die Gleichung dieses Modells lautet wie folgt:

$$f(t) = M + A_1 \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\tau}t + \phi_1\right) + A_2 \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\tau}t + \phi_2\right)$$

Formel 1- Doppelt harmonische Cosinus-Funktion

Variable	Erklärung
t	Zeit
M	MESOR, mittlerer TF-Wert
A_1	Amplitude der ersten Oberschwingung
ϕ_1	Akrophase der ersten Oberschwingung
A_2	Amplitude der zweiten Oberschwingung
ϕ_2	Akrophase der zweiten Oberschwingung
τ	Zeitraum = 24 Stunden

Tabelle 2 - Erklärung zur Formel 1

Es erfolgte eine grafische Auswertung der Kontaktlinsen-Messdaten von jedem Patienten, um eine zirkadiane Rhythmik zu detektieren. Zu diesem Zweck wurden die Messdaten für jeden Patienten einzeln gegen die Zeit abgetragen. Hieraus konnte das oben beschriebene Modell errechnet und so die Rhythmik der Messdaten visualisiert werden. Hierfür wurden zunächst die Messpunkte und in einem nächsten Schritt die Ausgleichskurve dargestellt. Individuelle Besonderheiten des Kurvenverlaufs wurden deskriptiv ausgewertet. In der folgenden Abbildung ist ein Beispiel für einen möglichen Kurvenverlauf dargestellt. Die zirkadiane Rhythmik wird angenommen, wenn ein Rhythmus vorliegt, welcher eine Periodendauer von 24 Stunden aufweist.

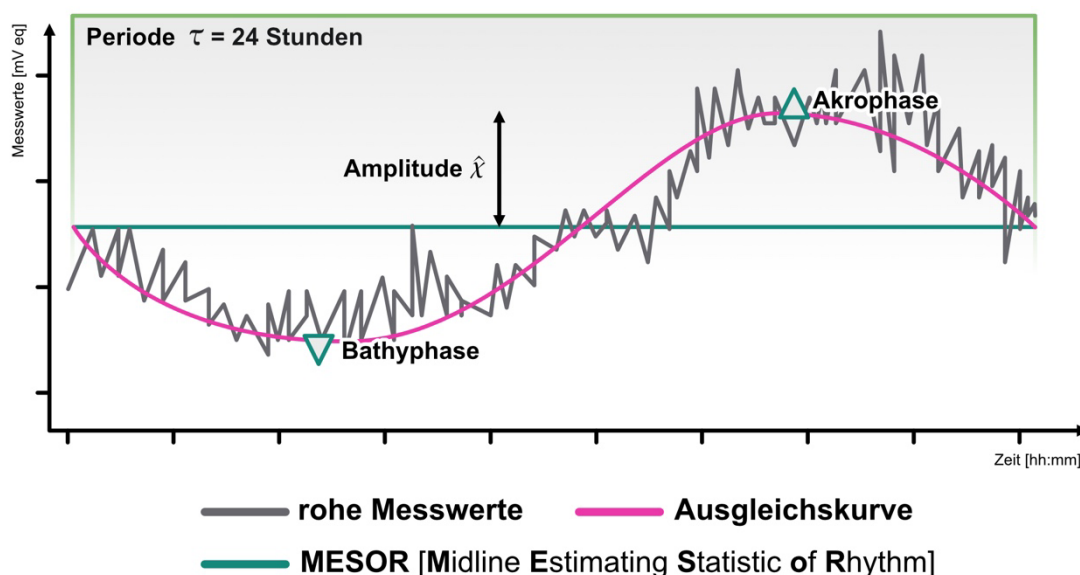


Abbildung 6 - Beispiel für eine Ausgleichskurve mit den Rohdaten der Messwerte

Die Häufigkeitsgipfel der Zeitpunkte von Akrophase vor und nach OP auf eine Veränderung untersucht. Die Zeitpunkte konnten aufgrund der Größe der Studienpopulation deskriptiv ausgewertet werden. Die Zeitpunkte wurden in einem polaren Koordinatensystem abgetragen. Die einzelnen Flächen des Kreisdiagramms sind proportional zu 24 Stunden angeordnet. Die Größe der einzelnen Flächen entsprechen dabei der absoluten Häufigkeit „n“ der in diesem Zeitintervall aufgetretenen Akrophasen. Die absolute Häufigkeit „n“ ist hierbei auf der y-Achse abgetragen. Darüber hinaus wurden für die Zeitpunkte der Akrophase der Mittelwert berechnet.

Anhand der rohen Messwerte des Kontaktlinsensors wurden die Fluktuationen von drei verschiedenen Zeiträumen miteinander verglichen. Diese Zeiträume waren im Einzelnen: die Tag Phase (von 08:00 bis 21:00 Uhr), die Nacht Phase (Nacht Phase (von 21:00 bis 08:00 Uhr) und die vollständige Tragezeit (24 Stunden). Die Zeiten wurden so gewählt, dass die

Nachtzeiten aller Patienten miteingeschlossen wurden und ein standardisierter Beobachtungszeitraum vorlag. Die Fluktuation wurde berechnet in dem die Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten Messwert der einzelnen Phase berechnet wurde ($Fluktuation_{Phase} = max_{Phase} - min_{Phase}$).

Ebenso konnten die Änderung des IOD, der bestkorrigierten Sehschärfe auf der logarithmierten Skala, der subjektiven Refraktion und der CCT mit Hilfe des gepaartem Wilcoxon-Rangsummentest für abhängige Stichproben dargestellt werden.

Die Änderungen der Rötung von Sklera und Konjunktiva, die Hornhautstippung sowie der intraokulare Reizzustand wurden deskriptiv zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten erfasst. Nach durchgeführter TE erfolgte zudem die Untersuchung des Sickerkissens nach Grehn(89). Es erfolgte die Prüfung der Untersuchungsergebnisse auf eine klinische Relevanz, wobei von dieser Entscheidung abhing, einen statistischen Test anzuwenden.

Zum ersten Mal wird in dieser Studie untersucht, ob eine 24-Stunden-Messung mit Hilfe eines Kontaktlinsensensors nach erfolgter Trabekulektomie (TE) möglich ist. Das Einsetzen sowie Entfernen des KLS nach TE wurden deskriptiv dargestellt.

Der Datensatz für die Analyse des primären und sekundären Endpunktes umfasste alle Studienteilnehmer, welche den Sensor vor und nach der Operation für mindestens 24 Stunden (± 2 Stunden) trugen. Als weitere Bedingung musste der Datensatz des Kontaktlinsensensors mindestens 75 % der Messpunkte aufgezeichnet haben.

Aufgrund der Stichprobengröße wurde auf eine statistische Auswertung der einzelnen Gruppen verzichtet.

4 Ergebnisse

In dieser Studie kamen 184 Patienten für eine Studienteilnahme infrage. Im Rahmen der Rekrutierung bekundeten 84 Patienten kein Interesse, 31 erfüllten die Ausschlusskriterien, 33 gaben eine zu große Distanz zwischen Wohnort und Klinik und 24 gaben sonstige Gründe als Ablehnung gegenüber der Studienteilnahme an. Letztlich konnten 12 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen werden. Ein Teilnehmer wies einen unvollständigen Datensatz nach der zweiten Messung auf, infolgedessen dieser nicht zur Auswertung herangezogen wurde. Zwei weitere Teilnehmer zogen ihr Einverständnis zurück, infolgedessen neun Studienteilnehmer die Studie mit vollständigen Datensätzen beendeten und zur Auswertung herangezogen wurden.

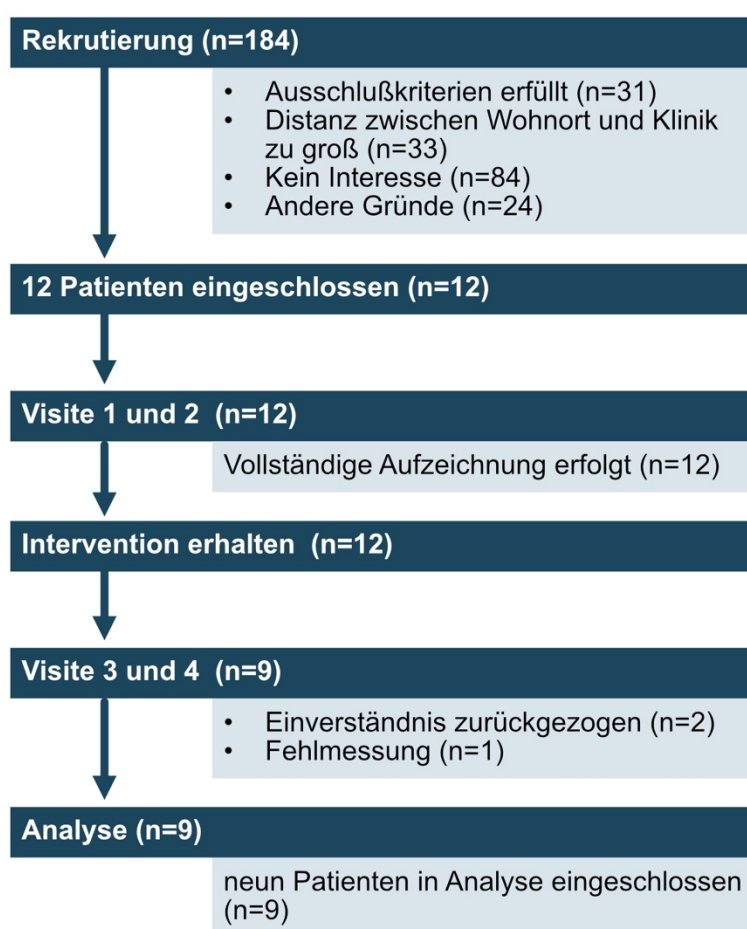


Abbildung 7 - Von der Rekrutierung bis zur Analyse

Sechs Frauen (66 %) und drei Männer (33 %) wurden in dieser Studie untersucht. Das Durchschnittsalter betrug $64,38 \pm 8,78$ Jahre, wobei 33 % der Studienteilnehmer zwischen 40 und 50, ein Anteil von 56 % zwischen 60 und 70, sowie 11 % zwischen 70 Jahren und älter waren. Bei vier Studienteilnehmern wurde das linke (44 %) und bei fünf das rechte Auge (56 %) untersucht. Insgesamt konnten fünf an POWG (56 %), ein an PEXG (11 %) und

drei an NDG (33 %) erkrankte Augen für diese Studie eingeschlossen werden. Die Tragzeit betrug vor der OP $23,93 \pm 0,05$ Stunden und nach der OP $23,94 \pm 0,03$ Stunden.

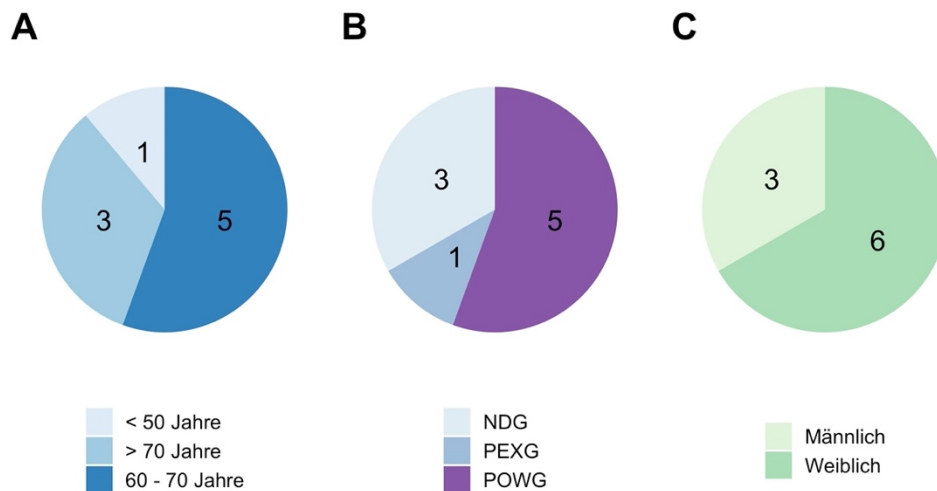


Abbildung 8 - Studienpopulation

4.1 Untersuchungszeitpunkte

Die Untersuchungszeitpunkte der Studienteilnehmer konnten vor der OP so terminiert werden, dass sie bei zwei Teilnehmern im „idealen“ (0 - 7 Tage vor der OP) und bei sieben im „erwünschten“ Zeitraum (0 - 21 Tage vor der OP) lagen (90). Nach der OP konnten acht Studienteilnehmer im „erwünschten“ Zeitraum (77 – 100 Tage nach der OP) untersucht werden. Es kam bei einem Studienteilnehmer zu Protokollverletzung. Aufgrund eines mit der OP assoziierten Visus-Einschränkung konnte dieser Teilnehmer erst 269 Tage nach der OP für den Untersuchungstag 3 erscheinen. Trotz der Zeitdifferenz zum erwünschten Zeitraum wurden die Daten dieses Teilnehmers zur Analyse herangezogen. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit der Gabe von 5-FU-Injektionen als Begleitmedikation dokumentiert.

Die Untersuchungszeitpunkte werden bei der Vorstellung der Ergebnisse wie folgt bezeichnet:

Zeitpunkt	Präoperativ		Postoperativ	
	Vor der Trageperiode	Nach der Trageperiode	Vor der Trageperiode	Nach der Trageperiode
Bezeichnung	t1	t2	t3	t4

Tabelle 3 – Definition der Untersuchungszeitpunkte

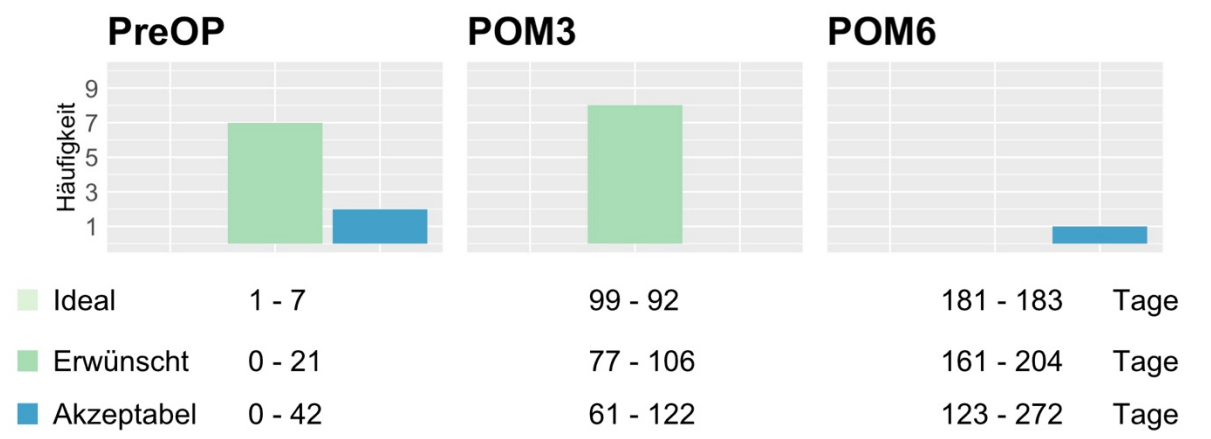


Abbildung 9 - Zeitraum und Definition der Untersuchungszeitpunkte [nach(90)]

PreOP: Preoperative, POM3: Postoperative month 3, POM6: Postoperative month 6

Nach der Operationen erhielten acht Studienteilnehmer 5-FU-Injektionen. Drei dieser Teilnehmer erhielten insgesamt zwei, ein Teilnehmer drei, drei Teilnehmer fünf, und ein Teilnehmer sechs postoperative Injektionen. Ein Studienteilnehmer erhielt postoperativ keine 5-FU-Injektionen.

Menge der verabreichten Injektionen	0	2	3	5	6
Häufigkeit	1	3	1	3	1

Tabelle 4 - Menge der verabreichten 5-FU-Injektionen mit Häufigkeitsverteilung

4.2 Auswertung der Parameter anhand der modellierten Kontaktlinsen-Messwerte

Der primäre Endpunkt war der Vergleich der Amplituden der modellierten Kontaktlinsen-Messwerte vor und nach OP. Aus den modellierten Daten konnten die Amplitude und der geschätzte Mittelwert des Rhythmus (MESOR = Midline Estimating Statistic of Rhythm) bestimmt werden. Die für jeden Patienten individuell abgetragenen Werte ermöglichten eine deskriptive Auswertung für die gesamte Studienpopulation. Die Mittelwerte der Amplituden unterschieden sich nicht signifikant vor und nach OP. Als sekundärer Endpunkt wurde der MESOR prä- und postoperativ untersucht. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Absenkung.

4.2.1 Die Amplitude

Die Amplitude betrug präoperativ $119,59 \pm 82,40$ mV eq und postoperativ $83,34 \pm 32,81$ mV eq. Der Median lag während der präoperativen Trageperiode bei $77,13$ mV eq und während der postoperativen bei $75,66$ mV eq. Der Interquartilsabstand (IQR = Interquartil range; Wertebereich, in dem die Hälfte der mittleren Stichprobenwerte liegen) reduzierte sich von vor der Operation $88,81$ mV eq ($74,53 - 163,34$ mV eq) auf $30,03$ mV eq ($66,45 - 96,48$ mV eq) nach der Operation. Es ließ sich eine Reduktion der mittleren Amplitude um $36,24$ mV eq nachweisen, wobei dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war ($p > 0,05$).

4.2.2 Der geschätzte Mittelwert des Rhythmus

Der geschätzte Mittelwert des Rhythmus (MESOR = Midline Estimating Statistic of Rhythm) konnte anhand der doppelt-harmonischen Cosinus Funktion berechnet werden. Dieser lag präoperativ bei $148,58 \pm 96,37$ mV eq und postoperativ bei $43,06 \pm 55,18$ mV eq. Auch hier wurde der Median berechnet, welcher sich von $188,42$ mV eq präoperativ zu $48,46$ mV eq postoperativ reduzierte. Der Interquartilsabstand des MESOR betrug vor der Operation $61,50$ mV eq ($138,62 - 200,12$ mV eq) und nach der Operation $65,30$ mV eq ($11,27 - 76,57$ mV eq). Es konnte eine Abnahme des durchschnittlichen MESOR um $105,08$ mV eq beobachtet werden, welche statistisch signifikant war ($p < 0,05$).

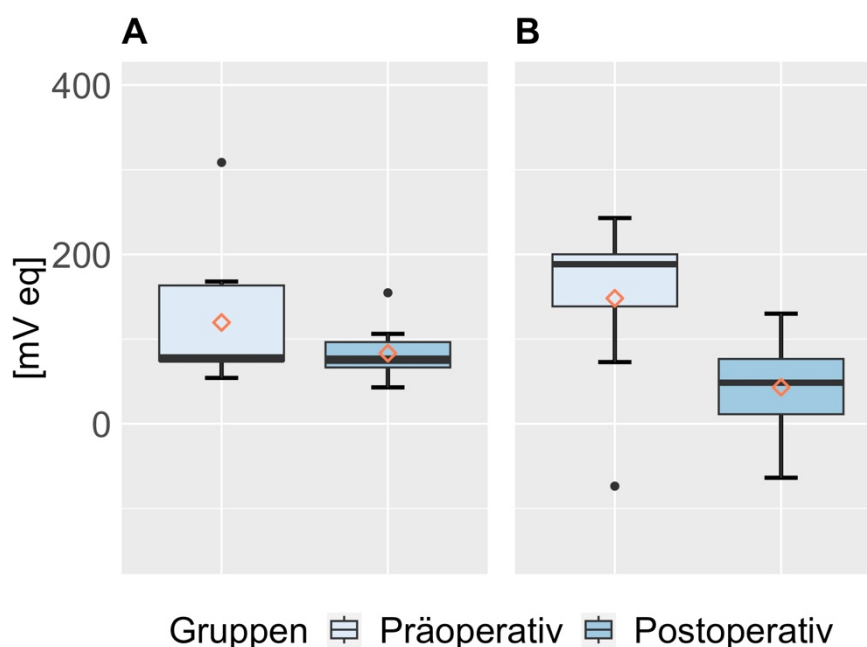


Abbildung 10 - Boxplotdiagramm zu den ermittelten Parametern nach Formel 1 (Seite 30)

A: Amplitude, B: MESOR. Dargestellt sind die Verteilungen der einzelnen Parameter aller Studienteilnehmer jeweils prä- und postoperativ. Der Median ist als dickere schwarze Linie und der Mittelwert als orangene umrandete Raute dargestellt.

Auch bei der grafischen Auswertung konnten die oben bereits dargelegten Beobachtungen belegt werden. Die grafische Darstellung der Daten aller Patienten ermöglichte es zu zeigen, dass sich nicht die Amplitude, aber der MESOR statistisch signifikant abgesenkt hatte. Außerdem ist an der Ausgleichskurve zu erkennen, dass postoperativ bis zum Erreichen des Maximums ein abgeflachter Anstieg in der Nachtphase aufgetreten war.

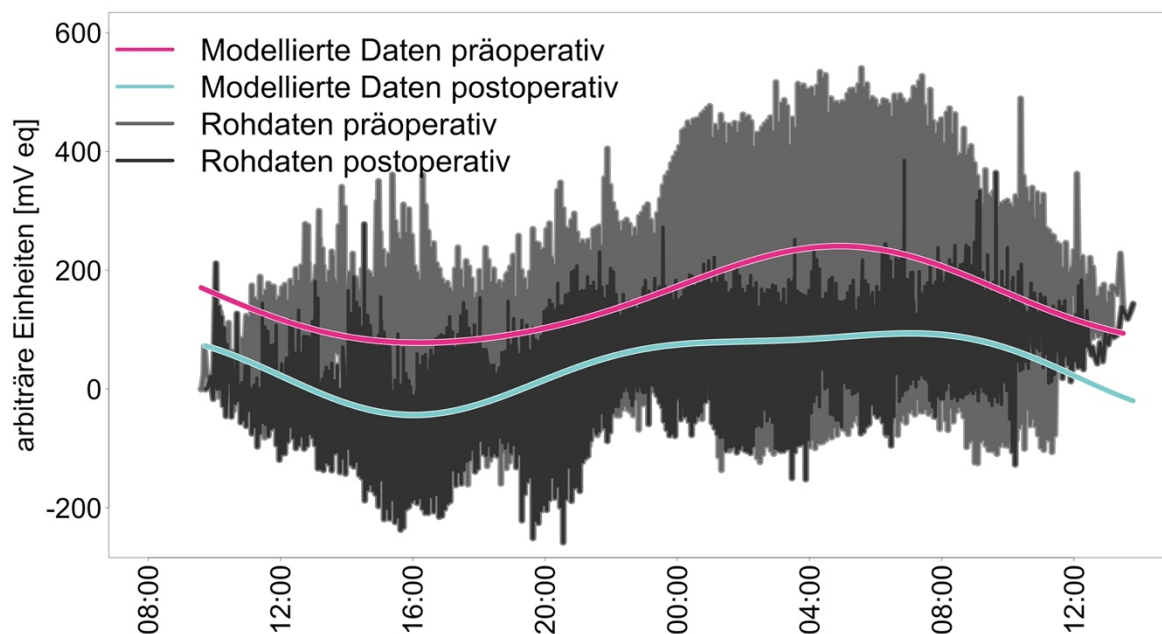


Abbildung 11 - TF-Plot aller Patienten mit prä- und postoperativer Ausgleichskurve

Zirkadiane Rhythmik der CLS-Werte nach „**Formel 1- Doppelt harmonische Cosinus-Funktion**“ (Seite 30).

4.3 Auswertung der Zeitpunkte der Akrophase

Die Auswertung der Zeitpunkte der Akrophase wurde aufgrund der Größe der Studienpopulation rein deskriptiv vorgenommen. Präoperativ konnte bei 88,89 % (n = 8) der Studienteilnehmer die Akrophase zwischen 21:00 Uhr abends und 08:00 Uhr morgens beobachtet werden. Die durchschnittliche präoperative Akrophase lag bei 08:12 Uhr morgens. Ein Studienteilnehmer zeigte präoperativ einen maximalen Wert der Ausgleichskurve um 15:51 Uhr. Postoperativ konnte bei 77,78 % (n = 7) der Studienteilnehmer eine Akrophase zwischen 21:00 Uhr abends und 08:00 Uhr morgens nachgewiesen werden. Ein Studienteilnehmer zeigte eine Akrophase der Ausgleichskurve gegen 09:03 Uhr und ein Weiterer um 09:32 Uhr morgens. Der Mittelwert der postoperativen Akrophase konnte um 08:13 Uhr festgestellt werden.

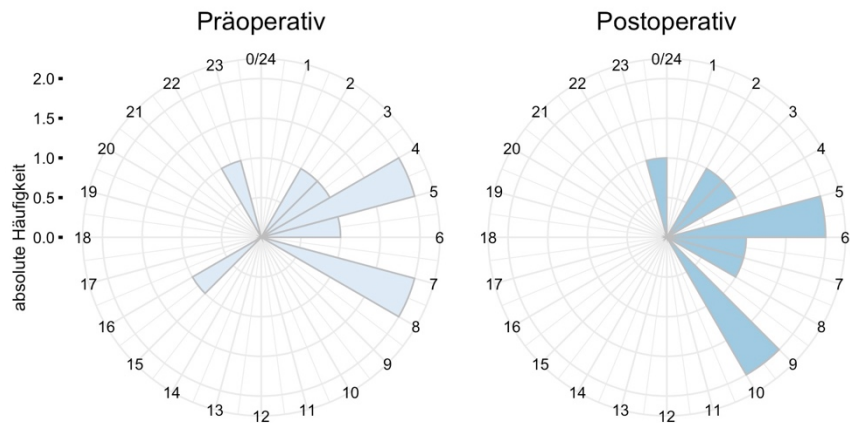


Abbildung 12 - Darstellung der Zeitpunkte der Akrophase

In diesen beiden polaren Koordinatensystemen entsprechen die einzelnen Flächen des Kreises einem Tag mit 24 Stunden. Die Größe der Kreisflächen entspricht dabei der absoluten Häufigkeit der in diesem Zeitintervall aufgetretenen Akrophasen.

4.4 Auswertung des individuellen Kurvenverlaufs vor und nach der Operation

Fünf Teilnehmer wiesen einen postoperativen irregulären Kurvenverlauf auf. In den späten Abend- und frühen Morgenstunden zeigte sich ein abgeflachter doppelgipfliger Verlauf. Dieser neuartige Rhythmus konnte in keiner der in dieser Studie untersuchten Typen der Glaukomerkrankung klar zugeordnet werden. Bei zwei Teilnehmern konnte präoperativ eine Rhythmik mit nächtlicher Akrophase (Abb. 12 A) und bei drei anderen bereits ein irregulärer präoperativer Verlauf aufgezeichnet werden (Abb. 12 B).

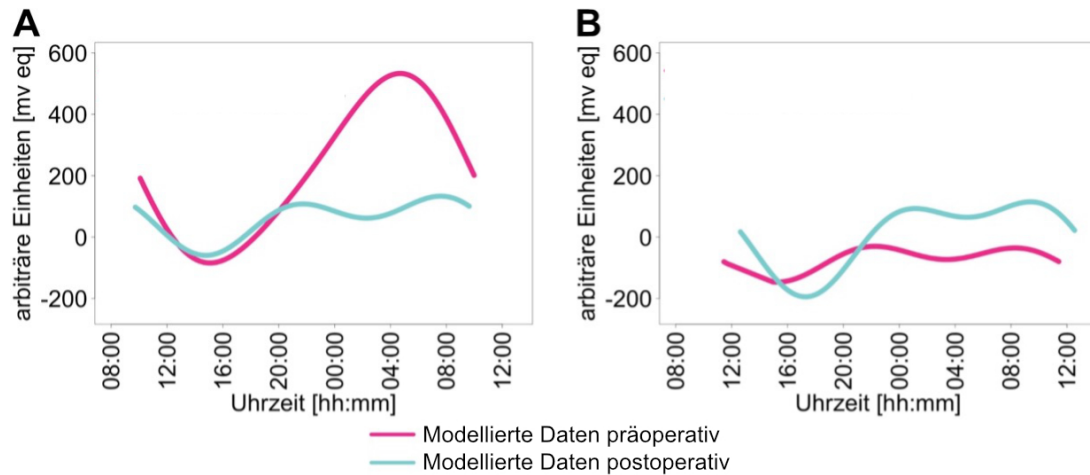


Abbildung 13 - Abgeflachter doppelgipfliger Verlauf der Ausgleichskurve

nach „**Formel 1- Doppelt harmonische Cosinus-Funktion**“ (Seite 30). A: Beispiel für eine präoperative zirkadiane Rhythmik mit nächtlicher Akrophase und postoperative Rhythmik mit abgeflachtem doppelgipfligem Verlauf (n = 2); B: Beispiel für eine Rhythmik mit präoperativem und postoperativem abgeflachtem doppelgipfligem Verlauf (n = 3).

Bei der Betrachtung der Kurven fällt auf, dass sich aufgrund des abgeflachten doppelgipfligen Verlaufs grafisch kein klares Maximum ausmachen lässt. Aus diesem Grund überprüften wir, ob die berechneten Maxima mindestens eine Standardabweichung vom MESOR entfernt lagen. Dies war für alle fünf Fälle zutreffend. Darüber hinaus wurde für jeden Studienteilnehmer die statistische Signifikanz der Modellparameter überprüft. Hier konnte festgestellt werden, dass für jeden Parameter der verwendeten **Formel 1- Doppelt harmonische Cosinus-Funktion** (MESOR, die erste und zweite Oberschwingung sowie den ersten und zweiten Phasenwinkel) eine hohe statistische Signifikanz vorlag ($p < 0,0001$). Bei zwei Teilnehmern wurde sowohl vor als auch nach der Trabekulektomie eine zirkadiane Rhythmik mit nächtlicher Akrophase registriert, welche auch nach der OP erhalten blieb. Bei einem weiteren Teilnehmer wurde präoperativ eine zirkadiane Rhythmik mit einer Akrophase am Tag beobachtet. Postoperativ konnte in diesem Fall eine Änderung zu einer Rhythmik mit nächtlicher Akrophase wahrgenommen werden. Umgekehrt verhielt es sich bei einem Teilnehmer, der von einem präoperativen Rhythmus mit nächtlicher Akrophase zu einem postoperativen Rhythmus mit tagsüber auftretender Akrophase wechselte. Ein 24 Stunden Rhythmus blieb bei allen Teilnehmern vor und nach der Operation bestehen.

4.5 Auswertung der Fluktuation am Tag und in der Nacht anhand der Rohdaten der Messwerte des Kontaktlinsensensors

Die Rohdaten der Messwerte des Kontaktlinsensensors wurden ausgewertet, um die Fluktuation am Tag, in der Nacht und in 24 Stunden prä- und postoperativ zu beurteilen. Es konnte eine Reduktion der Fluktuation von der ersten zur zweiten Trageperiode am Tag um 66,34 mV eq, in der Nacht um 15,23 mV eq und über den gesamten Zeitraum um 75,84 mV eq gezeigt werden. Keine dieser Änderungen war von statistischer Signifikanz. Die erhobenen Werte sind in der „Tabelle 4 – Darstellung der Fluktuation zur Tages- und Nachtzeit sowie über 24 Stunden“ dargestellt.

Untersuchungszeitpunkt:		Präoperativ		Postoperativ		
Zeitraum	Parameter	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p
Tag	Fluktuation	394,90	110,98	328,56	82,67	0,16
Nacht	Fluktuation	268,39	76,80	253,16	40,98	0,82
24 Stunden	Fluktuation	437,46	135,38	361,62	65,55	0,25

Tabelle 5 - Darstellung der Änderungen der Fluktuation zur Tages- und Nachtzeit sowie über 24 Stunden

4.6 Auswertung des gemessenen Augeninnendrucks prä- und postoperativ

4.6.1 Präoperativer Augeninnendruck vor und nach der ersten Trageperiode

Vor der Trageperiode betrug der mittlere intraokulare Druck (IOD) gemessen mit GAT $16,22 \pm 4,94$ mmHg, der Median 15,33 mmHg und der Interquartilsabstand 5,34 (12,33 – 17,67) mmHg. Nach der Sensorentfernung wurde ein mittlerer IOD von $16,44 \pm 3,1$ mmHg, ein Median von 17,00 mmHg und ein IQR von 5 (13,33 – 18,33) mmHg festgestellt.

4.6.2 Postoperativer Augeninnendruck vor und nach der ersten Trageperiode

Vor Einsetzen des Kontaktlinsensensors konnte eine Absenkung des mittleren IOD auf $8,00 \pm 2,60$ mmHg und des Medians auf 6,67 mmHg im Vergleich zu vor der Operation gemessen werden. Nach der Trageperiode wurde ein mittlerer IOD von $8,26 \pm 3,87$ mmHg und ein Median von 7,00 mmHg ermittelt. Der IQR betrug vor der Trageperiode 3,67 (6,33 – 10,00) mmHg und nach Entfernen des Sensors 4,67 (6,33 – 11,00) mmHg.

4.6.3 Änderung des mittleren Augeninnendrucks zwischen erster und zweiter Trageperiode

Im Folgenden werden die Änderungen des Augeninnendrucks gemessen mit GAT zwischen erster und zweiter Trageperiode betrachtet. Zunächst werden die Untersuchungszeitpunkte vor der Trageperiode (t1 vs. t3) jeweils miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich der IOD von t1 zu t3 um 8,00 mmHg (- 50,68 %) reduzierte. Diese Absenkung war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Bei der Auswertung der Zeitpunkte nach der Trageperiode (t2 und t4) konnte eine Verringerung des IOD von 8,26 mmHg (- 49,76 %) festgestellt werden. Diese Absenkung des Augeninnendrucks war ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,01$).

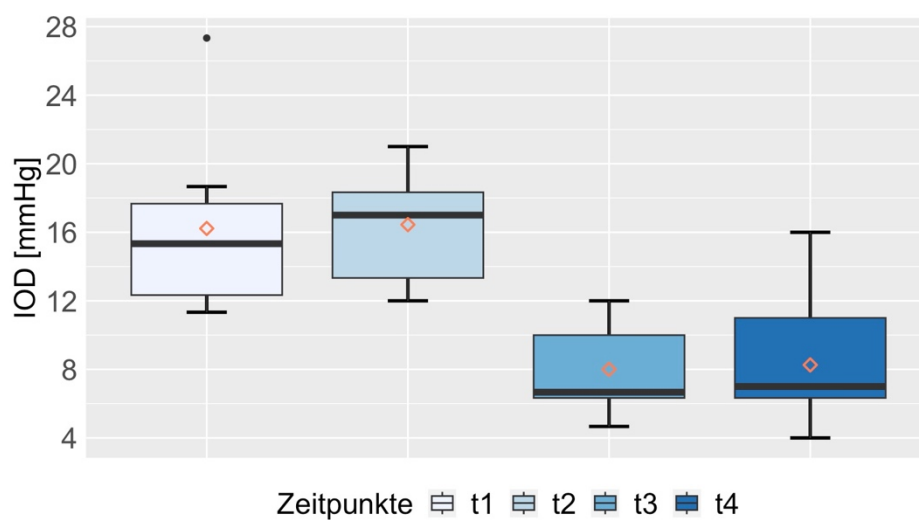


Abbildung 14 - Boxplotdiagramm des IOD zu den Untersuchungszeitpunkten t1 bis t4.

Jede Box zeigt den intraokularen Druck (IOD) gemessen mit GAT aller Studienteilnehmer jeweils für die vier Untersuchungszeitpunkte. Der Median ist als dickere schwarze Linie und der Mittelwert als orangefarbene umrandete Raute dargestellt.

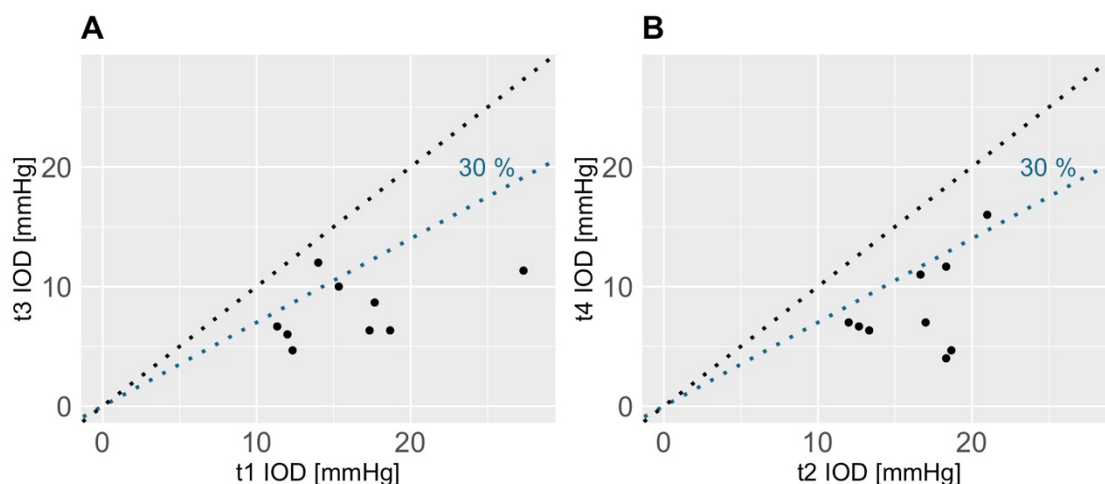


Abbildung 15 - Darstellung des IOD zu den Untersuchungszeitpunkten t1 bis t4.

A: IOD prä- und postoperativ vor der Trageperiode, B: IOD prä- und postoperativ nach der Trageperiode, gemessen mit GAT. Die Abbildung zeigt die gemessenen IOD aller Studienteilnehmer prä- und postoperativ jeweils vor (Abb. A) und nach (Abb. B) der Trageperiode. Jeder einzelne Punkt entspricht dem Wert des Augeninnendrucks eines Studienteilnehmers, welcher auf der x-Achse den Wert vor und auf der y-Achse den Wert nach der Operation repräsentiert. Die schwarz gefärbte, gepunktete Linie teilt die beiden Diagramme in einem 45° ($f(x) = y$) Winkel in zwei Hälften. Alle Werte oberhalb dieser Linie stellen eine postoperative Drucksteigerung, alle Werte unterhalb der Linie eine Druckabsenkung dar. Die weitere blau gepunktete Linie illustriert eine 30 % Reduktion ($f(x) = 0,7y$) des IOD nach der Operation.

4.7 Auswertung der zentralen Hornhautdicke vor und nach der Trageperiode

Die zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT) wurde vor und nach Sensorplatzierung bestimmt und die Änderung gemessen. Die zentrale Hornhautdicke betrug vor der Trageperiode $517,89 \pm 43,92 \mu\text{m}$ und nach der Sensorentfernung $522,33 \pm 49,98 \mu\text{m}$. Nach der Operation konnte vor Tragen des Sensors eine zentrale Hornhautdicke von $512,44 \pm 41,93 \mu\text{m}$ und danach von $520,11 \pm 46,38 \mu\text{m}$ ermittelt werden. Die CCT stieg präoperativ nach der Trageperiode um $4,44 \mu\text{m}$ (+ 0,85 %) und postoperativ nach Tragen des Sensors um $7,67 \mu\text{m}$ (+ 1,47%). Es konnte keine statistisch signifikante Änderung der zentralen Hornhautdicke vor und nach Sensorplatzierung, jeweils vor und nach der Operation, nachgewiesen werden.

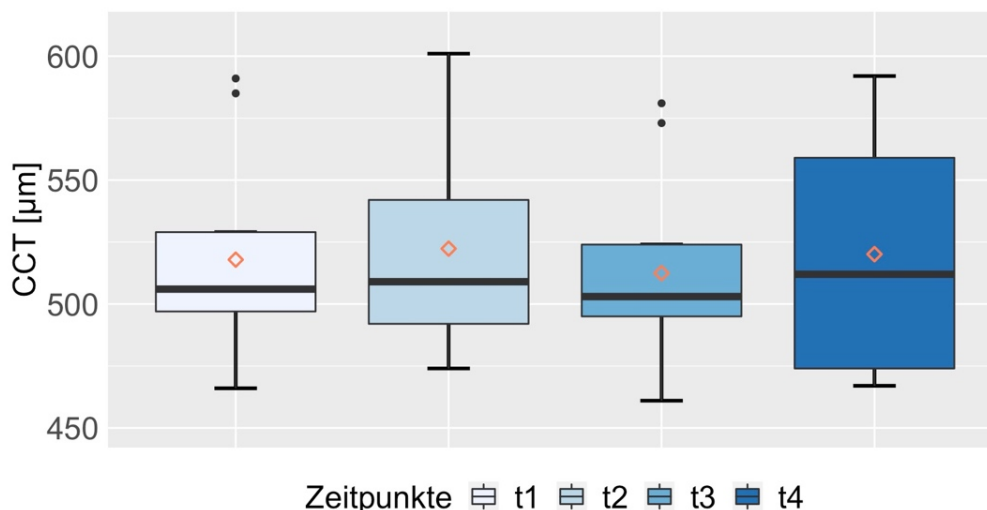


Abbildung 16 - Boxplotdiagramm der CCT zu den Zeitpunkten t1 bis t4

Jede einzelne Box entspricht der erhobenen zentralen Hornhautdicke (CCT) aller Studienteilnehmer eines Untersuchungszeitpunktes. Der Median ist als dickere schwarze Linie und der Mittelwert als orangene umrandete Raute dargestellt.

4.8 Auswertung der bestkorrigierten Sehschärfe auf der logMAR-Skala

Um das Sehvermögen der Studienteilnehmer zu beurteilen, wurde der Visus mittels einer logarithmischen Skala (logMAR-Skala) ausgewertet.

4.8.1 Präoperativer Visus

Der mittlere präoperative Visus betrug vor der Trageperiode $0,04 \pm 0,17$ und danach $0,26 \pm 0,25$ auf der logarithmischen Skala. Der Median des logarithmischen Visus erhöhte sich von 0,0 auf 0,2, was einer Reduktion von zwei Stufen des dezimalen Visus entspricht.

4.8.2 Postoperativer Visus

Nach der Operation konnte vor Platzieren des Sensors ein Visus auf der logarithmischen Skala von $0,16 \pm 0,38$ und nach Sensorentfernung von $0,21 \pm 0,19$ ermittelt werden. Der Median stieg auf der logarithmischen Skala von 0,0 auf 0,2 an.

4.8.3 Vergleich der Mittelwerte des logarithmierten Visus vor und nach der Trageperiode (prä- und postoperativ)

Der präoperative Visus unterschied sich vor und nach der Trageperiode. Präoperativ (t1 vs. t2) konnte eine Änderung des mittleren logarithmierten Visus um 0,21 gezeigt werden. Diese

Änderung war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Postoperativ (t3 vs. t4) wurde keine statistisch signifikante Änderung ($p > 0,05$) des logMAR vor und nach Tragen des Sensors festgestellt. Hier betrug der Unterschied der Mittelwerte des logarithmierten Visus 0,06.

4.8.4 Vergleich der Mittelwerte des logarithmierten Visus prä- und postoperativ (vor und nach der Trageperiode)

Der mittlere logarithmierte Visus unterschied sich vor der Trageperiode prä- und postoperativ (t1 vs. t3) um einen Wert von 0,11. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Nach der Trageperiode konnte bei Vergleich der prä- und postoperativen Werte (t2 vs. t4) ein Unterschied von 0,05 nachgewiesen werden. Diese Differenz war ebenso statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

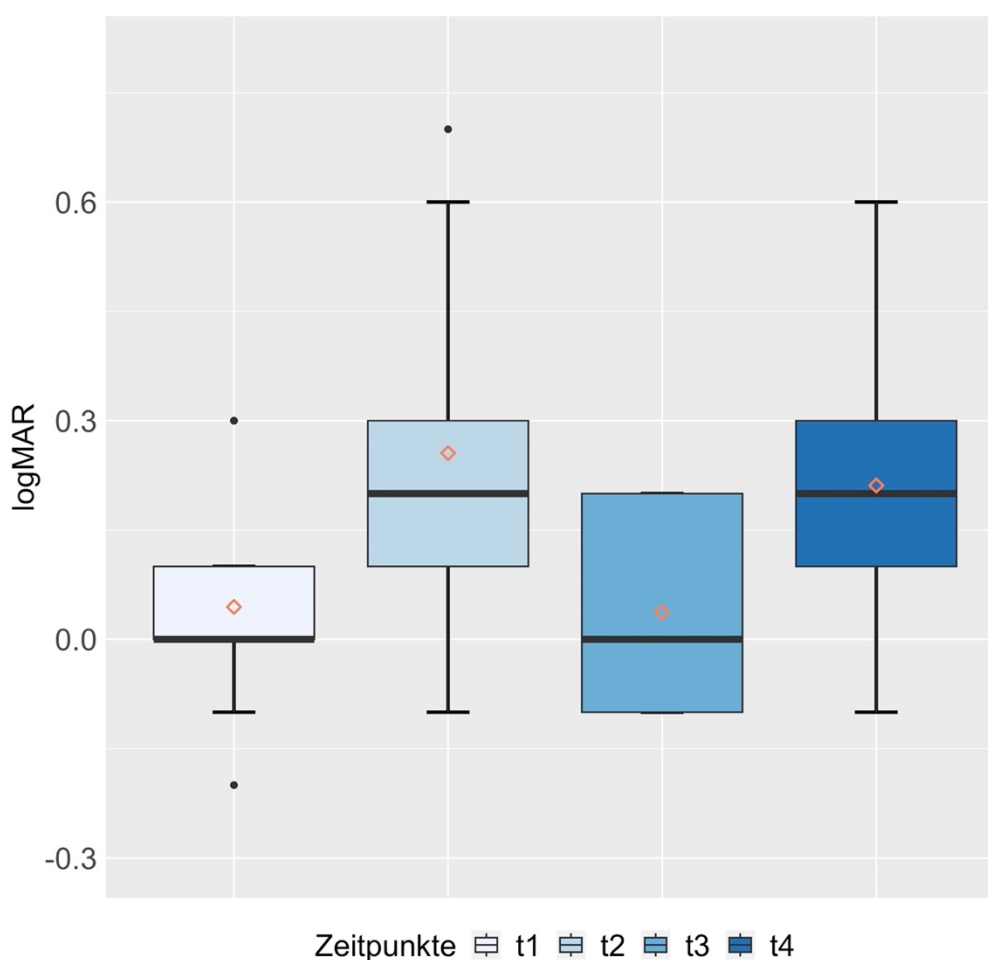


Abbildung 17 - Boxplotdiagramm der bestkorrigierten Sehschärfe

Jede einzelne Box entspricht dem Visus aller Studienteilnehmer auf der logarithmischen Skala zu jeweils einem Untersuchungszeitpunkt. Der Median ist als dickere schwarze Linie und der Mittelwert als orangefarbene umrandete Raute dargestellt. Die linke Abszisse kennzeichnet den Visus auf der logarithmischen Skala.

4.9 Auswertung der subjektiven Refraktion

Die Auswertung der subjektiven Refraktion ergab prä- wie postoperativ eine Änderung folgender Parameter: Sphäre, Zylinder und Achse. Die Änderung dieser klinischen Parameter wurden von den Prüfern als klinisch nicht relevant eingestuft. Ebenfalls konnte bei keinem der Parameter eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Parameter	Zeitpunkt	Mittelwert	SD
Sphäre	t1	- 0,86	2,20
	t2	- 1,31	1,87
	Δ	0,45	
	p	0,14	
	t3	- 0,72	2,50
	t4	- 0,25	1,88
	Δ	0,47	
	p	0,94	
Zylinder	t1	- 0,64	0,59
	t2	- 0,72	0,62
	Δ	0,08	
	p	0,59	
	t3	- 0,75	0,61
	t4	- 1,03	0,75
	Δ	0,28	
	p	0,17	
Achse	t1	94,11	52,28
	t2	84,44	39,06
	Δ	9,67	
	p	0,41	
	t3	103,47	39,06
	t4	93,11	61,21
	Δ	10,36	
	p	0,62	

Tabelle 6 - Auswertung der subjektiven Refraktion

4.10 Auswertung der klinischen Untersuchung des Auges an der Spaltlampe

Folgende Variablen der klinischen Untersuchungen zeigten sowohl prä- wie postoperativ nach der Trageperiode eine Veränderung: Lid Erythem und Ödem, konjunktivales Erythem und Ödem sowie die Hornhautstippung.

Variable	Grad	t1	t2	t3	t4
Lid Erythem n (%)	Keine (0)	6 (66,7)	6 (66,7)	7 (77,8)	6 (66,7)
	Mild (1)	3 (33,3)	3 (33,3)	2 (22,2)	3 (33,3)
Lid Ödem n (%)	Keine (0)	8 (88,9)	9 (100)	7 (77,8)	8 (88,9)
	Mild (1)	1 (11,1)	---	2 (22,2)	1 (11,1)
Konjunktivales Erythem n (%)	Keine (0)	1 (11,1)	---	2 (22,2)	---
	Mild (1)	7 (77,8)	---	6 (66,7)	---
	Moderat (2)	1 (11,1)	6 (66,7)	---	1 (11,1)
	Stark (3)	---	3 (33,3)	1 (11,1)	7 (77,8)
	Sehr stark (4)	---	---	---	1 (11,1)
Konjunktivales Ödem n (%)	Keine (0)	9 (100)	4 (44,4)	7 (77,8)	1 (11,1)
	Mild (1)	---	5 (55,6)	1 (11,1)	6 (66,7)
	Moderat (2)	---	---	1 (11,1)	2 (22,2)
Hornhautstippung n (%)	Keine (0)	3 (33,3)	---	3 (33,3)	---
	1 - 3 Punkte (0,5)	3 (33,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	---
	Mild (1)	2 (22,2)	6 (66,7)	3 (33,3)	6 (66,7)
	Moderat (2)	1 (11,1)	---	2 (22,2)	2 (22,2)
	Stark (3)	---	1 (11,1)	---	1 (11,1)
Intraokulare Inflammation n (%)	Keine (0)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)

Tabelle 7 - Untersuchung des Studienauges zu allen vier Untersuchungszeitpunkten

Die Veränderungen der Häufigkeitsverteilungen wurden klinisch miteinander verglichen. Der Reizzustand des Augenlides nahm präoperativ bei keinem Teilnehmer und postoperativ bei einem Teilnehmer nach der Trageperiode zu. Nach der prä- wie postoperativen Trageperiode konnte jeweils bei einem Teilnehmer der Rückgang des Lid-Ödems vermerkt werden. Am stärksten von einer Veränderung war das konjunktivale Erythem und Ödem betroffen. Vor der präoperativen Trageperiode war ein Teilnehmer von keinem, sieben von

einem milden und ein weiterer Teilnehmer von einem moderaten konjunktivalen Erythem betroffen. Nach der ersten Trageperiode konnte bei allen Teilnehmern ein konjunktivales Erythem beobachtet werden, wobei am häufigsten (66,7 %) ein moderater Befund beschrieben werden konnte (siehe Tabelle 7). Postoperativ konnte bei zwei Teilnehmern kein, bei sechs ein milder und bei einem ein starker konjunktivaler Reizzustand beobachtet werden. Nach der postoperativen Trageperiode stellte sich jedoch bei einem größeren Anteil der Teilnehmer eine Zunahme des konjunktivalen Erythems ein, hier trat am häufigsten ein starkes Erythem (77,8 %) auf. Ähnlich verhielt es sich bei der Beobachtung des konjunktivalen Ödems. Hier nahm der Befund nach der präoperativen weniger häufig zu als nach der postoperativen Trageperiode. Bei der Beurteilung der Hornhautstippung konnte sowohl nach der präoperativen Trageperiode (66,7 %) als auch nach der postoperativen Trageperiode am häufigsten eine milde Stippung beobachtet werden (66,7 %). Sowohl vor als auch nach der Operation konnte bei allen Studienaugen eine Hornhautstippung nach der Sensorentfernung gefunden werden. Vor der Operation wurde bei zwei Augen eine Stippung von 1- 3 Punkten, fünf eine milde und eines eine starke Stippung nach Sensorentfernung festgestellt. Postoperativ konnte bei sechs Augen einen milde, zwei eine moderate und bei einem Auge eine starke Stippung nach der Trageperiode festgestellt werden. Eine intraokulare Inflammation konnte zu keinem Zeitpunkt bei keinem Teilnehmer beobachtet werden.

4.11 Auswertung der klinischen Untersuchung des Filterkissens vor und nach der Trageperiode

Bei allen Variablen der Sickerkissenklassifizierung nach Grehn(89) konnte eine Änderung der Häufigkeitsverteilung im Vergleich zur Baseline beobachtet werden. Vaskularisierung, Korkenziehergefäße und Abkapselung werden als negativ gewertet, da diese mit einer ungünstigen Sickerkissenentwicklung assoziiert sind. Vor der Trageperiode konnte am häufigsten in 77,8 % der Fälle eine Vaskularisierung ähnlich zur umliegenden Bindehaut, in 77,8 % der Fälle keine Korkenziehergefäße, in 44,4 % Mikrozysten lateral oder medial des Sickerkissens, sowie keine Abkapselung in 88,9 % der Fälle. Nach der Trageperiode stieg der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Vaskularisierung des Sickerkissen. Der relative Anteil an Teilnehmern mit einer Vaskularisierung ähnlich zur umliegenden Bindehaut lag bei 55,6 % und der mit einer vermehrten bei 22,2 %. Nach Entfernen des Sensors konnte bei 33,3 % der Sickerkissen Korkenziehergefäße gefunden werden. Nach der Trageperiode fanden sich am häufigsten (55,6 %) Mikrozysten lateral oder medial des Sickerkissens wieder. Nach der Sensorentfernung konnte bei keinem der Teilnehmer eine Abkapselung mehr festgestellt werden.

Variable	Grad	t2	t4
Vaskularisierung n (%)	Avaskulär (3)	2 (22,2)	2 (22,2)
	Ähnlich zur Konjunktiva (2)	7 (77,8)	5 (55,6)
	Ver mehrt (1)	---	2 (22,2)
Korkenziehergefäße n (%)	keine (3)	7 (77,8)	6 (66,7)
	in einem Drittel (2)	2 (22,2)	1 (11,1)
	in zwei Dritteln (1)	---	2 (22,2)
Mikrozysten n (%)	ganzes Sickerkissen (3)	3 (33,3)	3 (33,3)
	lateral oder medial (2)	4 (44,4)	5 (55,6)
	über dem Skleradeckel (1)	1 (11,1)	1 (11,1)
	keine (0)	1 (11,1)	---
Abkapselung n (%)	keine (3)	8 (88,9)	9 (100)
	in einem Drittel (2)	1 (11,1)	---

Tabelle 8 - Untersuchung des Sickerkissens vor und nach der Trageperiode

4.12 Durchführbarkeit einer Messung mit Hilfe des Kontaktlinsensors nach erfolgter Trabekulektomie

Sowohl vor als auch nach der Trabekulektomie (TE) konnte der Kontaktlinsensors (KLS) mit Hilfe von Saugern oder einer Pinzette entfernt werden. Wir konnten keinen Unterschied zwischen den vier Untersuchungszeitpunkten bezüglich des Einsetzens oder des Entfernens des KLS feststellen. Vor allem wurde bei keinem Studienteilnehmer nach der TE eine Hypotonie oder eine Aderhautamotio festgestellt. Keiner der Studienteilnehmer berichtete über eine derartig starke Beeinträchtigung während der Trageperiode, so dass dieser gezwungen gewesen wäre, diese abzuberechnen.

5 Diskussion

In dieser Studie wurden neun Augen von Glaukompatienten vor und nach einer Trabekulektomie (TE) mit einem Kontaktlinsensensor (KLS) untersucht. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war hierbei die Veränderung der Amplitude, der Fluktuation und der zirkadianen Rhythmik der KLS-Messwerte darzustellen. Darüber hinaus sollte die Verträglichkeit und Sicherheit für eine Messung mit Hilfe des KLS nach einer Trabekulektomie erstmalig beurteilt werden.

Die Studienteilnehmer trugen vor und nach OP für 24 Stunden einen KLS, welcher kontinuierlich Messwerte aufzeichnete. Diese Messwerte repräsentieren die okulären Dimensionsänderungen im Bereich des korneoskleralen Übergangs. Die Werte wurden in einem Plot aufgetragen und in einem weiteren Schritt mithilfe einer doppelt harmonischen Cosinus Funktion analysiert. Hieraus konnten die Parameter Amplitude und geschätzter Mittelwert des Rhythmus (MESOR) berechnet werden. Aus Maximum und Minimum der Ausgleichskurve wurde die Amplitude bestimmt und mit der Baseline verglichen. Neben dem Augeninnendruck wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt die zentrale Hornhautdicke erfasst. Zusätzlich wurde die Sicherheit und Verträglichkeit überprüft. Hierfür wurde vor und nach der Operation der klinische Zustand des Auges beurteilt. Ergänzend untersuchten wir postoperativ den Zustand des Sickerkissens vor und nach der Trageperiode.

Mit dieser Studie konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

1. Die Amplitude der modellierten Messwerte des KLS unterschieden sich nicht im Vergleich von vor zu nach der Operation
2. Der MESOR unterschied sich im Vergleich prä- zu postoperativ signifikant
3. Eine zirkadiane Rhythmik der Messwerte des KLS konnte beobachtet werden, welche auch nach der Operation erhalten blieb.
4. Eine Durchführbarkeit und Sicherheit des Einsatzes des KLS nach TE ist möglich

5.1 Rekrutierung und Untersuchungszeitpunkte

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte monozentrisch von Mai 2019 bis April 2021. In diese Studie wurden mehr Frauen als Männer (66 % vs. 33 %) eingeschlossen, wobei mehr als 88,89% älter als 60 Jahre waren. Wolfram et al. konnte im Jahre 2010 bei einer Untersuchung der Epidemiologie und Inanspruchnahme der Versorgung feststellen, dass es mehr Behandlungsfälle bei der weiblichen Bevölkerung (59,4 %) als bei der männlichen (40,6 %) gab. Mehr als 75% der Behandlungsfälle fielen hierbei auf Patienten, die ein Alter

mehr als 60 Jahre aufwiesen (3). Diese Beobachtung spiegelt sich auch in unserer Untersuchung wider. Eine ähnliche epidemiologische Altersverteilung zeigt sich auch in einer Publikation von Allison et al. (91). Für die Rekrutierung spielte auch eine Rolle, dass im Zuge der Covid-19 Pandemie elektive Eingriffe abgesagt werden mussten. Hierdurch konnte die Rekrutierung nicht wie geplant fortgesetzt werden und musste bis zur Wiederaufnahme der elektiven Operationen pausiert werden. Nach dem Fortsetzen der Rekrutierung fiel auf, dass Patienten bei Nachfrage über das Interesse an einer Studienteilnahme vermehrt angaben, dass sie aus Angst vor einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 eine Teilnahme ablehnten. Eine Untersuchung von Quittkat et al. aus dem Jahre 2020 konnte zeigen, dass angstbezogene psychiatrische Krankheiten wie die Agoraphobie sich gerade in der Anfangszeit der Pandemie verschlechtert hatten. Isolation und Quarantäne hat bei vielen Menschen mit oder ohne psychiatrische Vorerkrankung zu einer nicht unerheblichen Zunahme von angstbezogenen Gesundheitsstörungen geführt. Wenngleich keine aktuelle Studie belegt, dass eine Abnahme der Studienbereitschaft von Patienten in einem Zusammenhang mit der Covid-19 Pandemie steht, so könnte eine abnehmende Bereitschaft durch Agoraphobie im Sinne von Angst vor einer möglichen Ansteckung ein möglicher Erklärungsansatz sein (92). Aufgrund einer postoperativen Komplikation bei einem Studienteilnehmer (siehe Kapitel 4.1., S. 33) konnte dieser erst nach 269 Tagen zum dritten Untersuchungstermin erscheinen. Für die Auswertung der Studie erschien es uns sinnvoll diesen trotzdem miteinzuschließen.

5.2 Keine statistisch signifikante Reduktion der Amplitude der modellierten Daten

In dieser Studie wurde die kontinuierliche Aufzeichnung von Messwerten mit einem Kontaktlinsensensor vor und nach einer Trabekulektomie untersucht. Die erhobenen Messwerte wurden anhand einer doppelt harmonischen Cosinus-Funktion dargestellt. Hierdurch ergaben sich verschiedene Parameter, die zur Bewertung der zirkadianen Rhythmik herangezogen wurden. Die Amplitude reduzierte sich um 36,24 mV eq und der MESOR um 105,08 mV eq. Die Reduktion der Amplitude prä- und postoperativ war nicht statistisch signifikant. Jedoch konnte die Absenkung des MESOR als statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Es ist bisher keine Studie bekannt, die vor und nach einer TE eine Untersuchung mit Hilfe dieses Kontaktlinsensensors durchgeführt hat. Sehr wohl wurde aber bereits in diversen Studien gezeigt, dass ein Unterschied hinsichtlich des Messwertes der Amplitude bei gesunden gegenüber den an Glaukom erkrankten Augen existiert. Yong Woo Kim et al. zeigte, dass es bei gesunden und an NDG-erkrankten Augen einen signifikanten Unterschied bei den Messwerten der Amplitude existiert. Die Auswertung der Messdaten erfolgte in dieser Studie auch mit einer angepassten Cosinus-Funktion (29).

Im Falle der von uns untersuchten Studienpopulation wurden lediglich drei Teilnehmer mit NDG eingeschlossen. Möglicherweise kann eine isolierte Untersuchung von NDG-Patienten prä- und postoperativ mit dem Kontaktlinsensensor ein ähnliches Ergebnis präsentieren wie in der Untersuchung von Yong Wong. Pajic B, et. al. untersuchte zehn POWG-Patienten vor und nach einer tiefen Hochfrequenzsklerotomie (HFDS = High frequency deep sclerotomy) mit dem KLS. Eine statistisch signifikante Absenkung der Amplitude konnte auch hier nicht dargestellt werden (9). Der MESOR stellt den Mittelwert des Rhythmus der doppelt harmonischen Cosinus-Funktion dar. Die Besonderheit liegt darin, dass dieser Parameter den zentralen Wert beschreibt um den sich der Rhythmus bewegt (93). Unter dem Aspekt, dass die erhobenen Messwerte mit dem IOD zusammenzuhängen scheinen (61-63), könnte also angenommen werden, dass die Absenkung des MESOR ein Ausdruck für die Reduktion des gemittelten Augeninnendrucks über 24 Stunden darstellt. Eine nicht signifikante Änderung der Amplitude zeigt unter Umständen an, dass die tageszeitlichen Schwankungen der KLS-Messwerte auch nach der Trabekulektomie Bestand haben. Es konnte bis jetzt ein moderater Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und den Messwerten des Kontaktlinsensensors in vivo nachgewiesen werden (62). Nichtsdestotrotz konnte durch Leonardi anhand eines Versuchs mit enukleierten Schweineaugen ein linearer positiver Zusammenhang zwischen einer Zunahme des IOD und den KLS-Messwerten ($R^2 = 0.9935$) gezeigt werden (60). Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist die fehlende Möglichkeit eine getrennte Subgruppenanalyse bedingt durch die kleine Studienpopulation ($n=9$) durchzuführen. Ebenso wird hierdurch die Betrachtung und Aussagekraft der Parameter Amplitude und MESOR beeinflusst. Möglicherweise können zukünftige Untersuchungen ein differenziertes Bild über die Entwicklung der beschriebenen Parameter nach TE liefern.

5.3 Die zirkadiane Rhythmik vor und nach Operation

In unserer Studie konnte bei der Auswertung aller Patienten mithilfe der bereits beschriebenen doppelt harmonischen Cosinus-Funktion eine erhaltene zirkadiane Rhythmik sowohl vor als auch nach der TE gezeigt werden. Die Akrophase trat gleichermaßen vor und nach der Operation bei acht Teilnehmern zwischen 21:00 und 08:00 Uhr auf. Lediglich bei einem Studienteilnehmer konnte eine Akrophase tagsüber festgestellt werden. Die Änderung des durchschnittlichen Zeitpunktes der Akrophase war von keiner klinischen Relevanz (08:12 Uhr vs. 08:13 Uhr). Eine bereits aufgeführte Untersuchung von Pajic et al. fand bei der Untersuchung von zehn POWG-Patienten vor und nach einer HFDS mit Hilfe der KLS andere Zeitpunkte der Akrophase. Hier reduzierten sich die durchschnittlichen Zeitpunkte von 03:24 Uhr präoperativ auf 02:32 Uhr postoperativ (9). Im Vergleich zu unserer Studie untersuchte Pajic ein minimal-invasives Verfahren und zudem eine homogene

Studienpopulation. Dies könnte ein Grund für das Abweichen der durchschnittlichen Akrophase der Studienpopulation von Pajic et al. und des durch uns untersuchten Kollektivs sein.

Zur Veranschaulichung der zirkadianen Rhythmik wurden die Messwerte aller Patienten grafisch aufgetragen und eine Ausgleichskurve anhand der doppelt harmonischen Cosinus-Funktion berechnet. Interessanterweise zeigte sich hier ein abgeflachter Anstieg bis zum Erreichen des nächtlichen Maximums. Durch Rekas et al. wurde postuliert, dass sich die zirkadiane Rhythmik des CLS-Profiles durch eine fistulierende Operation verändern und mit einem atypischen abgeflachten Kurvenverlauf einhergehen könnte (94). Diese Annahme können wir teilweise bestätigen. Hierzu erfolgte in einem weiteren Schritt die Analyse der Kurvenverläufe jedes einzelnen Teilnehmers. Es konnte bei 55,6 % (n = 5) ein doppelgipfliger Verlauf in den späten Abend- bis in die frühen Morgenstunden wahrgenommen werden, siehe „*Abbildung 13 - Abgeflachter doppelgipfliger Verlauf der Ausgleichskurve*“ (Seite 39). Es ist möglich, dass dies mit der fistulierenden Operation zusammenhängt. Diese Annahme stützt sich auf verschiedene Aspekte. Zum einen wurde bereits durch verschiedene Autoren beschrieben, dass die Messwerte des KLS in einem Zusammenhang mit dem Augeninnendruck stehen. Eine schwach positive bis moderate Korrelation zwischen dem Augeninnendruck und den Messwerten des KLS konnte bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (61-63). Zum anderen, dass die fistulierende Operation den natürlichen Abfluss des Kammerwassers verändert. So konnte Kotilar et al. zeigen, dass bei einem präoperativen IOD von 30 mmHg und einem postoperativen IOD von 10 mmHg noch 10 % des Kammerwassers nach TE über den natürlichen Abflussweg drainiert werden (95). Da der Augeninnendruck die Balance zwischen Kammerwasserproduktion und -abfluss darstellt, sollte hier eine Veränderung nach der Operation beobachtet werden. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit anhand einer signifikanten postoperativen Reduktion des Augeninnendrucks gezeigt werden siehe „*Abbildung 14: Boxplotdiagramm des IOD zu den Untersuchungszeitpunkten t1 bis t4*“ (Seite 40). Des Weiteren konnten vorangehende Studien darlegen, dass der intraokulare Druck einer zirkadianen Rhythmik folgt. Der IOD ist wie viele Prozesse im menschlichen Körper von inneren wie äußeren Faktoren abhängig. So wurde beispielsweise in einer Arbeit von Ikegami et al. beschrieben, dass der zirkadiane Rhythmus der Kammerwasserproduktion sowohl von sympathischen als auch von adrenocorticotropen Leitungsbahnen beeinflusst wird (23). Aufgrund der geschilderten Aspekte könnte angenommen werden, dass die Trabekulektomie einen Einfluss auf den Verlauf des Rhythmus der KLS-Messwerte hat. Diese Annahme gilt unter der Voraussetzung, dass der IOD einer zirkadianen Rhythmik folgt und mit den KLS-Messwerten korreliert sowie der Abfluss des Kammerwassers nach Trabekulektomie verändert wird. Eine Tatsache, die gegen diese Annahme spricht, ist, dass

drei Teilnehmer bereits vor der Operation einen irregulären Verlauf der Rhythmik zeigten. Dies konnte sowohl bei jeweils einem Teilnehmer mit POWG, einem mit NDG und einem weiteren mit PEXG beobachtet werden. Dies legt nahe, dass möglicherweise weitere Faktoren hierbei eine Rolle spielen. Eine Limitation dieser Studie ist, dass beispielsweise keine Informationen über die nächtliche Schlafposition vorliegen. Eine Arbeit von Beltran-Agullo et al. belegt, dass die KLS-Messwerte bei Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom durch die Körperposition während des Schlafes beeinflusst wird (96). Eine weitere Information könnte Aufschluss über die Ursache des beschriebenen Kurvenverlauf liefern. Ein intrinsischer Faktor, welcher einen Einfluss auf die KLS-Messwerte ausübt, ist der Blutdruck. Dieser Zusammenhang konnte in einer Arbeit von Karadag et al. beschrieben werden. Es konnte bei POWG und PEXG-Teilnehmern gezeigt werden, dass die KLS-Messwerte mit dem Blutdruck negativ korrelieren. Ein nächtlicher Blutdruckabfall geht mit einer Erhöhung der KLS-Messwerte einher (69). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir ein heterogenes Bild an Kurvenverläufen in dieser Studie beobachten konnten. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass verschiedene Aspekte für dieses Bild verantwortlich sein müssen. Zukünftige Untersuchungen könnten diese Aspekte durch eine homogene und ausgeglichene Studienpopulation und durch weitere Methoden wie die Langzeit-Blutdruckmessung, genauer beleuchten.

5.4 Keine signifikante Veränderungen der Fluktuation

Die Fluktuationen der Rohdaten der Messwerte des Kontaktlinsensensors wurden zur Tag- und Nachtzeit sowie über 24 Stunden miteinander verglichen. Der Vergleich der prä- zur postoperativen Untersuchung zeigte eine Reduktion der Fluktuation am Tage um 66,34 mV eq, in der Nacht um 15,23 mV eq und über den gesamten Zeitraum um 75,84 mV eq. Hierbei konnte keine statistisch signifikante Änderung weder am Tag noch in der Nacht sowie über 24 Stunden berechnet werden. Laut derzeitigem Kenntnisstand wurde bisher keine Untersuchungen vor und nach TE mithilfe des KLS durchgeführt. Im Kontrast zu der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse steht eine Untersuchung von Tojo et al. Hier wurde die Fluktuation der KLS-Messwerte von 24 an PEXG-erkrankte Patienten vor und nach einer Trabekulotomie beobachtet (8). Hierbei stellte sich heraus, dass sich keine signifikante Änderung der 24-Stunden- und der Tages-Fluktuation, aber eine signifikante Absenkung der nächtlichen Fluktuation einstellte. Dies ist vor allem deswegen interessant, weil eine Studie belegen konnte, dass an PEX-Glaukom erkrankte Patienten eine höhere Fluktuation als gesunde Personen aufweisen (30). Ebenfalls konnte durch Tojo et al. bei PEXG-erkrankten Patienten sowohl nach ab interno TE alleine als auch in Kombination mit Katarakt OP eine signifikante Senkung der nächtlichen Fluktuation der KLS-Messwerte nachgewiesen werden (73). Es scheint so zu sein, dass durch eine Operation die Fluktuation entscheidend gesenkt

werden kann. Durch die in unserer Studie untersuchte heterogene Studienpopulation und die geringe Stichprobengröße war eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Typen der Glaukomerkrankung konnte so nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien mit einer größeren homogenen Studienpopulation sollten durchgeführt werden, um diese Änderungen genauer zu beleuchten. Ein weiterer nicht unwesentlicher Aspekt ist, dass wir klinisch eine Reduktion der Fluktuation darstellen konnten, diese aber statistisch nicht signifikant war. Zukünftige Untersuchungen mit einer größeren Studienpopulation könnten diesen Umstand genauer beleuchten.

5.5 Deutliche Reduktion des Augeninnendrucks

Erfreulicherweise konnte bei allen Patienten eine signifikante Reduktion des intraokularen Drucks (IOD) im Vergleich von vor zu nach der Operation nachgewiesen werden. Der mittlere IOD sank bei unserer Studienpopulation von prä- zu postoperativ vor der Trageperiode um 50,68 % und nach der Trageperiode um 49,76%. Dies ist gut mit Ergebnissen anderer Studien in Einklang zu bringen. So kommt Klink et al. bei einer retrospektiven Untersuchung des IOD mittels Goldmann-Appplanationstonometrie und Perkins-Tonometer nach einer Trabekulektomie zu einem ähnlichen Ergebnis. In dieser Untersuchung wurde der IOD am Tag und in der Nacht bestimmt. Hier konnte dargelegt werden, dass sich der IOD am Tag um 40 % und in der Nacht um 32 % statistisch signifikant reduzierte (97). Bei einer anderen Untersuchung von zehn POWG Patienten nach Kanaloplastik zeigte sich ebenfalls eine Senkung des IOD drei Monate nach OP. Der IOD sank von einem präoperativ gemessenen Wert von $19,1 \pm 3,4$ mmHg auf einen IOD von $13,2 \pm 3,4$ mmHg ab (94). Eine Limitation der Methode ist, dass nach Sensorplatzierung keine zeitgleiche Messung des IOD mit dem Goldstandard möglich ist. Weitere Studien sind notwendig, um einen genaueren Zusammenhang darzustellen.

5.6 Keine Veränderung der zentralen Hornhautdicke

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied der zentralen Hornhautdicke (CCT = Central corneal thickness) vor und nach der Trageperiode zeigen. Dem gegenüber steht eine Studie von Tojo et al. mit 22 Probanden (11 gesunde und 11 an PEXG-erkrankte Teilnehmer). In der gesamten Studienpopulation konnte eine signifikante Zunahme der CCT nach Tragen des Kontaktlinsensensors beobachtet werden (30). Hubanova et al. untersuchte 20 gesunde Probanden mit Hilfe des Kontaktlinsensensors und betrachtete die Veränderungen der zentralen Hornhautdicke. Die Veränderungen wurden hier über Nacht im zwei Stunden-Takt bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass während des Tragens des Sensors die CCT in der Nacht um maximal $4,4 \pm 1,7$ % zunimmt. Hubanova konnte zudem feststellen, dass die

CCT nahezu ihren Ausgangswert nach Entfernen des Sensors erreicht hatte (98). Demgegenüber steht eine andere Studie von Tojo et al. aus dem Jahr 2017 in der die Fluktuationen vor und nach einer Trabekulektomie mittels Trabektom untersucht wurden. Hier konnte keine statistisch signifikante Veränderung vor und nach der Trageperiode beobachtet werden. Die Veränderungen waren sowohl vor als auch nach der Operation nicht von statistischer Signifikanz (8). Weitere Studien sind notwendig, um diesen Sachverhalt genauer zu beleuchten.

5.7 Die bestkorrigierte Sehschärfe und subjektive Refraktion

Wir konnten bei dem Vergleich der prä- und postoperativen Untersuchungszeitpunkte sowohl vor (t1 vs. t3) als auch nach (t2 vs. t4) der Trageperiode keinen statistisch signifikanten Unterschied des subjektiven logarithmierten Visus feststellen. Vor der Operation wurde eine statistisch signifikante Abnahme des logarithmierten Visus von 0,04 auf 0,26 nach der Trageperiode gefunden. Postoperativ konnte jedoch kein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von vor zu nach der Trageperiode gezeigt werden. Smedt et al. konnte ebenfalls eine Reduktion der bestkorrigierten Sehschärfe nach der Trageperiode bei Gesunden feststellen (1,07 vor und 0,85 nach Entfernen des Sensors.)(99). Bei dieser Studie war ein Erklärungsansatz, dass temporäre Hornhautdefekte für die Verschlechterung des Visus verantwortlich wären. Diese Ergebnisse sind mit dem präoperativen Einsatz des KLS vergleichbar. Postoperativ konnte in unserer Studie ein mittlerer bestkorrigierter Visus von 0,21 nach Entfernen des Sensors festgestellt werden. Die Änderung des Visus nach der postoperativen Trageperiode war ohne statistische Signifikanz. Bemerkenswert ist vor allem, dass der bestkorrigierte Visus auf der logarithmischen Skala postoperativ um einen Wert von 0,16 reduziert war. Der stärker reduzierte Visus ist möglicherweise auf die ausgeprägte postoperative Hornhautstippung zurückzuführen. Eine Zunahme von Hornhautdefekten kann in der Folge gut durch die postoperative Anwendung von 5-Fluorouracil-Injektionen (5-FU) erklärt werden. In einer Untersuchung von Reiter et al. wurde der Entwicklung von kornealen Epitheldefekten nach der Anwendung von 5-FU-Injektionen untersucht. Hierzu wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen sowie eine Kontrollgruppe unterteilt. Nach der Trabekulektomie erhielten die Studienteilnehmer entweder keine (Kontrollgruppe), eine normale (Gruppe A) oder eine hohe Dosierung (Gruppe B) von 5-FU-Injektionen. Hierbei ergab sich, dass bei Studienteilnehmern der Gruppe A seltener und bei Teilnehmern der Gruppe B häufiger korneale Epitheldefekte auftraten als in der Kontrollgruppe (100). In unserer Studienpopulation wurde neben der intraoperativen Anwendung von Mitomycin C, ebenfalls postoperativ 5-FU-Injektionen angewendet. Ergo kann die stärkere Hornhautstippung, bedingt durch die Anwendung von 5-FU-Injektionen, als möglicher Erklärungsansatz für die postoperative Visusreduktion

herangezogen werden. Die Entwicklung des Visus nach erfolgter Trabekulektomie wurde bereits in einer Studie von Düllli et al. untersucht. Hierbei wurden bei 91 Patienten gezeigt, dass sich die bestkorrigierte Sehschärfe um $0,15 \log\text{MAR}$ ($\pm 0,26$) 12 bis 24 Monate postoperativ reduziert hatte (101). Topouzis et al. kam in seiner Untersuchung von 21 Patienten, welche eine MMC-Trabekulektomie erhielten, zu einem anderen Ergebnis. Hier konnte keine statistisch signifikante Änderung der Sehschärfe auf der logarithmischen Skala drei Monate nach der Operation gezeigt werden. Bei dieser Studie lag der präoperative $\log\text{MAR}$ Visus bei $0,77 \pm 0,78$ und postoperativ bei $0,74 \pm 0,79$ (102). Hier zeigt sich ein Unterschied zu der durch uns untersuchten Studienpopulation. Die bereits stark reduzierte Sehkraft vor OP lässt sich durch die eingeschlossene Studienpopulation erklären. Durch Topouzis et al. wurden Patienten mit einer bereits fortgeschrittenen Glaukomerkrankung eingeschlossen. So konnte sowohl in dieser Studie als auch in einer Untersuchung durch O'Connell et al. dargestellt werden, dass eine Abnahme der Sehschärfe bei einer weit fortgeschrittenen Glaukomerkrankung nach einer Trabekulektomie sehr selten auftrat (103). Wagner F. et al untersuchte die Entwicklung des postoperativen IOD zwischen XEN45® Gelstent, Preserflo® MicroShunt und Trabekulektomie. Neben der Entwicklung des IOD wurde auch die best-korrigierte Sehschärfe präoperativ, eine Woche, sowie einen und sechs Monate postoperativ untersucht. Hier zeigte sich bei der Trabekulektomie-Gruppe eine Woche nach der Operation eine Reduktion der Sehschärfe von 0,22 auf 0,48 auf der logarithmischen Skala. Ein Monat nach der Operation stieg die Sehschärfe auf 0,45 und ein halbes Jahr danach auf 0,22 (104). Marando et al. untersuchte neben dem Erythem von Lid und Konjunktiva auch die bestkorrigierte Sehschärfe. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die Sehschärfe auf der logarithmischen Skala, während der Trageperiode und nach Entfernen des Sensors verschlechterte. Eine Stunde nach Entfernen des Sensors konnte eine leichte Verbesserung verzeichnet werden (105).

Die Auswertung der subjektiven Refraktion ergab keine klinischen relevanten und statistischen Unterschiede vor und nach der Trageperiode des KLS. Vor der Operation konnte eine geringe Zunahme der durchschnittlichen Myopie (- 0,86 vs. - 1,31) und nach der Operation eine Abnahme der Myopie (- 0,72 vs. - 0,25) festgestellt werden. Marando et al konnte bei 20 afroamerikanischen Patienten mit POWG zeigen, dass diese nach der Trageperiode eine Myopie aufwiesen. Gleichzeitig zeigten 17 von 20 Patienten nach Entfernen des Sensors eine Benetzungsstörung des untersuchten Auges. Dies führte zu der Annahme, dass eine Benetzungsstörung durch die KLS eine Verschlechterung der Refraktion zur Folge hat (105). Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Tragen der KLS einen Einfluss auf die Refraktion hat. Die Arbeit von Marando ist nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Dies ist zum Einen darin begründet, dass Marando

et al. eine homogene Studienpopulation und zum Anderen nicht-operierte an POWG-erkrankte Augen untersucht hat. In unserer Arbeit scheint die erfolgte Trabekulektomie eine Abnahme der Myopie nach Tragen des Sensors zu verursachen. Der Unterschied der Refraktion vor und nach Entfernen des Sensors war jedoch von keiner statistischen Signifikanz. Weitere Untersuchungen sind nötig, um auszuarbeiten, welche Effekte eine erfolgte Trabekulektomie und das anschließende Tragen eines KLS auf die Refraktion haben.

5.8 Die klinische Untersuchung des Auges an der Spaltlampe

Nach der prä- und postoperativen Trageperiode wurde am häufigsten eine Veränderung des konjunktivalen Reizzustandes beobachtet. Bereits vor Einsetzen des Sensors konnte prä- wie postoperativ ein konjunktivales Erythem beobachtet werden. Nach der Operation nahm das Erythem stärker zu als vor der Operation. Am häufigsten wurde präoperativ ein moderates und postoperativ ein starkes Erythem festgestellt. Nach beiden Trageperioden beurteilten wir zudem die Hornhautstippung. Sowohl nach der prä- als auch nach der postoperativen Trageperiode konnte bei allen Teilnehmern eine Hornhautstippung gefunden werden. Einige Autoren untersuchten ebenfalls bereits den klinischen Zustand des Auges vor und nach dem Tragen des KLS. Smedt et al. konnte in einer Studie an Gesunden bei 9 Studienteilnehmern (90 %) geringe und bei einem Teilnehmer (10 %) eine generalisierte Hornhautstippung beobachten. Außerdem konnte bei dieser Untersuchung in 80 % der Fälle eine Fluorescein-positive Impression der limbalen Konjunktiva gezeigt werden (99). Dieser Befund konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. Auch Mansouri et. al konnte feststellen, dass bei 32 Studienteilnehmern (80 %) eine konjunktivale Hyperämie nach der Trageperiode auftrat. Bei 30 Teilnehmern handelte es sich um einen milden und bei zwei Studienteilnehmern um einen schweren Befund. Ein Großteil der Betroffenen war nur kurze Zeit von der Hyperämie betroffen. Lediglich bei einem Patienten hielt der Befund für drei Tage an (64). Ähnliches konnte durch Rekas et al. beobachten werden. Nach Entfernung des Kontaktlinsensensors traten bei vier von zehn Teilnehmern eine konjunktivale Hyperämie und punktuelle Epitheldefekte auf. Bei dieser Studienpopulation verschwanden die beobachteten Effekte innerhalb eines Tages (94). Marando et al. konnte in der Untersuchung von 20 Teilnehmern afrikanischer Herkunft mit POWG zeigen, dass der Kontaktlinsensensor gut toleriert wird. Dies konnte dargestellt werden, indem das Lid und die Bindehaut zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Trageperiode beurteilt wurde. Hier konnte beobachtet werden, dass sich während der Trageperiode das Lid und das konjunktivale Erythem verschlechterte. Nach der Trageperiode konnte eine Reduktion des Erythems 10 Minuten und eine Stunde nach Entfernen des Sensors festgestellt werden. An dieser Stelle postulierte Marando, dass die Verschlechterung von Lid und konjunktivalem

Erythem einer potenziellen Hypoxämie oder Irritation während der Tragezeit geschuldet sein könnte (105). Im engeren Sinne sind die bisherigen Studienergebnisse nur mit der präoperativen Trageperiode vergleichbar. Bisher liegen keine Daten für den Einsatz des KLS nach einer TE vor. Eine Limitation unserer Studie ist die fehlende Nachbeobachtung zu definierten Zeitpunkten nach Sensorentfernung. Um den Verlauf des klinischen Zustandes des Auges nach der Trageperiode besser zu beurteilen, sollten zukünftige Arbeiten eine verlängerte Nachbeobachtungszeit miteinschließen.

5.9 Die Beurteilung des Sickerkissens vor und nach der Trageperiode

Die Beurteilung des Sickerkissens erfolgte nach der Würzburger Sickerkissenklassifizierung nach Grehn (89). Hierbei werden die vier Parameter Vaskularisierung, Korkenziehergefäße, Abkapselung und Mikrozysten beurteilt. Die ersten drei Parameter werden als negativ gewertet, da diese mit einer ungünstigen Sickerkissenentwicklung assoziiert sind. Die Entwicklung oder Präsenz von Mikrozysten wird jedoch als prognostisch günstig gewertet (106). Bei der vorliegenden Untersuchung konnte vor der Trageperiode bei den Studienteilnehmern keine Vaskularisierung (22,2 %) oder eine Vaskularisierung ähnlich zur Konjunktiva (77,8 %) gefunden werden. Nach der Operation entwickelten drei der Studienteilnehmer eine vermehrte Vaskularisierung, während bei einem Weiteren ein Rückgang der Vaskularisierung beobachtet werden konnte. In 70 % der Fälle wurden vor der Trageperiode keine Korkenziehergefäße gefunden. Nach Entfernen des Sensors entwickelten zwei Teilnehmer Korkenziehergefäße des gesamten Sickerkissens. Interessanterweise konnte hinsichtlich der Abkapselung eine Verbesserung nach der Trageperiode beschrieben werden. Ein Teilnehmer zeigte vor der Trageperiode eine Abkapselung in einem Drittel des Sickerkissens. Nach der Sensorentfernung konnte bei keinem Teilnehmer mehr eine Abkapselung festgestellt werden. Bei 33 % der Teilnehmer fanden sich vor und nach Sensorplatzierung Mikrozysten über dem gesamten Sickerkissen. Bemerkenswert ist vor allem, dass nach Entfernen des Sensors bei jedem Teilnehmer Mikrozysten festgestellt werden konnte. Durch Caglar konnte bereits beschrieben werden, dass fehlende Vaskularisierung und Korkenziehergefäße sowie vorhandene Mikrozysten mit einer guten Sickerkissenfunktion in Verbindung zu bringen sind (107). Im Kontrast zu dem Untersuchungszeitraum unserer Studie wurden hier Teilnehmer eingeschlossen, bei denen die Trabekulektomie zwischen drei Monaten und 30 Jahren zurücklag. Eine Untersuchung des Sickerkissens nach einer Trageperiode mit dem KLS konnte erstmals in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Eine geringe Zunahme der Vaskularisierung, eine Abnahme der Korkenziehergefäße sowie der Abkapselung und die vermehrte Präsenz von Mikrozysten führte zu der Annahme, dass eine 24-Stunden-Messung nach TE mit Hilfe des KLS möglich ist. Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Entwicklung der

Sickerkissenfunktion auf längere Sicht nicht beurteilt wurde. Ein interessanter Aspekt wäre, ob eine Messung mit dem Kontaktlinsensensor nach einer Trabekulektomie einen Einfluss auf die langfristige Sickerkissenfunktion hat.

5.10 Sicherheit und Verträglichkeit

Erstmals konnte in dieser Studie neben der Sicherheit und Verträglichkeit auch die Durchführbarkeit einer Messung mit Hilfe des Kontaktlinsensensors gezeigt werden. Trotz der Tatsache, dass sich der Sensor rigider verhält als gewöhnliche Kontaktlinsen wurde in allen Fällen der Sensor erfolgreich eingesetzt und wieder entfernt. War es nicht möglich den Sensor durch den bereitgestellten Sauger zu entfernen, so konnte in allen Fällen unter Zuhilfenahme einer Pinzette eine Entnahme des Sensors durchgeführt werden. Hierzu führten wir die Pinzette vorsichtig zwischen den Rand des Sensors und der angrenzenden Bindehaut. Hierdurch konnten die Adhäsionskräfte des Sensors aufgehoben und diesen entfernt werden. Eine Gefahr könnte darin bestehen, dass nach der postoperativen Trageperiode durch Entfernen des Sensors eine Hypotonie, eine Aderhautamotio oder eine gestörte Filterkissenfunktion herbeigeführt wird. Erfreulicherweise konnten wir bei keinem der Studienteilnehmer derartiges beobachten. Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass eine Durchführbarkeit im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit nach erfolgter TE möglich ist.

6 Zusammenfassung

Ein individuell erhöhter Augeninnendruck stellt den behandelbaren Hauptrisikofaktor für die Progression einer Glaukomerkrankung dar. Um das Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern, kommen neben medikamentösen auch chirurgische Therapieoptionen in Betracht. Ziel ist hierbei, eine optimale Senkung des intraokularen Drucks (IOD) zu erreichen, um so eine Progression des Glaukoms zu verhindern. Neben Messungen des IOD im ambulanten Setting, können stationäre Tagestensioprofile mit Hilfe nicht-kontinuierlicher Tonometrie Aufschluss über tageszeitliche Fluktuationen liefern. Hierbei besteht jedoch das Risiko von Datenverlusten. Eine Methode, um diesen Datenverlust zu minimieren ist der Einsatz von kontinuierlichen Messverfahren. Erstmals wurde in dieser Arbeit eine 24-Stunden-Messung mit Hilfe eines Kontaktlinsensensors (KLS) vor und nach einer Trabekulektomie (TE) durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es, die Änderungen der Amplitude als primären Endpunkt sowie als sekundären Endpunkt die Änderungen des geschätzten Mittelwertes des Rhythmus (MESOR), der tageszeitlichen Fluktuation und der zirkadianen Rhythmik der KLS-Messwerte vor und nach einer TE zu untersuchen. Es konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Amplitude, aber eine statistisch signifikante Abnahme des MESOR nach TE dargestellt werden. Während des Tages, während der Nacht und über 24 Stunden konnten keine statistisch signifikanten Änderungen der Fluktuation der KLS-Messwerte gezeigt werden, wenngleich sich für alle Zeitpunkte eine klinische Absenkung verzeichnen ließ. Eine zirkadianen Rhythmik mit einer Periodik von 24 Stunden blieb bei allen Teilnehmern vor und nach der Intervention erhalten. Bei fünf Teilnehmern konnten wir postoperativ einen atypischen doppelgipfligen Verlauf in den späten Abend- bis frühen Morgenstunden beobachten. Zudem wurden die Änderung des Augeninnendrucks prä- und postoperativ sowie vor und nach der Trageperiode miteinander verglichen. Erfreulicherweise reduzierte sich der IOD bei allen Studienteilnehmern nach der TE um durchschnittlich 50,68 % (prä- vs. postoperativ/ vor der Trageperiode) bzw. 49,76 % (prä- vs. postoperativ/ nach der Trageperiode). Als sekundäre Endpunkte konnte die Verträglichkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit anhand des klinischen Zustandes der Lid-, Konjunktiva- und Hornhautoberfläche sowie anhand der Sickerkissenfunktion evaluiert werden. Die Messung mit Hilfe des Kontaktlinsensensors erwies sich als sicher und verträglich. Vor und nach der postoperativen Trageperiode konnten keine klinisch relevanten Änderungen der Sickerkissenfunktion beschrieben werden. Aus diesem Grund kamen wir zu dem Ergebnis, dass eine Durchführbarkeit einer 24-Stunden-Messung mit Hilfe des Kontaktlinsensensors nach TE gegeben ist. Mit diesen neu gewonnenen Erkenntnissen sollten weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen erfolgen. Ein anderer interessanter Aspekt wäre die Darstellung des Zusammenhangs zwischen einer 24-Stunden-Blutdruckmessung und der KLS-Messwerte vor und nach TE.

7 Literaturverzeichnis

1. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing_. Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing; 2023.
2. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, Scholl HP. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1061-7. doi: 10.1136/bjo.2010.194712.
3. Wolfram C, Pfeiffer N. [Glaucoma diseases in Rhineland-Palatine 2010. Epidemiology and utilization of healthcare]. *Ophthalmologe*. 2012;109(3):271-6. doi: 10.1007/s00347-011-2521-8.
4. Pfeiffer N. Glaukom und okuläre Hypertension: Grundlagen - Diagnostik - Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
5. Matlach J, Bender S, König J, Binder H, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin Ophthalmol*. 2018;13:9-16. doi: 10.2147/OPHTH.S186526.
6. Gillmann K, Weinreb RN, Mansouri K. The effect of daily life activities on intraocular pressure related variations in open-angle glaucoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):6598. doi: 10.1038/s41598-021-85980-2.
7. Esen F, Eraslan M, Cerman E, Celiker H, Kazokoglu H. Diurnal Spikes of Intraocular Pressure in Uveitic Glaucoma: A 24-hour Intraocular Pressure Monitoring Study. *Semin Ophthalmol*. 2020;35(4):246-51. doi: 10.1080/08820538.2020.1809683.
8. Tojo N, Hayashi A. Can a contact lens sensor predict the success of trabectome surgery? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020. doi: 10.1007/s00417-019-04576-9.
9. Pajic B, Resan M, Pajic-Eggspuehler B, Massa H, Cvejic Z. Triggerfish Recording of IOP Patterns in Combined HFDS Minimally Invasive Glaucoma and Cataract Surgery: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3472. PMC8396965.
10. Wolfram C, Schuster AK. Glaukomversorgung in Deutschland – Ergebnisse einer Mitglieder-Umfrage von DOG und BVA: Teil 2: Therapie. *Die Ophthalmologie*. 2022;119(11):1140-8. doi: 10.1007/s00347-022-01667-7.
11. O'Brart DP, Rowlands E, Islam N, Noury AM. A randomised, prospective study comparing trabeculectomy augmented with antimetabolites with a viscocanalostomy technique for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):748-54. doi: 10.1136/bjo.86.7.748.
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2022.
13. Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie : Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Heidelberg: Springer; 2007.
14. Pick TP, Howden R, Gray H, F. R. S. Gray's Anatomy: The Classic Collector's Edition. New York: Bounty Books, a division of Crown Publishers Inc.; 1977.
15. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(13):3145-66. PMID 1748546.
16. Horio B, Sears M, Mead A, Matsui H, Bausher L. Regulation and bioelectrical effects of cyclic adenosine monophosphate production in the ciliary epithelial bilayer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(4):607-12. PMID 8595960.
17. Grüb M, Mielke J. Aqueous humor dynamics. *Ophthalmologe*. 2004;101(4):357-65. doi: 10.1007/s00347-003-0939-3.
18. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
19. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3460-6. PMID: 11006239.
20. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-49. doi: 10.1001/archophth.1981.03930010635009.

21. Dias MS, Luo X, Ribas VT, Petrs-Silva H, Koch JC. The Role of Axonal Transport in Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7). doi: 10.3390/ijms23073935.
22. Roy Chowdhury U, Fautsch MP. Intracranial Pressure and Its Relationship to Glaucoma: Current Understanding and Future Directions. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4(3):71-80. PMID: PMC4921207.
23. Ikegami K, Shigeyoshi Y, Masubuchi S. Circadian Regulation of IOP Rhythm by Dual Pathways of Glucocorticoids and the Sympathetic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):26-. doi: 10.1167/iovs.61.3.26.
24. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975;79(4):557-66. doi: 10.1016/0002-9394(75)90792-8.
25. Nau CB, Malihi M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian variation of aqueous humor dynamics in older healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7623-9. doi: 10.1167/iovs.12-12690.
26. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(13):2707-12. PMID: 9856781.
27. Dunbar GE, Shen BY, Aref AA. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor: efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:875-82. doi: 10.2147/OPHTH.S109708.
28. Lorenz K. Kontinuierliches Monitoring des Augeninnendruckes - funktionelle Aspekte einer drucksensitiven Kontaktlinse. Mainz: Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2014.
29. Kim YW, Kim JS, Lee SY, Ha A, Lee J, Park YJ, et al. Twenty-four-Hour Intraocular Pressure-Related Patterns from Contact Lens Sensors in Normal-Tension Glaucoma and Healthy Eyes: The Exploring Nyctohemeral Intraocular pressure related pattern for Glaucoma Management (ENIGMA) Study. *Ophthalmology.* 2020;127(11):1487-97. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.05.010.
30. Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the Intraocular Pressure in Pseudoexfoliation Syndrome and Normal Eyes Measured by a Contact Lens Sensor. *J Glaucoma.* 2016;25(5):e463-8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000292.
31. Chen X, Wu X, Lin X, Wang J, Xu W. Outcome, influence factor and development of CLS measurement in continuous IOP monitoring: A narrative review. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2021;44(4):101376. doi: 10.1016/j.clae.2020.10.006.
32. Bowe A, Grünig M, Schubert J, Demir M, Hoffmann V, Kütting F, et al. Circadian Variation in Arterial Blood Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(9):1077-82. doi: 10.1093/ajh/hpv016.
33. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
34. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):86-93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223.
35. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317(5843):1397-400. doi: 10.1126/science.1146554.
36. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk Factors Associated with the Incidence of Open-Angle Glaucoma: The Visual Impairment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):3783-9. doi: 10.1167/iovs.03-0077.
37. Lee MS, Kuo LL, Tan EC, Lee OK. Is normal-tension glaucoma a risk factor for stroke?-A 10-year follow-up study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179307. doi: 10.1371/journal.pone.0179307.
38. Mallick J, Devi L, Malik PK, Mallick J. Update on Normal Tension Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(2):204-8. doi: 10.4103/2008-322x.183914.

39. Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol*. 2019;39(7):1651-62. doi: 10.1007/s10792-018-0938-7.
40. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
41. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
42. Pohl H, Tarnutzer AA. Acute Angle-Closure Glaucoma. *N Engl J Med*. 2018;378(10):e14. doi: 10.1056/NEJMicm1712742.
43. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-77. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61423-7.
44. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225-34. doi: 10.3238/arztebl.2020.0225.
45. Wozniak K, Köller AU, Spörl E, Böhm AG, Pillunat LE. [Intraocular pressure measurement during the day and night for glaucoma patients and normal controls using Goldmann and Perkins applanation tonometry]. *Ophthalmologe*. 2006;103(12):1027-31. doi: 10.1007/s00347-006-1407-7.
46. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:605-10. doi: 10.2147/opth.S53544.
47. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325-32. doi: 10.1001/archopht.1995.01100030081025.
48. Unterlauff JD. [Gonioscopy - How, Why, What for?]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(8):996-1002. doi: 10.1055/s-0042-120280.
49. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica*. 1957;134(4):221-42. doi: 10.1159/000303213.
50. Stevens S, Gilbert C, Astbury N. How to measure intraocular pressure: applanation tonometry. *Community Eye Health*. 2007;20(64):74-5. PMC 2206330.
51. Wallace J, Lovell HG. Perkins hand-held applanation tonometer. A clinical evaluation. *Br J Ophthalmol*. 1968;52(7):568-72. doi: 10.1136/bjo.52.7.568.
52. Tonnu PA, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):847-50. doi: 10.1136/bjo.2004.056614.
53. Deuter CME, Schlote T, Hahn GA, Bende T, Derse M. Messung des Augeninnendrucks mit dem Tono-Pen im Vergleich zum Applanationstonometer nach Goldmann - eine klinische Studie an 100 Augen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2002;219 (3):138 - 42. doi: 10.1055/s-2002-26718.
54. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol*. 1996;93(3):265-76. doi: 10.1007/bf02569066.
55. Nakakura S. Icare® rebound tonometers: review of their characteristics and ease of use. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1245-53. doi: 10.2147/opth.S163092.
56. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005;14(5):344-50. doi: 10.1097/01.ijg.0000176936.16015.4e.
57. Ku JY, Danesh-Meyer HV, Craig JP, Gamble GD, McGhee CN. Comparison of intraocular pressure measured by Pascal dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry. *Eye (Lond)*. 2006;20(2):191-8. doi: 10.1038/sj.eye.6701849.
58. Morrison JC, Pollack IP. *Glaucoma: Science and practice*. New York Thieme Medical Publishing; 2003
59. Marchini G, Babighian S, Specchia L, Perfetti S. Evaluation of the new Ocuton S tonometer. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):167-71. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800209.x.

60. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(4):433-7. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01404.x.
61. Vitish-Sharma P, Acheson A, Stead R, Sharp J, Abbas A, Hovan M, et al. Can the SENSIMED Triggerfish® lens data be used as an accurate measure of intraocular pressure? *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2017;96. doi: 10.1111/aos.13456.
62. Lorenz K, Goedkoop R, Keilani M, Berssenbruegge N, Korb C, Wasielica-Poslednik J, et al. Intraocular pressure measured by tonometry and a contact lens sensor in patients with open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(15):5641-.
63. Korb CA, Goedkoop R, Pfeiffer N, Lorenz K. Relationship of intraocular pressure related patterns as determined by repeated applanation tonometry and a contact lens sensor in patients with open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(13):122-.
64. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A, Weinreb RN. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(12):1534-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1350.
65. Tojo N, Abe S, Ishida M, Yagou T, Hayashi A. The Fluctuation of Intraocular Pressure Measured by a Contact Lens Sensor in Normal-Tension Glaucoma Patients and Nonglaucoma Subjects. *J Glaucoma.* 2017;26(3):195-200. doi: 10.1097/ijg.0000000000000517.
66. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, Fasanella V, Motolese I, Pedrotti E, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(1):e14-21. doi: 10.1111/aos.12408.
67. De Moraes CG, Mansouri K, Liebmann JM, Ritch R, Triggerfish C. Association Between 24-Hour Intraocular Pressure Monitored With Contact Lens Sensor and Visual Field Progression in Older Adults With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(7):779-85. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1746.
68. Tan S, Yu M, Baig N, Chan PP, Tang FY, Tham CC. Circadian Intraocular Pressure Fluctuation and Disease Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4994-5005. doi: 10.1167/iovs.15-17245.
69. Karadag R, Koyun E, Ozsoy I, Caliskan M. Evaluation of the 24-hour intraocular pressure and systemic blood pressure at the same time. *J Fr Ophtalmol.* 2019;42(7):739-45. doi: 10.1016/j.jfo.2019.03.007.
70. Tojo N, Oka M, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2014;23(8):e138-43. doi: 10.1097/IJG.0000000000000026.
71. Aptel F, Canaud P, Tamisier R, Pepin JL, Mottet B, Hubanova R, et al. Relationship Between Nocturnal Intraocular Pressure Variations and Sleep Macrostructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6899-905. doi: 10.1167/iovs.15-17456.
72. Cutolo CA, De Moraes CG, Liebmann JM, Mansouri K, Traverso CE, Ritch R, et al. The Effect of Therapeutic IOP-lowering Interventions on the 24-hour Ocular Dimensional Profile Recorded With a Sensing Contact Lens. *J Glaucoma.* 2019;28(3):252-7. doi: 10.1097/IJG.0000000000001185.
73. Tojo N, Abe S, Miyakoshi M, Hayashi A. Comparison of intraocular pressure fluctuations before and after ab interno trabeculectomy in pseudoexfoliation glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1667-75. doi: 10.2147/OPTH.S143061.
74. Reitsamer HA, Posey M, Kiel JW. Effects of a topical alpha2 adrenergic agonist on ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. *Exp Eye Res.* 2006;82(3):405-15. doi: 10.1016/j.exer.2005.07.015.
75. Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res.* 1978;27(2):135-42. doi: 10.1016/0014-4835(78)90083-0.

76. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol.* 2015;5(1):439-73. doi: 10.1002/cphy.c140014.
77. Coakes RL, Brubaker RF. The Mechanism of Timolol in Lowering Intraocular Pressure: In the Normal Eye. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(11):2045-8. doi: 10.1001/archophth.1978.03910060433007.
78. Hoyng PF, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma: a review. *Drugs.* 2000;59(3):411-34. doi:10.2165/00003495-200059030-00003.
79. Pape H-C, Silbernagl S, Kurtz A. *Physiologie.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2018.
80. Honda N, Miyai T, Nejima R, Miyata K, Mimura T, Usui T, et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(4):466-71. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.40.
81. Abramovitz M, Metters KM. Chapter 22 - Prostanoid Receptors. In: Bristol JA, editor. *Annu Rep Med Chem.* 33: Academic Press; 1998. p. 223-32.
82. Alvarado JA, Iguchi R, Martinez J, Trivedi S, Shifera AS. Similar effects of selective laser trabeculoplasty and prostaglandin analogs on the permeability of cultured Schlemm canal cells. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(2):254-64. doi: 10.1016/j.ajo.2010.03.012.
83. Garg A, Gazzard G. Selective laser trabeculoplasty: past, present, and future. *Eye (Lond).* 2018;32(5):863-76. doi: 10.1038/eye.2017.273.
84. Kagan DB, Gorfinkel NS, Hutnik CM. Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2014;42(7):675-81. doi: 10.1111/ceo.12281.
85. Roy FH. *Surgical Techniques - Trabeculectomy Master Techniques in Ophthalmic Surgery.* 2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2015. p. 522 - 33.
86. Schuster AK, Uhrig M, Pfeiffer N, Hoffmann EM. [How can one learn to perform a trabeculectomy? : The Mainz treatment scheme]. *Ophthalmologie.* 2022;119(10):1006-16. doi: 10.1007/s00347-022-01707-2.
87. Roy S, Mermoud A. Deep Sclerectomy. *Dev Ophthalmol.* 2017;59:36-42. doi: 10.1159/000458484.
88. Tamm ER. 70 - The Trabecular Meshwork Outflow Pathways: Surgical Aspects. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, editors. *Glaucoma (Second Edition):* W.B. Saunders; 2015. p. 695-8.
89. Grehn Franz, Klink Thomas. Nachsorge nach Glaukomoperationen. *Z prakt Augenheilkd.* 2009;30:235 - 43.
90. Shaarawy TM, Sherwood M.B., Grehn F. . Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials Den Haag/ Amsterdam: Kugler Publications; 2008.
91. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus.* 2020;12(11):e11686. doi: 10.7759/cureus.11686.
92. Quittkat HL, Düsing R, Holtmann FJ, Buhlmann U, Svaldi J, Vocks S. Perceived Impact of Covid-19 Across Different Mental Disorders: A Study on Disorder-Specific Symptoms, Psychosocial Stress and Behavior. *Front Psychol.* 2020;11:586246. doi: 10.3389/fpsyg.2020.586246.
93. Refinetti R, Lissen GC, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res.* 2007;38(4):275-325. doi: 10.1080/09291010600903692.
94. Rekas M, Danielewska ME, Byszewska A, Petz K, Wierzbowska J, Wierzbowski R, et al. Assessing Efficacy of Canaloplasty Using Continuous 24-Hour Monitoring of Ocular Dimensional Changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(6):2533-42. doi: 10.1167/iovs.16-19185.
95. Kotliar KE, Kozlova TV, Lanzl IM. Postoperative aqueous outflow in the human eye after glaucoma filtration surgery: biofluidmechanical considerations. *Biomed Tech (Berl).* 2009;54(1):14-22. doi: 10.1515/bmt.2009.003.
96. Beltran-Agulló L, Buys YM, Jahan F, Shapiro CM, Flanagan JG, Cheng J, et al. Twenty-four hour intraocular pressure monitoring with the SENSIMED Triggerfish contact lens: effect of body posture during sleep. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(10):1323-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308710.

97. Klink T, Praetorius S, Leippi S, Klink J, Grehn FJ. Diurnal and nocturnal intraocular pressure fluctuations after trabeculectomy. *Ophthalmologica*. 2012;227(3):160-5. doi: 10.1159/000333099.
98. Hubanova R, Aptel F, Chiquet C, Mottet B, Romanet JP. Effect of overnight wear of the Triggerfish® sensor on corneal thickness measured by Visante® anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):e119-23. doi: 10.1111/aos.12241.
99. De Smedt S, Mermoud A, Schnyder C. 24-hour intraocular pressure fluctuation monitoring using an ocular telemetry Sensor: tolerability and functionality in healthy subjects. *J Glaucoma*. 2012;21(8):539-44. doi: 10.1097/IJG.0b013e31821dac43.
100. Reiter C, Wimmer S, Schultheiss A, Klink T, Grehn F, Geerling G. [Corneal epitheliopathy following trabeculectomy with postoperative adjunctive 5-fluorouracil]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(11):887-91. doi: 10.1055/s-0029-1245456.
101. Düllli L, Winkler N, Töteberg-Harms M, Funk J, Schweier C. Visusentwicklung nach Trabekulektomie – eine retrospektive Studie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015; 232(4):399-404. doi: 10.1055/s-0035-1545813.
102. Topouzis F, Tranos P, Koskosas A, Pappas T, Anastasopoulos E, Dimitrakos S, et al. Risk of sudden visual loss following filtration surgery in end-stage glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):661-6. doi: 10.1016/j.ajo.2005.04.016.
103. O'Connell EJ, Karseras AG. Intraocular surgery in advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(2):124-31. doi: 10.1136/bjo.60.2.124.
104. Wagner FM, Schuster AK, Munder A, Muehl M, Chronopoulos P, Pfeiffer N, et al. Comparison of subconjunctival microinvasive glaucoma surgery and trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2021. doi: 10.1111/aos.15042.
105. Marando CM, Mansouri K, Kahook MY, Seibold LK. Tolerability and Functionality of a Wireless 24-Hour Ocular Telemetry Sensor in African American Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2019;28(2):119-24. doi: 10.1097/IJG.0000000000001141.
106. Picht G, Grehn F. [Development of the filtering bleb after trabeculectomy. Classification, histopathology, wound healing process]. *Ophthalmologe*. 1998;95(5):W380-7. doi: 10.1007/s003470050285.
107. Caglar C, Karpuzoglu N, Batur M, Yasar T. In Vivo Confocal Microscopy and Biomicroscopy of Filtering Blebs After Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2016;25(4). doi: 10.1097/IJG.0000000000000377.