

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Busse-

Endotamponade mit schwerem Silikon (Oxane[®] HD) bei komplizierten
Netzhautablösungen: Klinischer Verlauf und histologischer Befund
exzidierter Rezidivmembranen.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Stupp, Natascha

aus Düren

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr.med. Busse

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerding

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Busse-
Referent: Univ.-Prof. Dr.med. Busse
Koreferent: Prof. Dr. med. Gerding

ZUSAMMENFASSUNG

Endotamponade mit schwerem Silikon (Oxane[®] HD) bei komplizierten Netzhautablösungen:
Klinischer Verlauf und histologischer Befund exzidiertter Rezidivmembranen.

Stupp Natascha

Ziel dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie war es, funktionelle und anatomische Effizienz und Komplikationsspektrum nach Anwendung von Oxane[®] HD bei Patienten mit komplizierten vitreoretinalen Eingriffen zu erheben.

Oxane[®]HD wurde zwischen 01.07.2003 und 28.02.2004 bei insgesamt 24 Patienten (24 Augen, w=11, m=13, Median:60.5 Lj., Spanne:40-84) mit erwünschtem Tamponadeeffekt der unteren Netzhautquadranten eingesetzt (14 Augen: vorangegangener Plomben- /Glaskörperchirurgie, phak n=9, pseudophak n=15). Grunderkrankungen: 18 PVR, davon 2 posttraumatisch, 4 PDVR, 2 Makulaforamen im Staphylom bei hoher Myopie. Der Nachbeobachtungszeitraum (NBZ) betrug 12 Monate (Spanne:52-416 Tage[d]).

Bei 20 der 24 Augen (83%) konnte primär eine vollständige Netzhautanlage erreicht werden. Bei 9 Augen entwickelte sich im NBZ eine zumeist proliferationsbedingte Reablatio. Bei 3 Augen bestand eine unvollständige Endotamponade, die in einer Nachoperation behoben wurde. Bei 13 von 20 nachoperierten Augen (Reoperation oder Silikonablassung) zeigte sich ein ausgedehntes flächig membranöses Interface zwischen Endotamponade und Retina; in 6 Fällen waren die Membranen vaskularisiert. Bei 20 Augen wurde Oxane[®]HD im NBZ entfernt (MW 117d, Spanne 40-264d, Median 107d); bei 8 dieser Augen wurde Oxane[®]HD durch Oxane[®]5700 ersetzt. Situation zum Ende des NBZ: 11/17 vollständige NH-Anlage, 6/17 partielle Ablatio, 0 vollständige Ablatio. Weitere Komplikationen: mittelstark ausgeprägte Dispersion 5/20, transiente Hypertension (≥ 25 mmHg) 3/20, permanente Hypertension 0, transiente Hypotonie 3/20, permanente Hypotonie 0; ausgeprägte Adhäsion von Oxane[®]HD an der Linse/Pseudophakos bei Entfernung 6/20.

Die Anwendung von Oxane[®]HD erwies sich hinsichtlich der folgenden Sekundäreffekte als günstig: Dispersion, Hypertonie und Hypotonie. Auffällig war eine hohe Rate sekundärer Netzhautablösungen sowie die Ausbildung teilweise grossflächiger vaskularisierter Sekundärproliferationen zwischen Endotamponade und Retina.

Histologische und immunhistochemische Färbungen der Membranen ergaben neben zellarmen kollagenem Bindegewebe hauptsächlich Gliazellen, Lymphozyten und Endothelbestandteile als Nachweis einer Angiogenese. Aufgrund der Ergebnisanalyse ist festzustellen: Oxane[®]HD erfüllt nicht die Funktion einer schweren Endotamponade der Netzhaut. Die Verwendung hat ausgeprägte Sekundärproliferationen zur Folge. Die weitere Verwendung von Oxane[®]HD sollte daher kritisch erwogen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2006

Inhaltsverzeichnis

1 Fragestellung	1
2 Einleitung	2
2.1 Amotio retinae	2
2.1.1 Therapie	2
2.1.2 Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)	2
2.2 Vitrektomie	4
2.2.1 Geschichte der Vitrektomie	4
2.2.2 Geschichte der Verwendung von Silikon	5
2.2.3 Chemische und physikalische Eigenschaften der Silikone	6
2.2.4 Anwendung	8
2.2.5 Wirkungsweise	8
2.2.6 Komplikationen	9
2.2.7 Entwicklungsgeschichte schwerer Silikone	12
2.2.8 Perfluorocarbone	13
2.2.9 Teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten	14
2.2.10 „Doppelfüllung“ aus teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten und Silikon	14
2.2.11 Gemische aus teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten und Silikon	15
2.2.12 Ausblick in die Zukunft	16
3 Patienten und Methoden	18
3.1 Studiendesign	18
3.2 Patienten	18
3.3 Kriterien	19
3.4 Oxane®HD	19
3.5 Operationsmethode	20
3.6 Nachbeobachtungszeitraum	20
3.7 Klinische Untersuchung	21
3.8 Beurteilung des Fundus	21
3.9 Membrangewinnung, histologische sowie immunhistochemische Färbung und Analyse	21
3.10 Auswertung und Statistik	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Demographische Daten	24
4.1.1 Alter und Geschlecht	24

4.1.2	Beobachtungszeitraum und Kontrollen	24
4.1.3	Ophthalmologische Vorerkrankungen	25
4.1.4	Symptombdauer	27
4.1.5	Voroperationen	27
4.1.6	Linsenstatus	29
4.1.7	Präoperativer Netzhautbefund / Pathogenese	31
4.1.8	Verweildauer der Endotamponade	31
4.2	Anatomische und funktionelle Ergebnisse	32
4.2.1	Visus	32
4.2.2	Tensio	34
4.2.3	Netzhautanlage	42
4.2.4	Reintervention	48
4.2.5	Re-Ablatorate	51
4.3	Komplikationen	53
4.3.1	Emulsifikation	53
4.3.2	Membranbildung	55
4.3.3	Neovaskularisation	55
4.3.4	Immunhistochemie	57
4.3.5	Inflammation/ Linsenadhäsion	59
5	Diskussion	62
5.1	Vorbemerkungen	62
5.1.1	Allgemeine Literaturbetrachtung	62
5.2	Ergebnisse	63
5.2.1	Visus	63
5.2.2	Tensio	64
5.2.3	Netzhautanlage	65
5.2.4	Reinterventionsrate	66
5.3	Komplikationen	67
5.3.1	Emulsifikation	67
5.3.2	Membranbildung und IHC	68
5.3.3	Neovaskuläre epiretinale Membranen	69
5.3.4	Inflammation	70
5.4	Zusammenfassung	71
6	Zusammenfassung	72
7	Literaturverzeichnis	i

8	Lebenslauf	xiii
9	Danksagung	xv

Tabellenverzeichnis

1	Stadien der PVR - Retina Society Terminology 1983	5
2	Tafel: Umrechnung der Snellen Visusäquivalente in logMAR	22
3	Immunhistochemische Marker	23
4	Alter bei Beobachtungsbeginn in Jahren	24
5	Nachbeobachtungszeit seit Oxane HD- Einfüllung / -Entfernung	25
6	Übersicht über vitreoretinale Eingriffe vor Studienbeginn	27
7	Übersicht über retinale Laser- oder Kryobehandlung in der Anamnese	28
8	Übersicht über den Linsenstatus vor Studienbeginn	29
9	Übersicht über den Linsenstatus nach Endotamponadenentfernung	29
10	PVR-Stadien zu Studienbeginn	31
11	Mittlere Druckwerte gruppiert nach Ausprägungsgrad der Emulsifikation	41
12	Anatomischer Erfolg bei der Abschlussuntersuchung	47
13	Netzhautanlage Übersicht	47
14	Re-Ablatio retinae	51

Abbildungsverzeichnis

1	Strukturformel Polydimethylsiloxan	6
2	Sekundärstruktur Polydimethylsiloxan	7
3	Oxane®HD Fertigspritze	20
4	KMK: Wahrscheinlichkeit des Erhaltes einer klaren Linse	30
5	Boxplot Visus im Verlauf	32
6	Visus in logMAR prae- und postoperativ	33
7	Visus in logMAR präoperativ und nach 12 Monaten	34
8	Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	35
9	Boxplot Tensio	35
10	Individuelle Druckwerte prä-, postoperativ und nach 1, 3, 6, 12 Monaten	36
11	Patient 3: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	37
12	Patient 14: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	37
13	Patient 22: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	38
14	Patient 6: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	39

15	Patient 10: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	40
16	Patient 19: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ	40
17	primäre Netzhautanlage	43
18	Netzhautanlage nach 1 Monat	43
19	Netzhautanlage nach 3 Monat	44
20	Netzhautanlage nach 6 Monat	45
21	Netzhautanlage nach 12 Monaten (Ende NBZ)	46
22	Auflistung aller Rezidiveingriffe im NBZ	48
23	Netzhautanlage: primär, bei Oxane HD- Entfernung, nach 12 Monaten . .	50
24	KMK: Reinterventionswahrscheinlichkeit nach initialer Silikoneingabe . .	51
25	Zensierte Wahrscheinlichkeit ohne Reablatio nach Oxane®HD Entfernung	52
26	Dispersion im Kammerwinkel	53
27	B-Bild Sonographie: GK-Raum mit dispergierten Oxane®HD Partikeln .	54
28	Epiretinale Membran mit Verziehung des oberen Gefäßbogens	56
29	Membranbildung im Interface zwischen Silikon und Retina	56
30	Makroskopisch sichtbare Neovaskularisation im Bereich der PVR Membran	56
31	IHC Auswertung	57
32	CD68: Silikoninklusionen	58
33	CD68: Fremdkörperriesenzelle	59
34	CD31 gefärbte Endothelstrukturen in einer Membran	59
35	Darstellung verschiedener IHC-Färbungen an einer Membran	60
36	Granulomatöse Ablagerung am Pseudophakos	61
37	Granulomatöse Ablagerung hinter der natürlichen Linse	61
38	Residuale Silikonanhaftungen am Pseudophakos	61

Abkürzungsverzeichnis

CE	„Conformite Européene“
ECCE	extrakapsuläre Cataractextraktion
GK	Glaskörper
IOL	Intraokularlinse
IOP	intraokularer Druck
IHC	Immunhistochemie
KMK	Kaplan Meier Kurve
MW	Mittelwert
NBZ	Nachbeobachtungszeitraum
NH	Netzhaut
OCT	Ocular Coherence Tomography
OD	Oculus dexter = rechtes Auge
OS	Oculus sinister = linkes Auge
PDMS	Polydimethylsiloxan
PDVR	proliferative diabetische Vitreoretinopathie
PFC	Perfluorocarbon
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
PPV	Pars plana Vitrektomie
PVR	proliferative Vitreoretinopathie
RPE	retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SFA	teilfluorierte Carbonflüssigkeiten
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VK	Vorderkammer

1 Fragestellung

In den letzten Jahren wurde wiederholt der Versuch unternommen eine Silikonendotamponade zu entwickeln, die aufgrund der chemischen und physikalischen Eigenschaften in der Lage ist, vor allem die inferioren Netzhautanteile zu tamponieren. Bisher ist es aufgrund diverser schwerwiegender Nebenwirkungen nicht gelungen eine klinisch verträgliche Endotamponade oder schwere Flüssigkeiten zur Netzhautanlage zu produzieren. Eine schwere Silikonendotamponade sollte dabei nicht nur die inferiore Netzhaut durch Tamponade wiederanlegen sondern theoretisch auch vor einem sekundären Versagen durch PVR Bildung im inferioren Bereich aufgrund von Gravitation schützen.

Firma Bausch und Lomb brachte im Jahr 1999 eine schwere Silikonendotamponade auf den Markt. Diese als Oxane[®] HD bezeichnete Endotamponade besitzt aufgrund einer Fluoridierung der Siloxanseitenketten eine spezifische Dichte von $1,03\text{g/cm}^3$ und sinkt somit im Kammerwasser des Auges nach unten ab.

In dieser Arbeit werden die in einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie in den Jahren 2003 bis 2004 mittels Vitrektomie mit Oxane[®] HD als intermittierender Glaskörperersatz versorgten Augen hinsichtlich ihrer anatomischen und funktionellen Resultate, ihrer Komplikationsraten und Reoperationshäufigkeiten analysiert.

Ziel der Arbeit ist es, durch Darstellung der klinischen Ergebnisse die gegenwärtigen Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung schwerer Silikonendotamponaden zu erörtern und somit Aussagen zur Sicherheit der Anwendung zu treffen und zum Fortschreiten der klinischen Forschung auf diesem Gebiet beizutragen.

Während der Nachbeobachtungszeit verzeichneten wir mehrfach die ausgeprägte Bildung dichter teils großflächiger Sekundärmembranen. Daraus erwuchs die Idee der histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung der Proliferationen nach chirurgischer Gewinnung. Über die histologische Beschreibung der Membrankomponenten sollte ein Beitrag zum besseren Verständnis des Pathomechanismus der Membranentstehung geleistet werden. Dabei interessierte vornehmlich, ob Oxane[®] HD eine Proliferationsinduktion bewirken kann und welcher Pathomechanismus dieser Induktion zugrunde liegt.

2 Einleitung

2.1 Amotio retinae

Als Netzhautablösung wird eine Abhebung der sensorischen Netzhaut vom retinalen Pigmentepithel bezeichnet.

2.1.1 Therapie

Zwei Operationsmethoden dienen der Wiederanlage der Netzhaut und zum Verschluss von Netzhautlöchern bei Netzhautablösungen:

1. eindellende Operationen oder auch „ Buckeltechnik / externe Tamponade “ durch Aufnähen von Silikoncerclagen oder -Plomben
2. die Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie), vitreoretinaler Traktionen und falls notwendig die Einfüllung einer internen Tamponade in den Glaskörperraum (Gas oder Silikon)

Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit der letzteren Variante, der Entwicklungsgeschichte der Vitrektomie, dem heutigen Stand der Silikonendotamponaden und versucht durch Aufzeigen von Wirkung und Nebenwirkung eine Hilfe für deren Handhabung im klinischen Alltag zu geben.

2.1.2 Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)

Definition und klinisches Bild der PVR Als proliferative Vitreoretinopathie bezeichnet man Wachstum und Kontraktion zellulärer Membranen innerhalb des Glaskörpers und auf oder unterhalb der Retina als Komponente der Wundheilung [97]. PVR ist eine bekannte Komplikation nach schwerem okulärem Trauma oder rhegmatogener Netzhautablösung [19] und wurde 1975 von Laqua [55],[56] und Machemer erstbeschrieben. Charakterisiert durch unkontrollierte Zellproliferation und Migration in den subretinalen Raum, den Glaskörper, auf die Netzhautoberfläche und -Rückseite bleibt die PVR eine mögliche Ursache für das Versagen einer Netzhautintervention und damit eine potentiell zur Erblindung führende Erkrankung [72],[58]. Zellmedierte Bildung und Kontraktion fibrozellulären Gewebes führt zur Abhebung der Netzhaut und folglich zum Verlust der Sehfähigkeit [68],[21]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung entsteht das typische Erscheinungsbild mit starren, gefältelten, weißgrau erscheinenden

Membranen.

Bis zur Einführung der Vitrektomie als intraokulare Operationsform galt die PVR–Amotio als nahezu inoperabel und führte meist zur Erblindung des betroffenen Auges, Hypotonie und manchmal Phthisis bulbi[51],[74].

Pathogenese der PVR Die PVR basiert auf zwei Grundlagen. Es muss erstens eine Milieuveränderung des Glaskörpers als Stimulus vorliegen[14], zweitens müssen proliferationsfähige Zellen vorhanden sein, die sich auf bestimmte Reize hin ausdifferenzieren können[79].

Aufgrund einer Störung der Blut-Retina-Schranke werden Entzündungsmediatoren freigesetzt [14], [49]. Durch den Eintritt von Serumkomponenten und inflammatorischen Zellen in den subretinalen Raum werden RPE-Zellen diversen Cytokinen ausgesetzt, die dazu führen, dass die RPE-Zellen aktiviert und aus ihrem einschichtigen Verband herausgelöst werden. Aktivierte RPE-Zellen proliferieren und migrieren innerhalb des subretinalen Bereiches und durch Löcher in der Netzhaut in den Glaskörperaum. Durch den Einfluss der Signaltransduktoren können sich RPE-Zellen entweder zu fibroblasten- oder makrophagenähnlichen Zellen umwandeln. Diese sezernieren dann eine extrazelluläre Matrix u.a. aus kollagenem Bindegewebe. Myofibroblasten bilden das kontraktile Element [28]. Sie besitzen die Fähigkeit, aktiv das extrazelluläre Kollagen zu kontrahieren. Dies führt zur Schrumpfung der Netzhautmenbranen. Durch den permanenten Zug wird die Netzhaut von ihrer Unterlage abgehoben und in starren Falten fixiert, was das klinische Korrelat der PVR darstellt. Die Gravitationskraft ist Ursache dafür, dass RPE-Zellen und im weitesten Sinn das entstehende fibrozelluläre Gewebe im inferioren Bereich des Auges kumuliert [88]. Diese Vorgänge führen schlussendlich zur Formation von fibrösen Membranen. In der Regel reifen solche Membranen innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach initialer Anlage der Netzhaut aus.

Die bei der PVR vorliegende Metaplasie der RPE-Zellen wird auf den Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren und Cytokine zurückgeführt [99]. Unter anderem spielen folgende Mediatoren eine Rolle:

Platlet derived growth factor bewirkt die Chemotaxis von RPE-Zellen [15] , während die Proliferation durch Faktoren wie Insulin-like- und Fibroblasten-growth-factor gefördert wird [11], [20].

Studien von Limb et al. [60] haben gezeigt, dass in Augen mit PVR eine erhöhte Konzentration von IL-1 und IL-6 [47] im Glaskörperaspirat nachzuweisen ist.

TNF-alpha und -beta sind weitere Hauptregulatoren der RPE Aktivität [69],

welche die Zellanhaftung, Verteilung, Chemotaxis, Migration und Proliferation beeinflussen.

Weiterhin wird vermutet, dass die Matrix-Metalloproteinase eine Rolle in der Entstehung der PVR spielt [50].

Histologische Untersuchungen an PVR Membranen zeigen das Vorherrschen von RPE-Zellen. Darüber hinaus lassen sich jedoch auch Fibroblasten, Makrophagen und Gliazellen nachweisen [45], [38], [39]. Die extrazelluläre Matrix der formierten Membranen besteht aus Kollagen Typ I und III, Fibronectin und Basallaminaproteinen wie Heparansulfat, Laminin und Kollagen Typ IV [16], [67].

Häufigkeit und Risikofaktoren einer PVR Die Häufigkeit der Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie wird im Allgemeinen mit 5-10% angegeben [74].

Zu den von Pastor [73] et al. beschriebenen, PVR begünstigenden Risikofaktoren zählen Größe und Anzahl an Netzhautlöchern oder Riesenrisse mit viel exponiertem RPE, Aphakie, perforierende Augenverletzungen, Kryoretinopexie, voroperierte Augen, hohe Proteinkonzentration im Glaskörper und Ausmaß der PVR vor initialer Chirurgie.

PVR- Klassifikation In der vorliegenden Arbeit wurden die klinisch fassbaren Netzhaut und Glaskörperveränderungen in Stadien eingeteilt. Die Zuordnung der PVR erfolgte nach der Klassifikation des Retina Society Terminology Committee von 1983 (siehe Tabelle 1) [1]. Eine Überarbeitung dieses Schemas erfolgte 1991 durch Machemer [63]. Die aktualisierte Klassifikation unterscheidet zusätzlich anteriore und posteriore PVR.

2.2 Vitrektomie

2.2.1 Geschichte der Vitrektomie

Versuche den Glaskörperraum zu füllen, um eine Netzhautablösung zu therapieren, wurden schon früh im Jahre 1895 von Deutschmann unternommen [42]. Dieser füllte Glaskörpersubstanz entnommen aus Kaninchenaugen in menschliche Augen ein. Ohm nutzte zu gleichem Zweck intraokulare Luft im Jahr 1911. Im Zuge der Entdeckung der Buckelchirurgie in den 50iger Jahren traten interne Tamponaden zunächst in den Hintergrund des Interesses.

Stadium	klinisches Erscheinungsbild
A (minimal)	Trübung des Glaskörpers mit Pigmentansammlung („Tabakstaub“)
B (mäßig)	Fältelung der Netzhautoberfläche Nicht flottierend abgehobene Netzhaut Netzhautgefäße geschlängelt Eingerollter Lochrand
C (ausgeprägt)	Fixierte Netzhautfalten („Sternfalten“) * C1 Netzhautfalten in einem Quadranten der Netzhautoberfläche * C2 Netzhautfalten in zwei Quadranten * C3 Netzhautfalten in drei Quadranten
D (massiv)	Fixierte Netzhautfalten in vier Quadranten * D1 Weit geöffneter Trichter der Netzhautablösung * D2 Enger Trichter * D3 Geschlossener Trichter (Papille nicht mehr sichtbar)

Tabelle 1: Stadien der PVR - Retina Society Terminology 1983

Die Vitrektomie als solche wurde erstmalig im Jahr 1968 von Kasner durchgeführt, der zeigen konnte, dass eine Entfernung des Glaskörpers vom Auge ohne größere Komplikationen toleriert wurde. Hierzu benutzte er die sogenannte „open-sky“ Technik, die eine große Eröffnung der limbalen Hornhaut und anschließende Lentektomie beinhaltete [46]. Der Glaskörper konnte dann transpupillar entfernt werden.

Machemer [62] führte 1971 erstmalig eine geschlossene Pars plana Vitrektomie durch. Dazu benutzte er ein singuläres multifunktionales Gerät, das eine Saug-, Schneide- und Infusionsfunktion besaß, namentlich den „vitreous infusion suction cutter“ (VISC).

2.2.2 Geschichte der Verwendung von Silikon

Silikon ist seit ca. 1945 verfügbar. Zu Zwecken der Augmentation wird es seit den 50iger Jahren in der Mammachirurgie verwendet [31].

Der Vorschlag, Silikon als Endotamponade in der Augenheilkunde zu nutzen, verlautete 1958. Bis zur definitiven Anwendung durch Cibis [22] und Armaly [8] dauerte es noch vier Jahre. 1962 wurde Silikon also erstmalig als Endotamponade in nicht vitrektomierte Augen bei schwerer proliferativer Vitreoretinopathie eingefüllt. Das Silikon wurde hinter epiretinale Membranen injiziert und dauerhaft belassen. In einigen Fällen konnte auf diese Weise eine gewisse Sehkraft wiederhergestellt

werden. Watzke [96] gab der Technik den Namen „Retinopiesis“ (piesis gr. Druck). Da die Ergebnisse zunächst enttäuschend waren wurden in den USA die Verwendung von Silikonen bis 1973 von der FDA (Food and Drug Administration) untersagt. In Europa schritt unterdessen die klinische Anwendung und Weiterentwicklung voran.

Der erste Einsatz einer kombinierten Vitrektomie mit Instillation von Silikon geschah durch Haut [35] in Frankreich im Jahr 1979. Hauptindikation für die Verwendung von Silikon waren komplizierte diabetische und rhegmatogene Vitreoretinopathien [86]. In den darauf folgenden Jahren haben insbesondere Untersuchungen der Silicone Study Group zeigen können, dass Silikon dem Benefit der Anwendung von expandierenden Gasen gleichkommt und Schwefelhexafluoriden sogar überlegen ist, wenn es um die Versorgung proliferativer Vitreoretinopathien (PVR) geht [2][4].

Mittlerweile hat sich die Vitrektomie als Standardverfahren bei komplizierten Netzhautablösungen etabliert.

2.2.3 Chemische und physikalische Eigenschaften der Silikone

Silikon ist ein Copolymer und besteht aus Polydimethylsiloxanmolekülen (Abbildung 1).

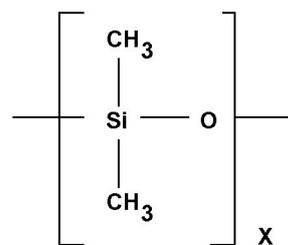


Abbildung 1: Strukturformel Polydimethylsiloxan

Die Moleküle bilden eine Silikonkette aus, deren Sekundärstruktur (Abb. 2) eine Helix darstellt. Die Ganghöhe dieser Helix enthält ca. 6 Siliziumeinheiten. Ein reines 1000 centistoke Silikon besitzt eine Helix mit 63 Windungen, ein 5000 centistoke Silikon annähernd 100 Windungen. Es gilt, dass je länger die Polydimethylsiloxankette (PDMS) ist, desto höher ist die Viskosität der resultierenden Silikons.

Der Abbruch des Kettenwachstums bei der Polymerisierung erfolgt durch Platzierung von Trimethylgruppen an den Enden. So entsteht das für die intravitreale Tamponade klassische Methyl-3,3,3 Polydimethylsiloxan.

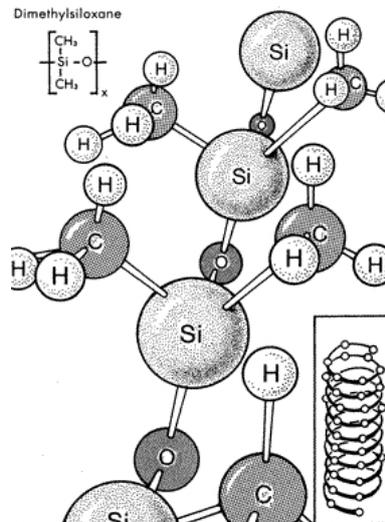


Abbildung 2: Sekundärstruktur Polydimethylsiloxan

Werden die Kettenenden durch andere Moleküle wie z.B. Methylphenyl- oder Trifluorpropylmethyl- substituiert, entstehen Silikone, die eine höhere spezifische Dichte und Polarität aufweisen.

Das industriell gefertigte und gereinigte Silikon kann aus einer homogenen Substanz oder als Gemisch verschiedener Verbindungen zusammengestellt werden. Auf diese Weise können Silikone mit verschiedenen chemisch-physikalischen Eigenschaften hergestellt werden. Dabei sind folgende Parameter zur Charakterisierung von Bedeutung:

- Spezifische Dichte (g/cm^3)
- Viskosität (mPas)
- Brechungsindex
- Sauerstofflöslichkeit
- Grenzflächenspannung (mN/m)

Da PDMS unpolar ist, ist eine wesentliche Eigenschaft der Silikone die Wasserunlöslichkeit.

Herkömmliche Silikone besitzen ein spezifisches Gewicht von unter 1g/cm^3 und sind somit leichter als Wasser. Das führt dazu, dass das Tamponadeagens im Auge, die Dichte des Kammerwassers liegt bei $1,01\text{g/cm}^3$, nach oben schwebt und dort seine Wirksamkeit entfaltet.

In der Augenheilkunde werden nur hochgereinigte Silikone verwendet. Der Reinheitsgrad kann über den Anteil kurzkettiger Moleküle bestimmt werden.

Eine Untersuchung an Kaninchenaugen hat gezeigt, dass der Einsatz von kurzkettigen Cyclosiloxane eine Inflammation mit Fibrinausscheidung in der vorderen Augenkammer hervorruft [70]. Verunreinigungen dieser Art sind wesentliche Ursache der Toxizität von Silikonen.

2.2.4 Anwendung

Heutzutage findet die Vitrektomie mit Silikoninstillation Anwendung in vielfältiger Art und Weise. Als Indikation gelten z.B.:

- komplizierte Netzhautsituationen mit starker PVR/ PDVR;
- perforierenden Verletzung mit intraokularem Fremdkörper;
- Makulaforamina, falls eine adäquate Positionierung nach Gasendotamponade nicht möglich ist oder Aufenthalte in grossen Höhen oder Flugreisen anstehen;
- durch Buckelchirurgie und Gas bereits therapierte aber therapierefraktäre Netzhautablösungen;
- chirurgische Therapie der altersbedingten Makuladegeneration:
bei der Makulatranslokation, der Sheet-Transplantation von RPE oder bei der Exzision grosser choroidaler Neovaskularisationsmembranen ist die Verwendung von Silikon zur Restitutio der Netzhaut ebenso unverzichtbar.

2.2.5 Wirkungsweise

Tamponadeeffekt

Grundlage des Tamponadeeffektes ist zum einen die Oberflächenspannung des Silikons, zum anderen die Auftriebskraft des Silikons aufgrund seiner spezifischen Dichte und die Polarität.

Der Tamponadeeffekt entsteht einerseits durch den direkten Kontakt des tamponierenden Agens mit der anliegenden Netzhaut [27], andererseits, bei noch nicht anliegender Netzhaut dadurch, dass eine Blockade des Flüssigkeitsflusses zum Netzhautloch entsteht [32] und somit keine weitere Flüssigkeit in den subretinalen Raum eintreten kann.

Grenzen der Tamponade

Eine hundertprozentige Füllung des Glaskörperaumes ist nicht oder nur schwer zu erreichen. Gründe hierfür sind u.a. Aderhautschwellung durch präoperative Hypotonie, subtotale Vitrektomie mit Glaskörperresten, die Form der Silikonblase [100], subretinale Flüssigkeit und Bulbusverformung.

Für Silikone konnte experimentell gezeigt werden, dass bis zu einer 50%igen Füllung des Glaskörperraumes kein Tamponadeeffekt nachgewiesen werden kann. Bei einem Füllvolumen von 90% sind lediglich 180 Grad der Netzhaut tamponiert [27]. Die unteren Netzhautquadranten verbleiben somit untamponiert. In dem entstandenen Raum unterhalb der Silikonendotamponade können sich gravitationsbedingt retinale Pigmentepithelzellen anhäufen [88], die als Auslöser einer PVR-Reaktion und damit als limitierender Faktor für einen dauerhaften anatomischen Erfolg eine Rolle spielen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass silikongefüllte Augen eine höhere mitogene Aktivität der RPE-Zellen aufweisen[54]. Ob das Silikon direkt als mitogener Faktor wirkt oder aber eine vermehrte Expression an mitogenen Faktoren stattfindet ist nicht geklärt. Es kommt jedoch zu einer Kumulation dieser Faktoren in einem kleinvolumigen Gebiet in unmittelbarer Nähe zur Netzhautoberfläche [10]. Mit neuen bildgebenden Verfahren in der Augenheilkunde kann dieser Bereich visualisiert werden. Satchi [82] gelang die Demonstration der Kompartementalisierung mit dem OCT (Optical Coherence Tomography). In diesem Kompartement sammeln sich nicht nur Ionen und Wachstumsfaktoren, auch systemisch verabreichte Medikamente akkumulieren in diesem Areal [91], was in der Pharmakokinetik bedacht werden sollte.

Primäres Ziel

der Endotamponadeneinbringung ist die Rehabilitation der Sehfunktion mit anschließender Entfernung des intraokularen „Fremdkörpermaterials“. Die durchschnittliche Verweildauer von 3 bis 6 Monaten [17] kann in Abwesenheit von Nebenwirkungen oder Toxizität ausgedehnt werden. In seltenen Fällen, wenn die Funktion des operierten Auges nur unter Silikon dauerhaft aufrechterhalten werden kann, nutzt man die Tamponade langfristig. Gründe hierfür sind z.B. die Persistenz einer traktiven Netzhautablösung, wenn absehbar ist, dass sich die Netzhaut nach Entfernung des Silikons unmittelbar wieder ablösen würde.

Liegt eine Hypotonie des Bulbus vor, so kann zur Phthisisprophylaxe [93],[7] und zur Vermeidung unangenehmer kosmetischer Veränderungen die Tamponadendauer über Jahrzehnte ausgedehnt werden.

2.2.6 Komplikationen

Die Einbringung von Silikon in den Glaskörperraum kann selbst unter kontrollierten Bedingungen zu Komplikationen führen, die das gesamte Auge von der Hornhaut bis zum Sehnerven betreffen kann. Folgende Auflistung erörtert die Hauptkomplikationen des **vorderen Augenabschnitts**:

- **Cataractogenese**

Eine Cataractbildung ist eine häufige Komplikation bei der Anwendung von Silikon. Sie tritt laut Literaturangaben bei nahezu allen phaken Augen nach einer Zeit von 6-12 Monaten nach Silikonendotamponade auf[75].

Die Ernährung der Linse erfolgt durch diverse Transportmechanismen und Diffusion von Nährstoffen aus dem Kammerwasser und dem Glaskörper in die Linse, da die linseneigene Blutversorgung im Zuge der Entwicklung des Auges verkümmert. Der Kontakt der Silikonblase mit der hinteren Linsenkapsel behindert und verhindert aber die physiologische Kammerwasserzirkulation. Bedingt durch die Veränderung der Linsennutrition und konsekutiven Malnutrition mit Sauerstoff und Nährstoffen wird der natürlich Linsenmetabolismus inhibiert. Als Konsequenz muss der Energiebedarf der Linse, der per se zu 75% aus anaerober Glykolyse gewonnen wird, nun zu noch größeren Anteilen durch diese sichergestellt werden. Dies führt zu einer vorzeitigen Alterung und Trübung der Linse.

Eine ultrastrukturelle Untersuchung durch Spraul et al [89] konnte herausstellen, dass es zu einer Proliferation, Migration und „Pseudometaplasie“ des Linsenepithels mit Produktion von kollagenen Fibrillen im Bereich der hinteren subkapsulären Linsenrinde kommt.

- **Emulsifikation**

Emulsifikation beruht auf Dispersion. Dispersion eines Volumens bedeutet dessen Aufspaltung in mehrere kleinere Volumina innerhalb einer Flüssigkeit, mit der keine Lösung oder chemische Verbindung stattfindet. Ursache einer Dispersion ist die Überwindung der Oberflächenspannung durch Scherkräfte, die an der Grenzschicht Endotamponade-Kammerwasser bei Augenbewegungen auftreten. Eine Dispersion tritt umso schneller auf, je niedriger die Viskosität innerhalb einer Flüssigkeit ist. Werden die dispergierten Bläschen durch Zelldetritus oder durch oberflächenaktive Stoffe stabilisiert bildet sich eine Emulsion aus.

Die Emulsifikation wirkt sich durch verschiedene Wirkmechanismen negativ aus:

der Tamponadeeffekt wird herabgesetzt, da kleine Bläschen zum einen keinen Tamponadeeffekt ausüben können, zum anderen können sie zu einer Aktivierung von Makrophagen und damit zur Entzündungsreaktion führen [37]. Weitere Komplikationen ergeben sich durch die Verlegung des trabekulären Netzwerkes (Abbildung 26), welches zur nächsten Komplikation überleitet:

- **Glaukom**

Druckprobleme nach oder während der Silikonendotamponade können auf verschiedenen Mechanismen beruhen:

akutes Winkelblockglaukom, Offenwinkelglaukom durch Verlegung des trabekulären Netzwerkes oder des Kammerwinkels durch Emulsifikation, Verlegung der Ando-Iridotomie bei aphaken Augen, Verlagerung des Iris-Linsendiaphragmas nach anterior, anteriore Synechien der Iris, Ödem des trabekulären Netzwerkes durch Inflammation [6] etc.

Honavar et al [41] stellten als postoperative Risikofaktoren für ein silikoninduziertes Glaukom das Vorliegen von Silikon in der Vorderkammer, Aphakie, Rubeosis iridis und Emulsifikation heraus. Präoperativ waren Diabetes mellitus, Trauma und vorbekanntes Glaukom Risikofaktoren für postoperativ erhöhten Augendruck.

- **Keratopathie**

Hornhautveränderungen bei oder nach Silikonendotamponade können sich verschiedentlich äußern:

bandförmige Keratopathie, Hornhautödem, Hypästhesie, Endotheltrübung, periphere Hornhautvaskularisation und Hornhautverdünnung.

Ursache für Hornhautschäden bei Silikonendotamponade ist der Kontakt des Silikons mit dem Hornhautendothel, entweder bei Luxation des Silikons in die Vorderkammer oder aber bei Emulsifikation, und kann je nach Studie bei bis zu 7-24% [52] aller Augen vorliegen. Die Unterbrechung der Nutrition der bradytrophen Hornhaut durch Blockierung des Kammerwasserflusses kann, ähnlich wie auch bei der Linse, zu einer Metaplasie der Endothelzellen führen.

Die Silicone Study hat gezeigt, dass Aphakie, Pseudophakie, Vorderkammerreiz und Irisneovaskularisation [3] als prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Keratopathie zu werten waren.

Histologische Untersuchungen von Sekundo et al [87] an Hornhäuten mit silikoninduzierter Keratopathie wiesen einen Endothelzellverlust sowie eine vermehrte posteriore Kollagenablagerung zwischen Descemetmembran und Hornhautendothel nach.

Wesentliche silikonbedingte oder -assoziierte Komplikationen des **hinteren Augenabschnittes** sind:

- Proliferationen durch Modifikation der Wachstumsfaktoren vor allem im inferioren und anterioren Netzhautbereich [10], dies führt zur

- Ausbildung epiretinaler Membranen an der Grenzschicht Silikon/ Netzhaut (z.B. im Bereich der Makula)
- Atrophie der äußeren plexiformen Schicht der Retina oder des Nervus opticus bei langfristiger Endotamponade.

Histologische Untersuchungen am hinteren Augenabschnitt zeigten, dass eine Silikonendotamponade zu folgenden Veränderungen führen kann:

Proliferation von fibrösem Gewebe um die Silikonblase, intraretinale Silikoneinschlüsse z.B. zwischen Müllerzellen, Rarefizierung und Verlust der äusseren plexiformen Schicht sowie Fremdkörperreaktionen.

Untersuchungen an enukleierten Augen demonstrieren, dass Silikonpartikel in den Sehnerven [13] und den subarachnoidalen Raum penetrieren und damit möglicherweise auch ins Gehirn gelangen können [71]. Der Nachweis von Silikon in den Seitenventrikeln gelang Fangtian [26] 2005.

Toxizität Studien von Winter et al.[101] ergaben als mögliche Erklärung des retinalen Schadens die so genannte „Excitotoxizität“. OCT Aufnahmen ex vivo mit schweren Tamponadeflüssigkeiten gefüllter Augen zeigten eine Behinderung des Kammerwasserflusses bzw. Verdrängung des Wasserfilms von der Retina. Dies führe zu einer Störung der Kaliumpumpe der Müllerzellen und konsekutiv zu einer Akkumulation von Kaliumionen.

Vernachlässigbar erscheint die Auswirkung von Auftriebs- oder Abtriebskräften auf die umliegende Netzhaut zu sein, die durch die Endotamponade entsteht. Diese kann nach der Formel:

$$P = h \times (\rho_{\text{Kammerwasser}} - \rho_{\text{Blase}}) \times g$$

(h Durchmesser der Blase; ρ spezifische Gewicht; g Gravitationskonstante)

berechnet werden und liegt bei herkömmlichen Endotamponaden bei 1-2 mmHg (Bspl.: Perfluorophenanthren mit einem Durchmesser von 2,2 cm eine Drucksteigerung im unteren Netzhautbereich von 1,66 mmHg). Im Vergleich zur physiologischen Druckschwankung des Auges scheint dieser Wert nicht als Erklärung für mögliche Netzhautschäden in Frage zu kommen [104].

2.2.7 Entwicklungsgeschichte schwerer Silikone

Die geringe spezifische Dichte herkömmlicher Silikone ($0,97 \text{ g/cm}^3$) führt dazu, dass der optimalste Tamponadeeffekt in der oberen Netzhautzirkumferenz

erzielt wird. Um Netzhautablösungen der unteren Retina adäquat behandeln zu können, muss folglich ein Glaskörperersatz gefunden werden, dessen spezifische Dichte schwerer als Wasser ist und ähnlich oder besser biokompatibel ist als herkömmliches Silikon.

Die Entwicklung lief über verschiedene Stufen und Substanzklassen:

2.2.8 Perfluorocarbone

Perfluorocarbone (PFC) sind fluorierte Kohlenwasserstoffe (Strukturformel (C_nF_x)), bei denen alle Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Perfluorocarbone eignen sich aufgrund ihrer sehr kleinen Oberflächenspannung und elektrischen Leitfähigkeit sowie ihrer hohen Dichte, ihrem großen Lösevermögen für Gase (Sauerstoff und Kohlendioxid) beispielsweise als ophthalmologische Behandlungsmittel, als Medium für Bioreaktoren, als Mittel zur Organkonservierung oder als Präparat für die Flüssigbeatmung. Als Glaskörperersatz bzw. als Instrument zur „hydrokinetischen“ Manipulation in der Glaskörperchirurgie wurden sie erstmalig 1987 eingeführt [18].

Das höhere spezifische Gewicht dieser Substanzklasse ($1,76 - 2,03\text{g/cm}^3$) wird vor allem in der Netzhautchirurgie ausgenutzt. In der Ophthalmochirurgie dienen die Flüssigkeiten als intraoperatives Werkzeug, um die Netzhaut bei der Vitrektomie zu entfalten und ggf. subretinale Flüssigkeit zu verschieben. Laserkoagulation von Lochränder können auf diese Weise effizient durchgeführt werden. Die Bergung luxierter Hinterkammerlinsen ist ein weiterer Fall, bei dem PFC regelmässig Anwendung finden [59]. Obligatorisch ist allerdings die vollständige Entfernung der PFC am Ende der Vitrektomie, da die Substanzklassen retinale Toxizität aufweisen [66], [90].

Ebenso ist sinnvoll, die PFC vor einer Silikoninstillation aus dem Auge zu entfernen. Auf diese Weise kann verhindert werden, dass unerwünschte Mischprodukte während des Austausches entstehen. Dresch [25] [24] hat durch Untersuchungen von schwerem Silikon zeigen können, dass bei direktem Austausch von PFC und Silikon Verunreinigungen entstehen. Diese bestehen aus schweren Flüssigkeiten, Reinigungssubstanzen und Oligosiloxanen. Letztendlich können diese Stoffe im schlimmsten Fall für eine Disintegrität der Silikonblase oder Undurchsichtigkeit verantwortlich gemacht werden. Mischprodukte wirken sich negativ auf das operative Handling aus, da die Anhaftungsneigung am Operationswerkzeug stärker wird, so daß das Silikon schwerer aus dem Auge zu entfernen ist. Auf dieser Beobachtung basiert die Namensgebung 'klebriges“

Silikon/ „sticky oil“ .

Experimentelle Ergebnisse haben ebenfalls gezeigt, dass über die Sauerstoffbindungskapazität der PFC eine Beeinflussung der retinalen Sauerstoffversorgung möglich ist.

2.2.9 Teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten

Eine Weiterentwicklung der Perfluorocarbone brachte die teilfluoridierten Carbonflüssigkeiten hervor. Zu den Vertretern zählen das Perfluorhexyloctan F_6H_6 oder F_6H_8 . Aufgrund des Austausches von Fluor- gegen Wasserstoffatome ist die spezifische Dichte im Vergleich zu den PFC niedriger und mit $1,2-1,7g/cm^3$ beziffert. Die Viskosität dieser Stoffe ist mit $2,5mPa$ relativ gering und führt schnell zu Emulsifikationen.

Die Verwendung von teilfluoridierten Carbonflüssigkeiten als langfristige Silikonendotamponade wurde Ende der 80iger Jahre etabliert (Hoerauf[40], Meinert[65]). Klinische Studien zeigten, dass sehr früh nach Einfüllung der Tamponade Dispersionen auftreten, die zu Makrophagenaktivierung führen [95]. Emulsifizierte Bläschen treten bei etwa einem Drittel der Patienten auch in die vordere Augenkammer über. Weiterhin kommt es zur Ausbildung epiretinale und retrolentale Membranen [78] . In einer klinischen Studie von Gerding et al [30] konnte gezeigt werden, dass die Ausbildung einer Hypotonie, deren Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, auch Monate nach der Entfernung der Tamponade eine schwerwiegende Komplikation nach F_6H_8 -Anwendung ist. Histologische Aufarbeitungen zeigten darüber hinaus die Bildung von „fluffy material“.

Bedingt durch die gravierenden Nebenwirkungen und die hohe Emulsifikationsrate ist die Substanzklasse als langfristige intravitreale Endotamponade ungeeignet.

Klinische Anwendung finden die teilfluoridierten Carbonflüssigkeiten hingegen als sogenannte „ wash-out Lösung“ oder als „Silikonsolvens“ zur Entfernung adhärenter Silikontröpfchen an intraokularen Silikon-Kunstlinsen. Hier wird die Eigenschaft der teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten genutzt, sich mit Silikon zu mischen [105] .

2.2.10 „Doppelfüllung“ aus teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten und Silikon

Um sowohl die untere als auch die obere Hemisphäre des Auges zu füllen, wurden in den späten 80iger Jahren Studien mit „Doppelfüllung“ des Auges

durchgeführt. Dazu verwendete man zeitgleich teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten für die inferiore Hemisphäre, superior wurde herkömmliches Silikon in das Auge eingefüllt. Da beide Substanzen hydrophobe Eigenschaften aufweisen, wurde das Kammerwasser aus der Zwischenschicht verdrängt und es entstand eine eiförmige Blase. Versuche von Herbert et al [36] an Modellaugen zeigten, dass ein bestimmtes Verhältnis zwischen Silikon und SFA vorliegen musste, damit es zu einer Vereinigung der beiden Flüssigkeiten kommt ($\geq 20\%$ Silikon). Der optimalste Tamponadeeffekt konnte für die inferiore Netzhaut nachgewiesen werden, während dieser an den lateralen Seiten aufgrund der Eiform reduziert war. Klinische Studien zeigten, dass der anatomische Erfolg durch Wiederanlage der Netzhaut zwischen 50%- ca. 75% schwankt [12] [76]. Zu den Hauptkomplikationen gehörten epiretinale Proliferationen und Dispersion.

Ein bedeutender Fortschritt in der Entwicklung schwerer Silikone konnte durch folgende Beobachtung erzielt werden: An der Grenzfläche der oben erwähnten Flüssigkeit entstand eine Mischung aus beiden Flüssigkeiten. Die physikalischen Eigenschaften des F_6H_8 es wurden durch die Viskosität des Silikons so verändert, dass eine Reduzierung der Dispersionsneigung eingetreten war.

2.2.11 Gemische aus teilfluoridierte Carbonflüssigkeiten und Silikon

Aus den unter 2.2.10 entstandenen Erkenntnissen entstanden neue Mischpräparate aus Silikon und semifluorierten Carbonflüssigkeiten. Auf dem heutigen Markt findet man bis dato zwei dieser Mischsubstanzen, die für den klinischen Gebrauch zugelassen wurden:

- Oxane[®] HD
- Densiron 68[®]

Zum Zeitpunkt unserer Arbeit war zunächst nur Oxane[®] HD verfügbar.

Oxane[®] HD(Bausch&Lomb)

ist ein Gemisch aus ultragereinigtem Silikon (Oxane[®]5700, Bausch&Lomb) und RMN3, einem hydrocarboniertem und fluorierten Olefin. Erste Tests wurden in Toulouse, Paris [84] und anschließend in Deutschland zwischen 1998 und 2002 durchgeführt.

Physikalische und chemische Eigenschaften sind unter 3.4 zu finden.

Erste klinische Anwendung in Deutschland fand Oxane[®] HD in einer Studie von Wolf[102], die mit der Unterstützung von Chauvin Opsia, Frankreich entstand

und 2000 publiziert wurde. An 33 Augen wurde Oxane[®] HD als postoperative Endotamponade eingefüllt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel ein Jahr. Das Silikon wurde nach drei Monaten wieder entfernt. Die initiale Netzhautanlage gelang zu 100%. Bei der Abschlussuntersuchung war die Makula in allen Fällen anliegend. Wolf beobachtete keine Emulsifikation, erhöhter Augendruck fand sich in sechs Fällen, verstreute retinale Blutungen fanden sich bei zwei Augen. Seit 2003 ist Oxane[®] HD als vorübergehende postoperative Endotamponade auf dem Markt erhältlich.

Andere Autoren (Theelen[92]) geben Hinweise auf Inflammation in Verbindung mit Oxane[®] HD, eine Studie von Gora [33] ergab Hinweise auf eine hohe PVR bedingte Reablatiorate (7 von 20 Patienten). Bei vier dieser Patienten bestand die Notwendigkeit einer chirurgischen Reintervention während des 5 Monate dauernden NBZs.

Densiron 68[®] (Fluoron Co, Neu Ulm, Deutschland)

ist derzeit das neueste und schwerste schwere Silikon zur langfristigen postoperativen Endotamponade für den intraokularen Verbleib von bis zu drei Monaten von der CE zugelassen. Es besteht aus einem Gemisch aus der teilfluoridierten Carbonflüssigkeit F_6H_8 (spezifischen Dichte von $1,35g/cm^3$) und herkömmlichen 5000mPas Silikon. Eine Studie von Wetterqvist demonstrierte die Wirksamkeit der Tamponade und chemisch-physikalische Eigenschaften in Abhängigkeit vom Mischverhältnis [98]. Die spezifische Dichte von Densiron 68[®] liegt bei $1,06g/cm^3$, die Viskosität bei 1387mPas. Erste Ergebnisse klinischer Studien wurden u.a. von Wong[103] publiziert, der Densiron 68[®] an 42 Augen testete. Die anatomische Erfolgsrate lag bei 81%. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei reiner F_6H_8 -Endotamponade zeigte sich nur bei 6/42 Patienten eine klinisch jedoch nicht relevante Dispersion. Weitere Ergebnisse anderer Untersucher stehen noch aus. Nichtsdestotrotz erscheint die Substanz auf den ersten Blick vielversprechend.

2.2.12 Ausblick in die Zukunft

Ob sich die neueren Gemische im klinischen Alltag etablieren können bleibt noch ungewiss. Bislang fehlen großangelegte Studien. Die Ergebnisse multizentrischer randomisierter Studien stehen ebenfalls noch aus.

Bis dato müssen Patienten mit „schweren“ Silikonendotamponaden intensiv überwacht und kontrolliert werden. Die neu verlegte Dissertationsschrift soll

helfen, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob Oxane[®] HD aus anatomischer und funktioneller Sicht als „schwere“ Endotamponade geeignet ist und ob der therapeutische Wert und die Effizienz nicht durch Nebenwirkungen oder Komplikationen soweit geschmälert wird, dass eine klinische Anwendung gar ausgeschlossen ist.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

An der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Münster wurden in dem Zeitraum von Juli 2003 bis Februar 2004 in einer prospektiven invasiven Anwendungsbeobachtungsstudie Patienten mit komplizierten Netzhautablösungen bei vitreoretinalen Eingriffen mit einer schweren Silikontamponade (Oxane[®] HD, Bausch & Lomb, Toulouse, Frankreich) zur vorübergehenden postoperativen Endotamponade versorgt.

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Anwendungsbeobachtung war Oxane[®] HD für den klinischen Gebrauch als Endotamponade des Auges zugelassen. Die Zulassung bezog sich auf eine maximale Anwendungsdauer von 3 Monaten.

Klinische Anwendungsdaten waren zu Beginn dieses Projektes nur in Form eines Abstracts verfügbar. Es wurde daher der Entschluss gefasst, die Verwendung von Oxane[®] HD nur unter den Bedingungen einer wissenschaftlichen Begleitanalyse vorzunehmen.

Keine der an der Studie beteiligten Personen wurde zum Zeitpunkt der Studie oder zum Zweck der Studiendurchführung von Unternehmen, die die Substanz oder Konkurrenzprodukte herstellen oder vertreiben, in finanzieller oder sonstiger materieller oder immaterieller Weise unterstützt. Die Studie wurde aus privaten Eigenmitteln der Betreiber unter Nutzung der Einrichtungen der Universität Münster ausgeführt.

3.2 Patienten

Es wurden Patienten in die Studie aufgenommen, welche sich in stationärer Behandlung befanden. Dabei war ausschlaggebend, dass eines der Augen eine komplizierte Netzhautablösung der inferioren Netzhautquadranten aufwies und eine herkömmliche Endotamponade eine prognostisch erwartungsgemäß geringe Heilungschance als eine schwere Endotamponade aufwies.

Nach Aufklärung über die Art des vitreoretinalen Eingriffes wurde die Zustimmung zur Verwendung einer schweren Silikonendotamponade eingeholt.

Zu den präoperativ erfassten personenbezogenen Daten gehörten:

das Alter der Patienten, Geschlecht, Symptomatik, Augen- und Allgemeinanamnese inklusive Medikamenteneinnahme.

Die ophthalmologische Anamneseerhebung beinhaltete darüber hinaus weitere

Charakteristika des zu operierenden Auges:

den Linsenstatus, Refraktionsanomalien, Amblyopie, den Augeninnendruck mit entsprechender Therapie, okuläre Voroperationen, Zustand nach Trauma.

Der präoperative erhobene Netzhautbefund wurde anhand der in der Akte befindlichen Fundusskizze beurteilt und mit Kommentaren aus dem OP-Bericht vervollständigt. Das Vorliegen einer PVR wurde entsprechend der Klassifikation des Retina Committee von 1983 [1, 63] gewertet.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

waren schwere proliferative Vitreoretinopathien mit Betonung der inferioren Netzhautquadranten und andere Ablationes, bei denen eine herkömmliche Endotamponade mit Silikon keine ausreichende Therapiemöglichkeit bot.

Ausschlusskriterien

Aus ethischen Gründen wurden Personen ausgeschlossen, die unter 18 Jahren alt waren,

bei denen mit möglicherweise vorhandenen oder bekannten Einschränkungen in der Einwilligungsfähigkeit zur Studie oder mit fehlender Mitarbeit (Compliance) zu rechnen war oder

Patienten, bei denen die Verwendung einer Gasendotamponade oder Endotamponade mit herkömmlichen leichten Silikon erwartungsgemäß eine bessere Heilungsprognose geboten hätte.

3.4 Oxane®HD

Nachfolgend sind die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Oxane® HD aufgeführt:

- Dichte 1,03 g/cm³
- Viskosität > 3800 cSt
- Oberflächenspannung > 40 mN/m
- Brechungsindex 1,4
- Volatilität < 0,1%
- Volumen an RMN 11,9% (Anteil an teilfluoriertem Alkan)



Abbildung 3: Oxane®HD Fertigspritze

Aufgrund des Gemischanteils an fluorierten Molekülen ist die spezifische Dichte höher als die des Kammerwassers mit $1,01 \text{ g/cm}^3$. Oxane® HD sinkt somit im Glaskörperraum nach unten ab und tamponiert die inferiore Netzhaut.

3.5 Operationsmethode

Die Silikoneinfüllung wurde bei allen Patienten in Intubationsnarkose nach Pupillenerweiterung mit Phenylephrin und Tropicamid vorgenommen.

Der intraokulare Zugang erfolgte über einen Standard Dreiport Pars-plana-Zugang. Nach einer vollständigen Entfernung des Glaskörpers mit dem Vitrektom wurde entweder ein Luft-Silikonaustausch oder ein Flüssigkeits- Silikonaustausch durchgeführt. Kontakt mit verunreinigenden, während der Operation verwendeten Endotamponadesubstanzen (PFC) wurde soweit wie möglich vermieden, um einer Verunreinigung des Endotamponademediums vorzubeugen. Bei Bedarf wurde vorher, je nach schwere der PVR eine Retinotomie, Retinektomie oder ein Membranepeeling zur Entspannung der Netzhaut vollzogen und diese Stellen mit einem Endolaser abgeriegelt. Bestand bereits eine Silikonendotamponade, so wurde diese vollständig entfernt.

In aphaken Augen wurde zur Vermeidung eines Pupillarblocks eine Iridotomie in 12 Uhr-Position angelegt. Abschließend wurden die Skleraports sowie die Bindehaut verschlossen und ein antibiotischer Salbenverband in Kombination mit Atropin Augentropfen angelegt. Postoperativ wurde eine der primären Ablösungssituation angepasste Lagerung bevorzugt. Die Weiterbehandlung umfasste eine mehrmals tägliche Applikation von Antibiotika-Steroid-Augentropfen und Atropin über mehrere Wochen postoperativ.

3.6 Nachbeobachtungszeitraum

Die Patienten wurden 1, 3, 6 und 12 Monate nach Endotamponadeinstillation zur Nachuntersuchung einbestellt. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über 12 Monate nach initialer Endotamponadeinstillation bis einschließlich Februar 2005.

3.7 Klinische Untersuchung

Bei jeder Vorstellung wurden folgende Daten erhoben:

- Anamnese incl. Medikamentenapplikation
- objektive Refraktion
- subjektive Refraktion mit bestkorrigiertem Visus (Snellen), der anschließend nach Tabelle 2 in logMAR umgerechnet wurde
- applanatorische Druckmessung nach Goldmann
- Beurteilung der vorderen Augenabschnitte und Linsensituation an der Spaltlampe
- Kammerwinkelbeurteilung mit dem Gonioskop bei Anhalt für pathologische Veränderungen
- Funduskontrolle durch indirekte Ophthalmoskopie, sowie mit dem Dreispiegelkontaktglas nach Goldmann mit Anfertigung einer Fundusskizze
- Fotodokumentation
- ggf. Ultraschalluntersuchung
- ggf. weitergehende Intervention wie Laserretinopexie oder YAG-Kapsulotomie

3.8 Beurteilung des Fundus

Entscheidendes Kriterium für den operativen Erfolg war die Dokumentation der Netzhautanlage, die bei jeder Vorstellung folgendermaßen beurteilt wurde:

- Netzhaut zirkulär anliegend
- periphere Amotio retinae, Makula anliegend
- zentrale Amotio retinae, periphere Netzhaut anliegend
- zentrale und periphere inkomplette Ablatio retinae
- totale Ablatio retinae

3.9 Membrangewinnung, histologische sowie immunhistochemische Färbung und Analyse

Falls eine PVR-Reaktion unter Oxane[®] HD zu beobachten war, wurden diese Membranen bei einem Rezidiveingriff, spätestens aber zum Zeitpunkt der

log(MAR)	Visus [10.Wurzel aus 10-Stufen]	Visus [DIN bzw. EN ISO]	MARAN (adjusted meter vision)
2,1	0,008		Lichtschein
2	0,01		Handbewegungen
1,9	0,0125		Fingerzählen
1,8	0,0158		
1,7	0,0199	1/50	
1,6	0,0251	1/35	
1,5	0,0316		
1,4	0,0398	1/25	
1,3	0,0501	0,05	
1,2	0,0631	0,063	
1,1	0,0794	0,08	
1	0,1	0,1	
0,9	0,1259	0,125	
0,8	0,1584	0,16	
0,7	0,1995	0,2	
0,6	0,2511	0,25	
0,5	0,3162	0,32	
0,4	0,3981	0,4	
0,3	0,5011	0,5	
0,2	0,6309	0,63	
0,1	0,7943	0,8	
0	1	1	

Tabelle 2: Tafel: Umrechnung der Snellen Visusäquivalente in logMAR

Endotamponadenablassung durch Peelen entfernt und, falls ausreichend Material gewonnen werden konnte, zunächst in Formaldehydlösung asserviert. Dabei wurde jede Membran dem Patienten zugeordnet, das entsprechende retinale Areal wurde kartographiert und möglichst durch präoperative Fundusfotographie dokumentiert. Es erfolgte eine Einbettung in Paraffin und ein Zuschnitt mit dem Mikrotom in $5\mu\text{m}$ dünne Schnitte. Die entstandenen Schnitte wurden auf Objektträger aufgetragen. Am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster wurden dann verschiedenen histochemischen und immunhistochemischen (IHC) Färbungen vorgenommen. Zunächst erfolgte eine HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) am Paraffinschnitt. Nach weiterer Aufbereitung der Schnitte wurden zusätzlich immunhistochemischen Färbungen vorgenommen. Details können aus Tabelle 3 entnommen werden:

Analyse An den angefertigten Schnitten wurde durch Mikroskopie eine qualitative und quantitative Analyse (Abb.31) durch Beurteilung des

	Marker für	Verdünnung	Vorbehandlung
CD 31	Endothelzellen	1:400	Steamer (Fa.Braun)
CD 45	Hämatopoetische Zellen Lymphozyten	1:2000	Steamer (Fa.Braun)
CD 68	Makrophagen	1:300	Proteinkinase K 10 Min RT
GFAP	Gliazellen, Astrozyten	1:6000	keine
MIB-1	Proliferationsmarker	1:100	Steamer (Fa.Braun)
MNF 116	Zytokeratin, RPE-Zellen	1:300	Proteinkinase K 10 10 Min RT
S-100	Fibroblasten, Gliazellen	1:10000	keine
Vimentin	Fibroblasten, Gliazellen	1:5000	Steamer (Fa.Braun)

Tabelle 3: Immunhistochemische Marker

Ausprägungsgrades der jeweiligen Färbung durchgeführt. Eine tabellarische Einstufung der Intensität der Anfärbbarkeit wurde durch zwei unabhängige Untersucher bei 100- bis 400-facher Vergrößerung getroffen. Die Kategorisierung umfaßte negativ für keine erkennbare Anfärbung, 1 für schwach gefärbt bis 5 für stark gefärbt. Die entsprechenden Schnitte wurden photodokumentiert (Kapitel 4.3.2).

3.10 Auswertung und Statistik

Die erfaßten Daten wurden in einer Computerdatenbank gespeichert und bearbeitet (Microsoft Excel XP). Graphische Darstellungen entstanden unter Zuhilfenahme von Microsoft Office.

Statistische Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0 durchgeführt. Für die Erstellung des Textfiles diente \LaTeX .

Für Parameter, die in einer metrischen Skalierung vorlagen, wurde der Student-t Test für unverbundene Stichproben verwendet. Die Beurteilung der Visusentwicklung im postoperativen Verlauf wurde anhand der Visusäquivalente mittels t-Test für verbundene Stichproben vorgenommen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit alpha wurde mit fünf Prozent festgelegt ($p < 0,05$).

Zur Überprüfung von nominal skalierten Häufigkeiten wurden die Häufigkeiten prozentual berechnet und mit Hilfe von Kreuztabellen und des chi- Quadrat-Testes/ exakter Fisher-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Zur Ermittlung der kumulativen Wahrscheinlichkeiten wurde auf Überlebenszeitanalysen nach Kaplan Meier zurückgegriffen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im Rahmen der Studie wurden 24 Augen von 24 Patienten der Universitätsaugenklinik Münster untersucht.

4.1.1 Alter und Geschlecht

Alter Die Altersverteilung kann Tabelle 4 entnommen werden.

Alter bei Beobachtungsbeginn	Jahre
Median	61
Mittelwert	58
Standardabweichung	11
Maximum	40
Minimum	84

Tabelle 4: Alter bei Beobachtungsbeginn in Jahren

Geschlecht Die Geschlechtsverteilung im Patientengut umfaßte 11 weibliche und 13 männliche Patienten.

Seite In 15 Fällen war das rechte Auge, in 9 Fällen das linke Auge von der Ablatio retinae betroffen.

4.1.2 Beobachtungszeitraum und Kontrollen

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten seit der initialen Silikoneinfüllung lag bei 330 Tagen (SD: 79 Tage, Spanne 52- 416 Tage; Median 358 Tage).

Nach Silikonentfernung betrug der Nachbeobachtungszeitraum 226 Tage (SD: 65 Tage; Spanne 106-316 Tage; Median 247 Tage).

Insgesamt erschienen die Patienten nach Abschluß der Behandlung im Schnitt zu 3,3 Kontrollterminen (SD: 1,2; Median 4).

Von den 24 Patienten fielen unmittelbar nach Tamponadeneinfüllung 3 Patienten als drop-out heraus, die nicht wieder zur Tamponadenentfernung vorstellig wurden.

Im weiteren Verlauf fielen nach drei Monaten 2, sowie nach 6 und 12 Monaten jeweils ein weiterer Patient aus, so dass die absolute Zahl an Patienten zum Beobachtungsende auf 17 sinkt.

	Tage seit Einfüllung	Tage seit Entfernung
Mittelwert	330	226
SD	79	65
Median	358	247
Min	52	106
Max	416	316

Tabelle 5: Nachbeobachtungszeit seit Oxane HD- Einfüllung / -Entfernung

4.1.3 Ophthalmologische Vorerkrankungen

An Augenerkrankungen, ausgenommen Netzhautablösungen (siehe 4.1.5) und Cataract (siehe 4.1.6) und deren Behandlung, konnte folgendes eruiert werden:

Glaukom Ein **primär chronisches Offenwinkelglaukom** bestand anamnestisch bei drei Patienten. Unter medikamentöser antiglaukomatöser Therapie (Betablocker 1x, Prostaglandin-Derivat Latanoprost 1x, Carboanhydrasehemmer Dorzolamid 1x) lag der IOP aller Patienten bei Aufnahme im Normbereich.

Bei einem Patienten bestand aufgrund einer luxierten sulkusfixierten Linse ein **Sekundärglaukom**. Dieses wurde vor Aufnahme mit einer oralen Gabe eines Carboanhydrasehemmers alle zwei Tage sowie lokaler Applikation von Travoprost Augentropfen reguliert.

Refraktionsanomalien Der Refraktionsstatus wurde als sphärisches Äquivalent bei phaken und pseudophaken Patienten getrennt erhoben.

Refraktionsstatus der 10 phaken Patienten:

- **Myopia magna** mit einer Ametropie von 10-13 Minusdioptrien bei 4/10 Patienten. Zwei dieser myopen Patienten wiesen ein Myopie-Syndrom mit Staphylom und Makulaforamen, sowie Glaskörperstrukturveränderungen auf.
- **leichte Myopie** $\geq -0,75$ dpt ≤ -6 dpt lag bei 2/10 Patienten vor;
- **Emmetropie** $\pm 0,5$ Dioptrien lag bei 1/10 Patienten vor;
- **leichte Hyperopie** $\geq +0,75$ dpt $\leq +2$ dpt lag bei 2/10 Patienten vor;

- **unbekannt** 1/10 Patienten. Dieser Patient trug keine Brille, jedoch handelte es sich um ein durch Strabismus bedingtes amblyopes Auge.

Refraktionsstatus der 14 pseudophaken Patienten zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme sind in nachfolgender Liste aufgeführt. Ungenauigkeiten ergeben sich aus der Tatsache, dass der Refraktionsstatus vor Cataract Operation lediglich bei vier dieser Patienten vorlag. Zusätzlich hatten 4 Patienten zum Zeitpunkt der Refraktionsbestimmung eine Endotamponade mit Silikon.

- **leichte Myopie** $\geq -0,75 \text{ dpt} \leq -6 \text{ dpt}$ bei 6/14 Patienten (1xEndotamponade);
- **Emmetropie** bei 5/14 Patienten (1xEndotamponade);
Bei einem dieser Patienten lag vor der Cataract Operation eine **leichte Myopie** mit $-0,625 \text{ dpt}$ vor.
- **leichte Hyperopie** $\geq +0,75 \text{ dpt} \leq +3,5 \text{ dpt}$ 2/14 Patienten (2xEndotamponade);
Bei einem dieser Patienten lag vor der Cataract Operation eine **hohe Myopie** mit -14 dpt vor.
- **starke Hyperopie**: Ein Patient war aufgrund einer Luxation einer sulkusfixierten Hinterkammerlinse in den Glaskörperraum **hyperop** mit einer Ametropie von 12 Plusdioptrien.

Amblyopie Eine **Amblyopia ex anopsia** lag bei einem Patienten aufgrund eines Strabismus vor. Dieses Auge war von der Ablatio retinae betroffen.

Trauma Eine **externes Trauma** durch eine Contusio bulbi fand sich anamnestisch bei einem Patienten. Das Trauma ereignete sich an dem oben genannten amblyopen Auge.

Ein **iatrogenes Trauma** erlitt ein Patient, der extern Cataract operiert wurde, intraoperativ eine Kapselruptur erlitten hatte und folglich eine sulkusfixierte IOL implantiert bekam. Diese IOL löste sich aus ihrer Position in den Glaskörperraum ab und führte so eine traumatische Ablatio retinae herbei.

Diabetische Retinopathie Die Erkrankung an Diabetes mellitus führte bei insgesamt vier Patienten nach langjährigem Verlauf zu einer **proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie**. In zwei Fällen lag dabei ein primär insulinabhängiger Diabetes mellitus vor.

4.1.4 Symptombdauer

Aufgrund der Inhomogenität der Gruppe lässt sich die Symptombdauer schwer auf genaue Ereignisse zurückführen. Bei den 10 Patienten, die keine Voroperation des betroffenen Auges hatten, machten 8 Patienten explizite Angaben zur Symptombdauer. Hier reichte sie Spanne von mindestens einer Woche bis zu über 90 Tagen. Im Mittel bestand die Sehverschlechterung seit 29 Tagen (SD 24).

4.1.5 Voroperationen

Zu den hier aufgeführten Eingriffen zählen alle retinalen Interventionen. Diese umfassen eindellende Netzhautoperationen mit Cerclage, Plomben- oder Schienenunterlegung einer Cerclage und Netzhautrevisionsoperationen. Desweiteren wurden Vitrektomien mit Elektrolyt-, Gas- oder Silikoninstillationen und -Entfernungen dokumentiert. Eine Übersicht gibt Tabelle 6.

	Anzahl n
voroperierte Patienten	14
Netzhautoperation	10
primäre Vitrektomie	4
Vitrektomie & Netzhaut-Op	4
Vitrektomie mit Glaskörperersatz	8
* Elektrolytlösung	1
* Gasendotamponade	5
* Silikonendotamponade	5
** mit Tamponadenentfernung	1

Tabelle 6: Übersicht über vitreoretinale Eingriffe vor Studienbeginn

Der Mittelwert der Voroperationen aller Patienten lag bei 1,2 (SD:1,3) mit einer Spanne von 0-4 Operationen, der Median lag bei einer Operation pro Patient vor Aufnahme in die Studie.

Insgesamt hatten sich 14 von 24 Patienten entweder einer Netzhautoperation mit Cerclage oder Schiene, einer Vitrektomie oder beiden Prozeduren unterzogen.

Zehn Patienten hatten bereits eine oder mehrere eindellende Operationen, acht Patienten eine oder mehrere Vitrektomie ohne dauerhafte Netzhautanlage erfahren. Vier Patienten hatten folglich sowohl eine interne als auch eine externe Tamponade erhalten, vier Patienten wurden primär vitrektomiert.

Bei den vitrektomierten Patienten wurde bei einem Elektrolytlösung, bei fünf Patienten Gas und bei fünf Patienten Silikon als vorübergehender Glaskörperersatz eingefüllt. Bei einem Patienten wurde vor der Vorstellung in der Universitätsaugenklinik Münster die Silikonendotamponade entfernt.

Bei Patienten, bei denen bereits eine Silikonendotamponade in der Anamnese zu eruieren war, wurde diese im Mittel 239 Tage vor der Vitrektomie mit Oxane[®] HD eingefüllt (SD: 124, Spanne 42-387 Tage; Median: 263 Tage).

Laser- und Kryoretinopexie Eine gesonderte Auflistung retinaler Laser- oder Kältebehandlungen in der Anamnese kann der nachfolgenden Tabelle 7 entnommen werden.

Laserkoagulation	absolut	%
nein	15	62,50
ja	8	33,33
unbekannt	1	4,17
Kryoretinopexie		
nein	12	50
ja	10	41,67
unbekannt	2	8,33

Tabelle 7: Übersicht über retinale Laser- oder Kryobehandlung in der Anamnese

Laserkoagulation Eine Laserretinopexie wurde in insgesamt acht Fällen durchgeführt. Die Indikation zur Anwendung eines Lasers war

- 3x eine proliferative diabetische Vitreoretinopathie mit Notwendigkeit einer panretinalen Laserkoagulation;
- 1x eine Laserretinopexie bei degenerativem Netzhautareal bei Myopie;
- 1x eine Laserretinopexie nach erfolgter Netzhautoperation bei Ablatio retinae und
- 3x eine Endolaserretinopexie bei Pars plana Vitrektomie.

Kryokoagulation Bei zehn Patienten gab es eine Kryoretinopexie in der Anamnese.

- 8x wurde diese im Rahmen einer Netzhautoperation bei Ablatio retinae (4x Pseudophakieablationes, 2x bei hoher Myopie, 2x unbekannte Entität)
- 2x bei degenerativen Arealen bei hoher Myopie.

4.1.6 Linsenstatus

Zu Beginn der Studie lagen folgende Linsenverhältnisse vor:

Linsenstatus präoperativ	absolut	in %
Phakie	10	41,67
Aphakie	0	0
IOL	14	58,33
* davon 1 luxiert im GK-Raum		

Tabelle 8: Übersicht über den Linsenstatus vor Studienbeginn

Pseudophakie vor Aufnahme Die 14 Patienten, die zu Studienbeginn bereits pseudophak waren wurden im Mittel 2,96 Jahre zuvor (SD 2,65; Median 1,81 Jahre; Spanne: 0,15-8,16 Jahre) am grauen Star operiert und mit einer Kunstlinse versorgt. Bei einem Patient konnte kein genaues Datum der Cataract-Operation erhoben werden.

Pseudophakie während des NBZs Acht Patienten erhielten während des NBZ eine extrakapsuläre Cataract-Operation (ECCE). Bei einem Patienten wurde bei einer Reoperation mit Oxane[®] HD aufgrund von Proliferation gleichzeitig eine Cataract-Operation mit IOL-Implantation durchgeführt,

bei 3 Patienten wurde eine kombinierte Vitrektomie mit Endotamponadenentfernung und ECCE mit Hinterkammerlinsenimplantation durchgeführt,

bei 3 Patienten wurde die Cataract mit variabler Latenz zur Endotamponadenentfernung operiert (MW 118 Tage nach Endotamponadeinstillation, Spanne 120-240 Tage).

Ein Patient erhielt initial eine Lentektomie bei Endotamponadeinstillation bei traumatischer Genese. Eine IOL-Implantation während des Zeitraumes der Endotamponade mit Oxane[®] HD wurde nicht durchgeführt. Der Patient blieb aphak.

Linsenstatus Ende NBZ	absolut	in %
Phakie	1	4,2
Aphakie	1	4,2
IOL	21	91,7

Tabelle 9: Übersicht über den Linsenstatus nach Endotamponadenentfernung

Die Latenz der Zeit der ec Cataract-Operation nach initialer schwerer Silikonendotamponade wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve (KMK) 4 aufgetragen.

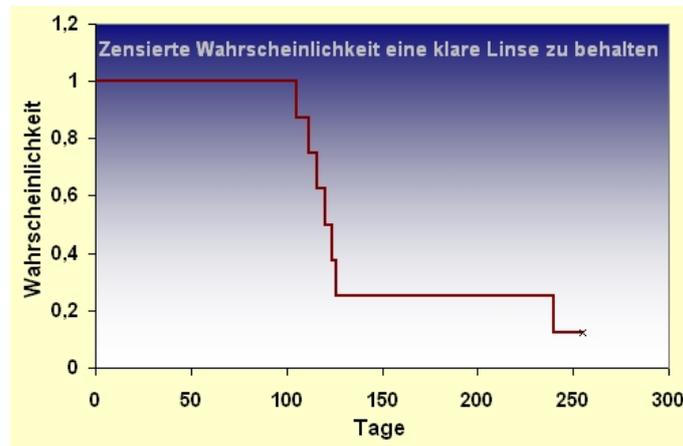


Abbildung 4: KMK: Wahrscheinlichkeit des Erhaltes einer klaren Linse

PVR-Stadien	Anzahl
PVR C	12
* PVR C1	0
* PVR C2	7
* PVR C2 nach Trauma	2
* PVR C3	3
PVR D	6
* PVR D1	3
* PVR D2	3
* PVR D3	0
PDVR	4
* PDVR C2	1
* PDVR C3	3
Makulaforamen im Staphylombereich	2

Tabelle 10: PVR-Stadien zu Studienbeginn

4.1.7 Präoperativer Netzhautbefund / Pathogenese

Die Stadieneinteilung erfolgte anhand der Vorlage der Klassifikation der Committee von 1983 [1, 63]. Die unter der Tabelle 10 dargestellten Netzhautsituationen lagen zu Beginn der Studie als Indikation für den vitreoretinalen Einsatz von Oxane[®] HD vor.

Bei 18 Patienten war pathogenetisch eine schwere PVR, davon bei 2 Patienten im Zusammenhang mit einem Trauma, bei 4 Patienten eine PDVR und

bei 2 Patienten ein Makulaforamen im Staphylom bei hoher Myopie als pathogenetische Grundlage vorhanden.

4.1.8 Verweildauer der Endotamponade

Bei 20 Patienten wurde während des NBZ die Silikonendotamponade wieder entfernt. Die durchschnittliche intraokulare Verweildauer des Silikons betrug bei diesen 20 Patienten 117 Tage (± 65 Tage SD, Spanne 40-264 Tage; Median 107 Tage). Bei drei Patienten, die nach Silikoneinfüllung als drop-out die Studie verliessen, ist die Endotamponade extern entfernt worden und damit die Verweildauer unbekannt. Eine Patientin verweigerte eine weitere chirurgische Intervention zur Silikonentfernung.

4.2 Anatomische und funktionelle Ergebnisse

4.2.1 Visus

Bei jeder Untersuchung der Patienten wurde der bestkorrigierte Snellen-Visus erhoben und nachträglich in die logMAR Skala transformiert. Der primär erhobene bestkorrigierte Visuswert vor der ersten Vitrektomie mit Oxane[®] HD wurde als Ausgangswert notiert. Bei jeder Wiedervorstellung wurde der Visus neu erhoben.

Eine **Verbesserung** des Visus wurde gewertet, wenn ein Visusanstieg von ≥ 2 Stufen,

eine **Verschlechterung**, wenn ein Visusminderung von ≤ 2 Stufen vorlag.

Lag lediglich eine Verbesserung um \pm einer Visusstufe vor, so wurde diese als **unveränderter Visus** gewertet.

Eine Übersicht über die den Visusverlauf in der gesamten NBZ gibt Tabelle 5 mit Auflistung des Medians, Min-, Max-Wertes und der Quartile im Boxplotchart wieder.

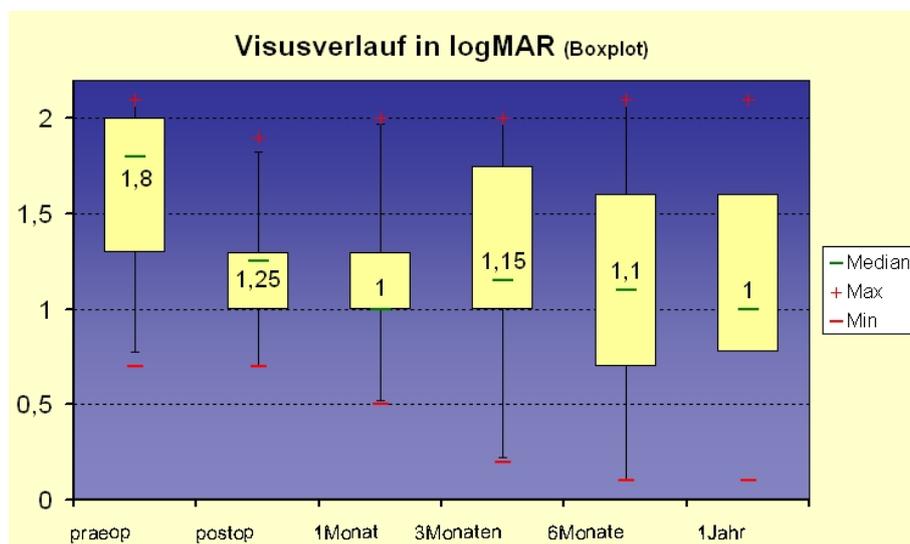


Abbildung 5: Boxplot Visus im Verlauf

Zur Vereinfachung der Datenmenge wird hier der präoperative Visus zum einem mit dem unmittelbar postoperativen Visus bei Entlassung, zum anderen mit dem Visus zum Ende des NBZ nach 12 Monaten verglichen.

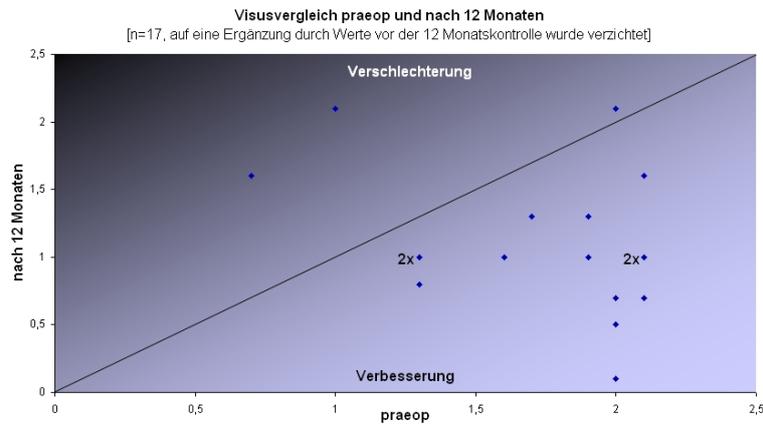


Abbildung 7: Visus in logMAR präoperativ und nach 12 Monaten

4.2.2 Tensio /Hypertonie/ Hypotonie

Der Augendruck wurde mit dem Applanationstonometer nach Goldman bei allen Kontrolluntersuchungen erhoben und entsprechend aufgezeichnet. Falls vorhanden wurde die jeweilige medikamentöse Therapie des Patienten notiert.

Als intraokulare Druckerhöhung im Sinne eines **Sekundärglaukoms** wurde gewertet, wenn postoperativ oder im Verlauf der Nachuntersuchungen ein erhöhter Augeninnendruck (> 25 mmHg) gemessen wurde.

Eine **chronische Hypotonie** wurde angenommen, wenn bei mindestens zwei Kontrolluntersuchungen der Augeninnendruck unter 8 mmHg lag.

Übersicht über alle gemessenen Werte Eine Auflistung aller gemessenen Druckwerte aller 24 Patienten mit Trendlinie ist in Abbildung 8 aufgelistet.

Druckentwicklung im gesamten NBZ Nach Silikoninstillation stieg der intraokulare Druck von präoperativ im Mittel $11,6 \pm 4,52$ mmHg auf $13,5 \pm 4,32$ mmHg. Ein Monat nach Silikoninstillation betrug der Mittlere IOP $15,48 \pm 5,19$ mmHg. Drei Monate nach Silikoninstillation $13,8 \pm 5,1$ mmHg und fiel dann im Verlauf auf $13,3 \pm 7,17$ nach 6 Monaten und $13,17 \pm 4,61$ nach 12 Monaten (siehe Boxplot 9).

Individuelle Druckverläufe Eine Übersicht über die intraokularen Druckwerte des gesamten Patientenkollektivs bei allen Untersuchungen gibt Abbildung 10 wieder.

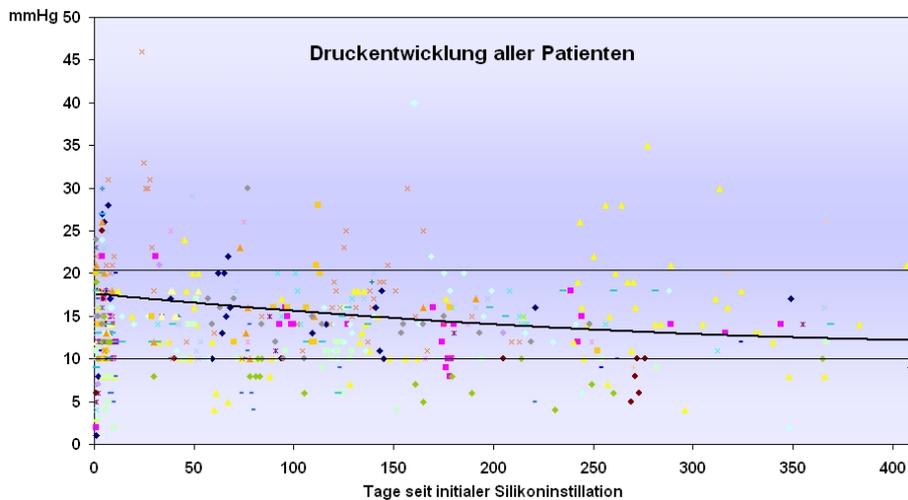


Abbildung 8: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

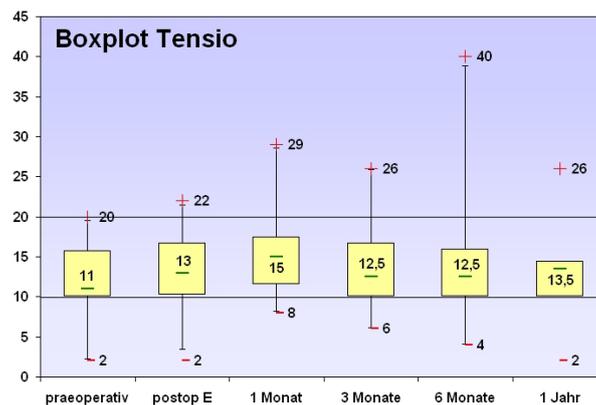


Abbildung 9: Boxplot Tensio

Insgesamt gab es bei 6 von 24 Patienten während des NBZs wiederholte Druckauffälligkeiten. Dabei zeigten drei Patienten eine transiente Druckerhöhung über 25 mmHg, ebenso viele hatten eine transiente Hypotonie mit Werten unter 8 mmHg.

Die individuellen Verläufe dieser sechs Patienten werden im Nachfolgenden detailliert geschildert.

Postoperative Hypertonie Am ersten postoperativen Tag waren die IOP-Werte insgesamt bei fünf Patienten erhöht. Drei dieser Patienten wiesen an den weiteren Tagen jedoch reguläre IOP-Werte auf. Eine mehrmalig gemessene **postoperative Hypertonie** trat also bei insgesamt 2 Patienten (Patient 1 und 13) nach Eingabe

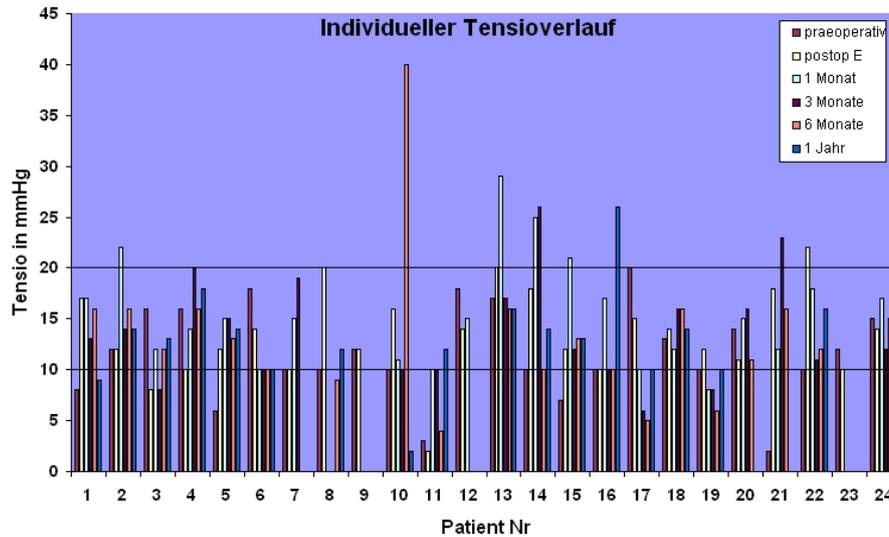


Abbildung 10: Individuelle Druckwerte prä-, postoperativ und nach 1, 3, 6, 12 Monaten

von Oxane[®] HD auf. In beiden Fällen führte eine Therapie mit oralen oder lokal applizierten Carboanhydrasehemmern noch während des stationären Aufenthaltes zur Normalisierung der intraokularen Druckwerte.

Transiente Hypertonie im Verlauf Die Druckentwicklung und Therapie der Patienten, die eine transiente Augendruckerhöhung zeigten wird im nachfolgendem Abschnitt dezidiert geschildert. In allen Fällen gelang eine erfolgreiche Drucksenkung in normotone Bereiche, so dass kein Patient in die Gruppe persistierende Hypertonie inkludiert wurde.

1. Patientin Nr. 3 entwickelte nach **mehrfachen Revisionsoperationen** (1.Underfilling, 2. proliferationsbedingte Reablatio, 3. Entfernung der Silikonendotamponade mit Wechsel auf herkömmliches Silikon) eine Vorderkammerblutung mit Ausbildung einer Secclusio pupillae und Iris bombée. Das so entstandene Sekundärglaukom wurde sowohl mit einer antiglaukomatösen Dreifachtherapie lokal, als auch mit mehrmaligen YAG-Iridotomien interventionell behandelt. Schlussendlich gelang es auf diese Weise, den Augeninnendruck auf Werte im normotonen Bereich zu regulieren (Abb.11).
2. Patient Nr. 14, bei dem anamnestisch ein seit Jahren bestehendes primär chronisches Offenwinkelglaukom bekannt war, welches unter Dorzolamidtherapie stand, entwickelte unter Oxane[®] HD am 36.

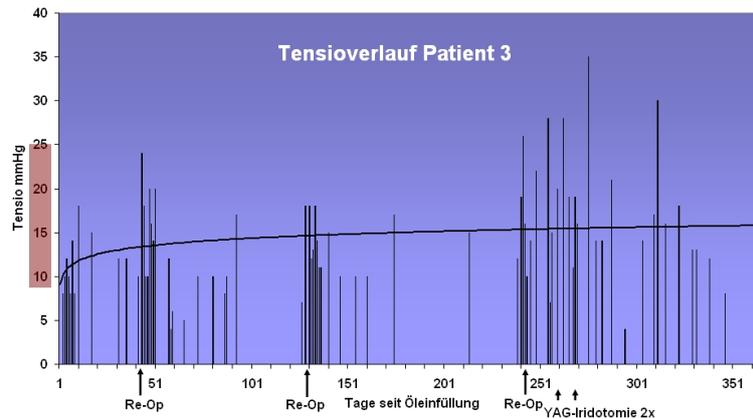


Abbildung 11: Patient 3: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

postoperativen Tag IOP-Werte von 25mmHg. Die Gonioskopie zeigte kleine **emulsifizierte Silikonbläschen** im Kammerwinkel. Gleichzeitig wurde der Patient seit der initialen Silikoneinfüllung mit einem Steroid-Antibiotikum Mischpräparat (Fluorometholon) lokal therapiert. Eine pathogenetische Zuordnung der Drucksteigerung zu einem Emulsifikations- oder steroidinduziertem Sekundärglaukoms oder lediglich einem verschlechtertem POWG gelang nicht. Nach Endotamponadenentfernung regulierte sich der Augendruck spontan unter der regulären weitergeführten Therapie des Patienten.

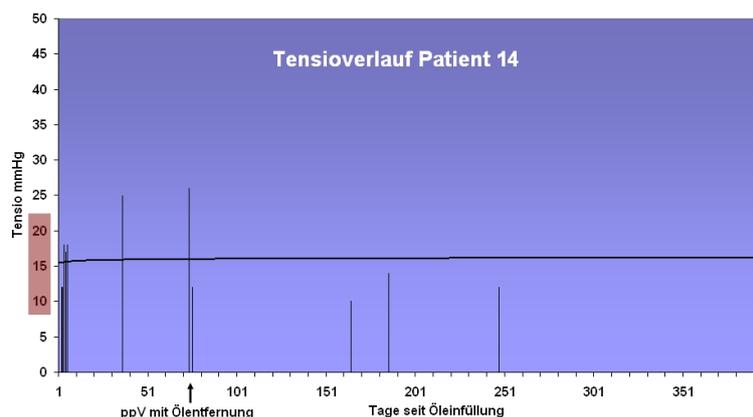


Abbildung 12: Patient 14: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

3. Patient Nr. 22 entwickelte am vierten postoperativ nach Oxane[®] HD Einfüllung erhöhte IOP-Werte. Die Regulierung erfolgte durch Gabe oraler Carboanhydrasehemmer. Der Patient konnte bei normotonomem Augeninnendruck am siebten postoperativen Tag entlassen werden. Eine

erneute stationäre Aufnahme erfolgte am 22. postoperativen Tag, da erneut Druckspitzen mit Werten bis 46mmHg gemessen wurden. Aufgrund der druckbedingten Blut-Kammerwasser-Schrankenstörung wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Vorderkammerreiz verzeichnet. Anzeichen, die für eine Endophthalmitis sprachen gab es nicht. Unter stationären Kautelen war die Senkung des IOP unter lokaler Betablocker- (Timolol) und Sympathikomimetikagabe (Clonidin), in Kombination mit einem oralen Carboanhydrasehemmer erfolgreich. Die lokale Therapie wurde nach Entlassung bis zur Endotamponadenentfernung am 117. Tag fortgeführt. Ab dem 102. postoperativen Tag trat eine Dispersion des Silikons auf, woraufhin eine umgehende Entfernung der Silikonendotamponade bei anliegender Netzhaut erfolgte.

Aufgrund der nach der Endotamponadenentfernung persistierenden emulsifizierten Partikel sowohl in der hinteren Augenkammer (siehe Ultraschallaufnahme Abb. 27), als auch in der vorderen Augenkammer und im Kammerwinkel (siehe Gonioskopie Abb. 26) wurde bei normotonom IOP unter lokaler drucksenkender Therapie der Entschluss gefasst eine elektive Vorderkammerspülung durchzuführen.

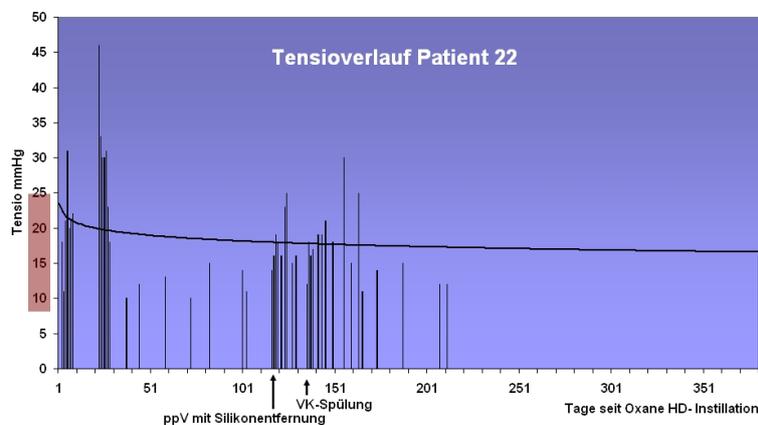


Abbildung 13: Patient 22: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

Hypotonie Hypotone Augeninnendruckwerte konnten bei drei Patienten (Patienten 6,10,19) verzeichnet werden:

1. Patient Nr. 6 wies im Verlauf des NBZ (268. postoperativer Tag) bei einer langen Oxane[®] HD Verweildauer hypotone intraokulare Druckwerte auf. Aufgrund von Multimorbidität und daraus resultierender vorübergehender Inoperabilität konnte Oxane[®] HD erst nach 268 Tagen in einer Vitrektomie gegen herkömmliches Silikon (Oxane[®]5700) getauscht werden. Die IOP-Werte wiesen erhebliche Schwankungen auf. Zum Abschluss des NBZs lag der IOP im Normbereich.

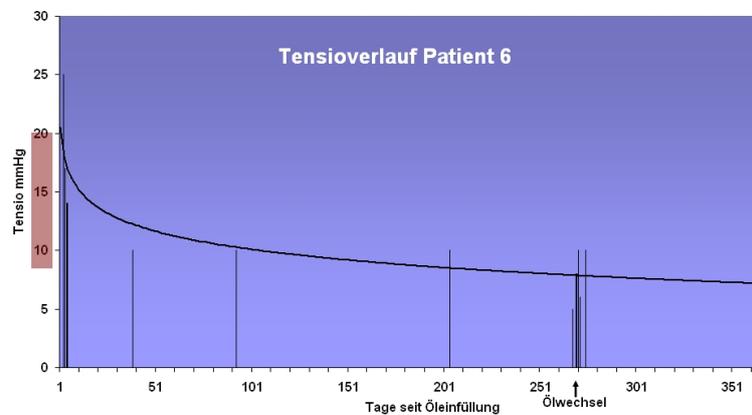


Abbildung 14: Patient 6: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

2. Patient Nr. 10 zeigte bis zur Entfernung der Oxane[®] HD- Endotamponade stabile normotone Augeninnendruckwerte. Erst nach der Entfernung entwickelte die Patientin ein auf einer Rubeosis iridis beruhendes Neovaskularisationsglaukom. Da gleichzeitig keine sichere Netzhautanlage bestand wurde eine Zyklphotokoagulation des Corpus ciliare mit anschließender Vitrektomie und Silikoninstillation (Oxane[®]5700) durchgeführt. Unter lokaler Applikation eines Carboanhydrasehemmers (Dorzolamid) lagen die Druckwerte im normotonen Bereich. Im weiteren Verlauf zeichneten sich tendenziell fallende hypotone IOP-Werte ab. Das Auftreten einer persistenten Hypotonie unter Silikonendotamponade konnte aufgrund der Zeitbegrenzung der Studie nicht festgestellt werden.
3. Eine wiederholte Messung hypotoner Augeninnendruckwerte lag ebenso bei Patient Nr.19 vor, bei dem der IOP 5-8 mmHg betrug. Da die lokale Applikation von steroidhaltigen Augentropfen (Dexamethason und Prednisolon) zu keiner befriedigenden Steigerung des Augendruckes führte, erhielt der Patient im Rahmen einer Cataract-Operation eine intravitreale

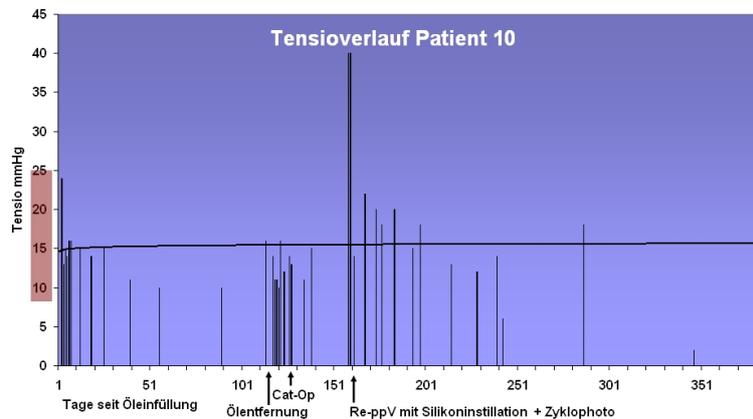


Abbildung 15: Patient 10: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

Triamcinoloninjektion in eine vorhandene Silikonendotamponade mit Oxane[®]5700. Hierunter kam es zu einer Stabilisierung des Druckwertes, der am Ende des NBZ bei 10mmHg lag. Die Entfernung der Silikonendotamponade schien bei diesem Patienten aufgrund der Gefahr der persistenten Hypotonie und ggf. Phthisis bulbi nicht sinnvoll zu sein. Eine Übersicht über den individuellen Druckverlauf gibt Abbildung 16.

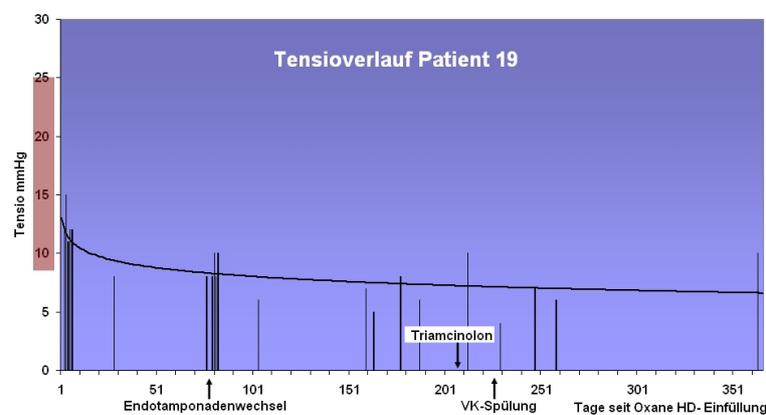


Abbildung 16: Patient 19: Druckentwicklung im Verlauf der NBZ

Druck und Emulsifikation In 14/24 Augen konnte ein gewisser Grad an Dispersion oder Emulsifikation der Silikonblase beobachtet werden (siehe Kapitel 4.3.1). Die Einstufung erfolgte anhand der Ausprägung der Emulsifikation. Gruppieren wurde in keine, wenig und mittlere Schwere der Emulsifikation (siehe Kapitel 4.3.1).

Der Vergleich der intraokularen Druckwerte in den einzelnen Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten ergab die in Tabelle 4.2.2 aufgelisteten mittleren Druckwerte. Nach 1, 3 und 12 Monaten der initialen Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD lagen die höchsten Mittelwerte in den Gruppen wenig und mittlere Emulsifikation vor. Bei 6 Monaten herrschte der höchste intraokulare Druck in der Gruppe der nicht emulsifizierten Augen vor. Aufgrund der niedrigen Fallzahl in den jeweiligen Untergruppen ist eine statistisch signifikante Aussage nicht möglich.

Emulsifikation	1 Monat	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.
* mittlere	16,4	18,4	13,0	14,7
* leichte	16,7	12,8	12,0	14,7
* keine	13,3	11,5	15,5	10,2

Tabelle 11: Mittlere Druckwerte gruppiert nach Ausprägungsgrad der Emulsifikation

4.2.3 Netzhautanlage und Reintervention

Die Dokumentation der **Netzhautanlage** erfolgte bei allen Untersuchungen. Dabei galt die Netzhaut als anliegend, wenn die Netzhaut komplett anliegend oder aber zentral anliegend war und lediglich eine kleine periphere Ablatio aufwies. Eine zentrale Abhebung der Netzhaut wurde stets als Versagen gewertet.

Eine Übersicht gibt Abb. 23. Die detaillierte Auflistung der Netzhautsituation zu den gegebenen Zeitpunkten ist in den nachfolgenden Absätzen dargestellt. Die abnehmende Fallzahl beruht auf der Tatsache, dass sich nicht alle Patienten zu jeder Kontrolluntersuchung einfanden. Die „Drop out“-Patienten wurden nicht inkludiert. Die unmittelbare Intervention nach Feststellung des jeweiligen Netzhautstatus ist im Unterpunkt **Reintervention** der jeweiligen Netzhaut-Passage angegliedert.

Primäre Netzhautanlage Die primäre Netzhautanlage betraf den anatomischen Netzhautstatus bei Entlassung aus dem stationärem Aufenthalt nach Oxane[®] HD-Einfüllung in den Glaskörperraum und wurde dem anatomischen Erfolg gleichgesetzt.

In dieser Studie gestaltete sich die primäre Netzhautanlage (Abb.17) folgendermassen:

- 95,8% (n=23/24) zentrale Netzhautanlage, davon
 - * 83,3% (n=20/24) komplette Anlage;
 - * 13,5% (n= 3/24) zentrale Anlage mit umschriebener peripherer Ablatio.
- 4,2% (n= 1/24) zentral abgehoben.

Netzhautanlage nach einem Monat Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach einem Monat ergab sich folgendes Bild:

- 90,5% (19/21) zentrale Netzhautanlage, davon
 - * 61,9% (13/21) komplette Anlage;
 - *28,6% (6/21) zentrale Anlage mit umschriebener peripherer Ablatio (3x inferior, 1x nasal, 2x superior).
- 9,52% (2/21) zentral abgehoben.

Bei allen Patienten war der Glaskörperraum zu diesem Zeitpunkt mit Oxane[®] HD tamponiert.

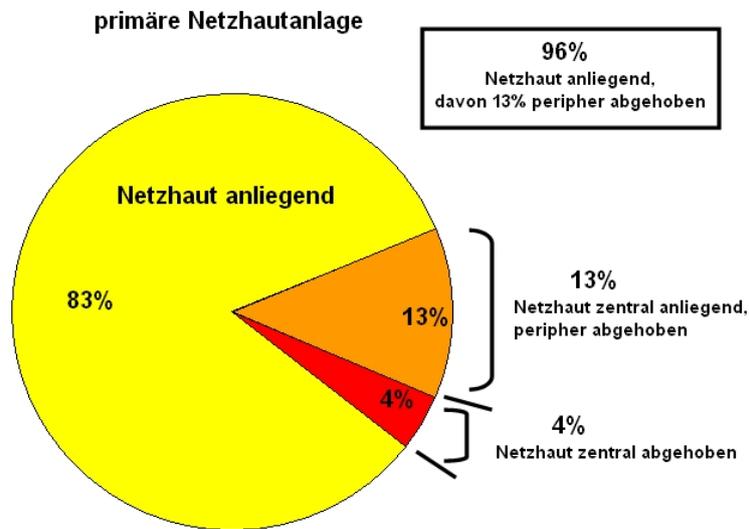


Abbildung 17: primäre Netzhautanlage

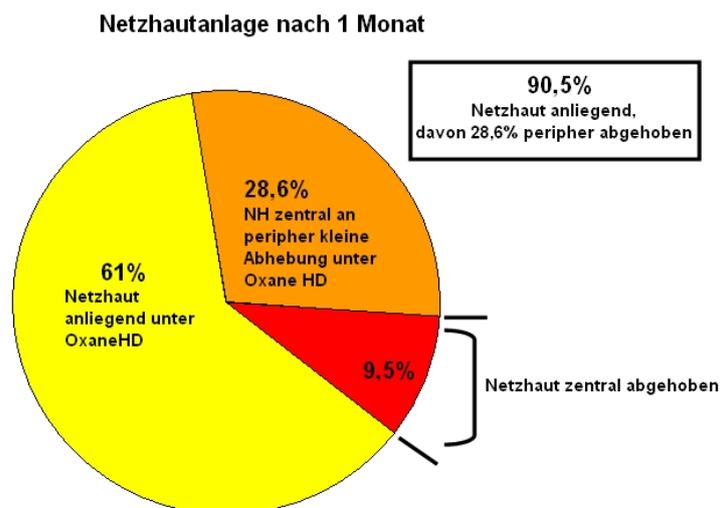


Abbildung 18: Netzhautanlage nach 1 Monat

Reinterventionen nach 1 Monat:

- Zur Absicherung einer peripheren Ablatio erfolgten:
3x eine Laserretinopexie;
3x eine Vitrektomie mit Auffüllung von Oxane[®] HD.
- Zur Behebung der zentrale Ablatio retinae:
1x eine Vitrektomie mit Auffüllung von Oxane[®] HD.
1x wurde die erfolgreiche Spontanresorption der subretinalen Flüssigkeit im Bereich der Makula bei adäquater Positionierung auf dem Rücken abgewartet.

Netzhautanlage nach 3 Monaten Nach drei Monaten stellten sich 19 Patienten zur Kontrolle wieder vor. Der Fundusbefund ergab:

- 100% (19/19) eine zentrale Netzhautanlage, davon
 - * 89,5% (17/19) eine komplette Anlage;
 - * 10,5% (2/19) eine zentrale Anlage mit umschriebener peripherer Ablatio (2x inferior).
- 0% zentral abgehoben.

Von 19 Patienten wies der Glaskörperraum zu diesem Zeitpunkt in

- 11 Fällen keine Endotamponade, in
- 8 eine Endotamponade mit Oxane[®] HD auf.

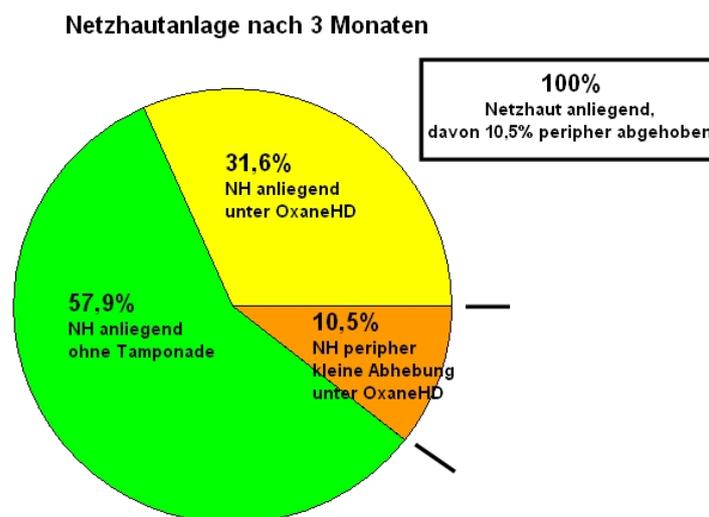


Abbildung 19: Netzhautanlage nach 3 Monat

Reinterventionen nach 3 Monaten: Es erfolgte bei beiden Patienten mit peripherer Ablatio unter Silikon eine Revitrektomie. Auffallend war die Lokalisation der Ablatio retinae im inferioren Bereich der Netzhaut.

Netzhautanlage nach sechs Monaten Zum Zeitpunkt der 6-Monats-Kontrolle wurden 18 Patienten vorstellig:

- 94,4% (17/18) zentrale Netzhautanlage, davon
 - * 77,8% (14/18) komplette Anlage;

- * 16,7% (3/18) zentrale Anlage mit umschriebener peripherer Ablatio retinae (1x nasal, 1x temporal, 1x superior).
- 5,6% (1/18) zentral abgehoben.

Von 19 Patienten hatten

- 13 keine Endotamponade,
- 3 eine Endotamponade mit Oxane[®] HD,
- 3 eine Endotamponade mit Oxane[®]5700.

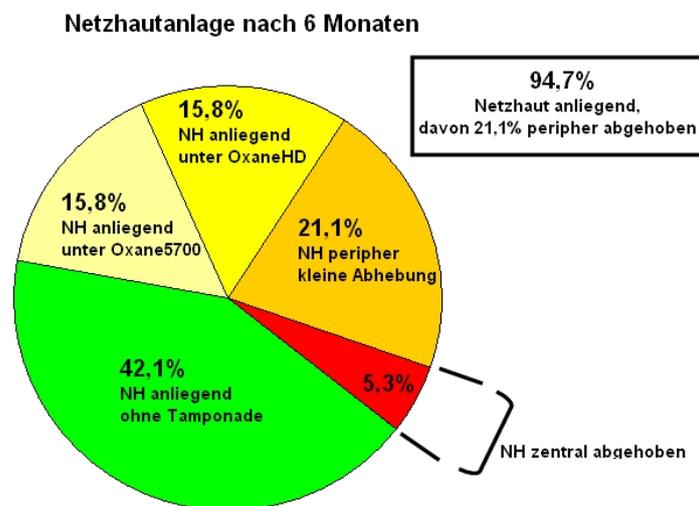


Abbildung 20: Netzhautanlage nach 6 Monat

Reinterventionen nach 6 Monaten:

- Zur Absicherung einer peripheren Ablatio retinae:
1x Laserretinopexie.
- Zur Behebung der zentralen Ablatio retinae:
1x ppV mit Silikonwechsel von Oxane[®] HD auf Oxane[®]5700 aufgrund einer großflächigen und sehr dichten epiretinalen Proliferation.

Netzhautanlage nach 12 Monaten Zur Abschlussuntersuchung erschienen 17 Patienten. Die Netzhautanlage sah wie folgt aus:

- 100% (17/17) zentrale Netzhautanlage, davon
 - * 64,7% (11/17) komplette Anlage
 - * 35,3% (6/17) zentrale Anlage mit umschriebener peripherer Ablatio retinae.
- 0% zentral abgehoben.

Die graphische Darstellung zeigt Abbildung 21.

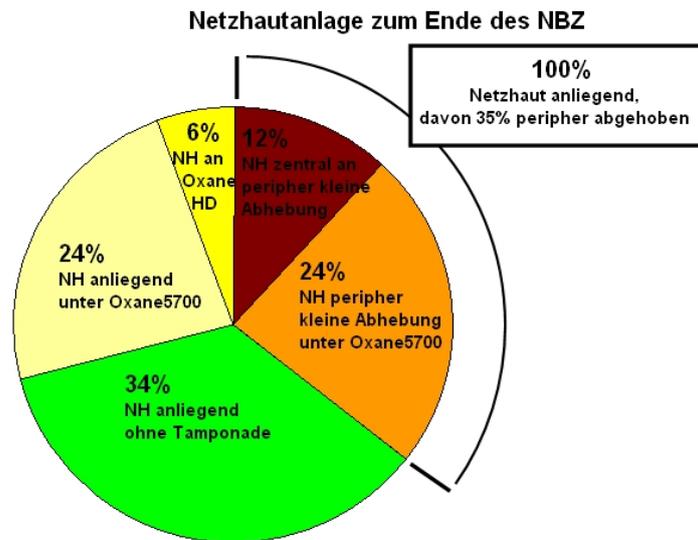


Abbildung 21: Netzhautanlage nach 12 Monaten (Ende NBZ)

Von 17 Patienten hatten

- 8 keine Endotamponade,
- 1 Patient eine Endotamponade mit Oxane[®] HD,
- 8 eine Endotamponade mit Oxane[®]5700.

Details zur Vollständigkeit der Netzhautanlage sowie dem Vorhandensein eines tamponierenden Agens sind Tabelle 12 zu entnehmen:

Zusammenfassung Netzhautanlage Ein **dauerhafter anatomischer Erfolg** der Wiederanlage der Netzhaut gelang in 35,2% ohne jegliche Endotamponade. In weiteren 11,8% lag die Netzhaut ohne tamponierendes Agens bei stabiler umschriebener und gut abgesicherter peripherer Netzhautabhebung zentral an. Wertet man diese beiden Situationen zusammen, so ergibt sich daraus eine **Erfolgsrate ohne Endotamponade** von 47%.

Wertet man alle Netzhäute, die im Zentrum vollständig anliegend waren als Erfolg,

NH Anlage Ende NBZ	Absolut	%
anliegend	17	100
* ohne Tamponade	6	35,2
* ja unter Oxane 5700	4	23,5
* ja unter Oxane®HD	1	4,17
partiell anliegend	6	35,3
* mit peripher kleiner Ablatio retinae	2	11,8
* mit peripher kleiner Ablatio retinae unter Oxane5700	4	23,5
nicht anliegend	0	0
* zentrale Ablatio retinae	0	0
* zentrale Ablatio retinae unter Silikon	0	0
	17	100

Tabelle 12: Anatomischer Erfolg bei der Abschlussuntersuchung

so liegt der Anteil an komplett und partiell anliegenden Netzhäuten bei 100%.

Bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten lag bei 9/17 (51,2%) Patienten eine Silikonendotamponade des Glaskörperaumes vor (siehe auch Tabelle 23).

Netzhautanlage	postop		1 Mon		3		6		12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
zentral anliegend	23	95,8	19	90,5	19	100,0	17	94,4	17	100
* komplett	20	83,3	13	61,9	17	89,5	14	77,8	11	64,7
* periphere kleine Ablatio retinae	3	12,5	6	28,6	2	10,5	3	16,7	6	35,3
zentral abgehoben	1	4,2	2	9,5	0	0,0	1	5,6	0	0
Anzahl n	24	100	21	100	19	100	18	100	17	100

Tabelle 13: Netzhautanlage Übersicht

4.2.4 Reintervention

Als Reintervention wurde jeder operative Eingriff gewertet, der auf einer Vitrektomie basierte, inklusive der obligatorischen Endotamponadenentfernung. Nicht gezählt wurden ergänzende Laserretinopexien, Cataract-Operationen mit Hinterkammerlinsenimplantation, drucksenkende Eingriffe oder Vorderkammerspülungen.

Die Anzahl an Revitrektomien über den gesamten NBZ gibt die Tabelle 22 für jeden Patienten individuell wieder. Die farbliche Abstufung dient der Darstellung der Eingriffsart (Vitrektomie mit Oxane[®] HD, Vitrektomie mit Oxane[®]5700, Vitrektomie mit Gasendotamponade oder Vitrektomie mit Silikonentfernung).

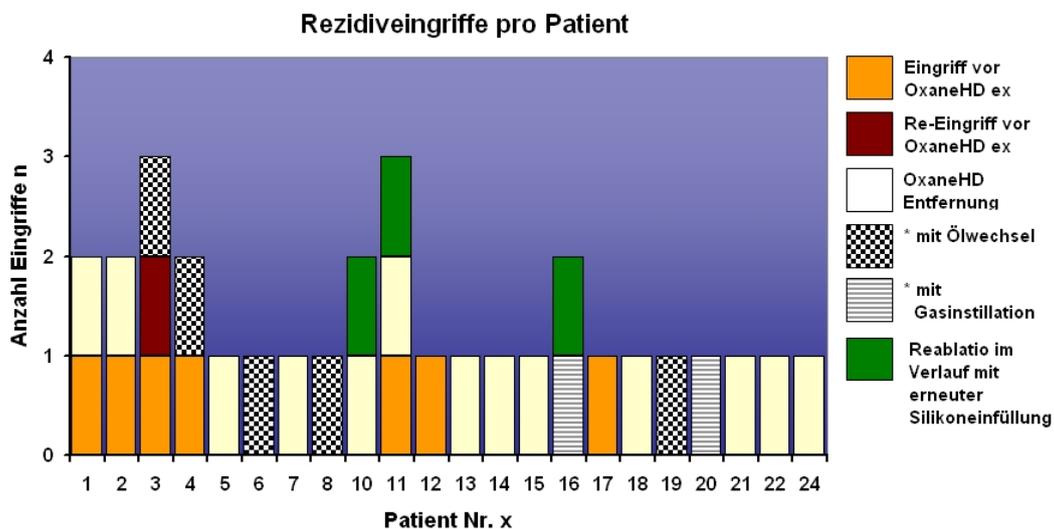


Abbildung 22: Auflistung aller Rezidiveingriffe im NBZ

Reinterventionen unter Oxane[®]HD, die nicht zur Endotamponadenentfernung oder zum -Tausch dienten Während der Verweilzeit der Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD wurde

- 7x ein singulärer Rezidiveingriff mit Oxane[®] HD Auffüllung;
- 1x ein zweite Revitrektomie mit Oxane[®] HD Auffüllung durchgeführt.

Dabei wurde, wie bereits erwähnt, die Vitrektomie zur Entfernung der Endotamponade oder der Tausch des Tamponadeagens nicht mitgezählt.

Als Ursache für die sieben Rezidiveingriffe unter Oxane[®] HD wurden folgende Gründe verzeichnet :

- Bei 3/20 Augen lag eine **partielle Unterfüllung** des Glaskörperaumes mit Oxane[®] HD und damit insuffizienter Tamponade vor. Lediglich bei einem dieser Patienten führte dieser Zustand zur Persistenz der initialen inferioren Netzhautablösung. Bei den anderen beiden Patienten war vornehmlich die Ausbildung von traktiven Membranen in Kombination mit der relativen Unterfüllung des Glaskörperaumes ausschlaggebend für den Rezidiveingriff. Die Unterfüllung ergab sich aus der Anwendung eines neuartigen Silikons. Chirurgische Erfahrungswerte hinsichtlich des Verhaltens der Endotamponade im Glaskörperaum und bei der Instrumentierung lagen nicht vor und mussten zunächst erworben werden.
- Traktionen und Membranbildung wiesen insgesamt 6 der 7 Patienten auf.
- Eine sekundäre Ablatio retinae unter Oxane[®] HD wurde in drei Fällen beobachtet.
Auffallend war, dass die Re-Ablatio retinae unter Silikon bei diesem Patienten im Bereich der inferioren Netzhaut auftrat.

Die Reinterventionen beinhaltete in 6 von 7 Fällen eine Retinotomie und in allen Fällen eine Endolaserkoagulation mit anschließender Auffüllung von Oxane[®] HD. Membranbildungen epi- oder subretinal konnten bei 6/7 Patienten beobachtet werden, drei Patient wiesen eine inferiore Ablatio retinae auf.

Entfernung der Endotamponade mit Oxane[®]HD Insgesamt wurde bei 20 Patienten Oxane[®] HD während der NBZ entfernt. Davon handelte es sich bei 15 Patienten um den ersten Rezidiveingriff.

Bei der Entfernung von Oxane[®] HD wurde in 5 Fällen auf eine herkömmliche leichte Silikonendotamponade (Oxane[®]5700) als temporärer Glaskörperersatz zurückgegriffen.

Zwei Patienten erhielten bei Entfernung von Oxane[®] HD eine Gasendotamponade (C₂F₆-Gas) als temporären Ersatz.

Reinterventionen nach Entfernung der Endotamponade mit Oxane[®]HD

Im weiteren Verlauf zeichnete sich bei drei Patienten eine erneute Re-Ablatio retinae nach Endotamponadenentfernung ab. Dies führte dazu, dass die Notwendigkeit einer wiederholten Endotamponade für den Organerhalt und die

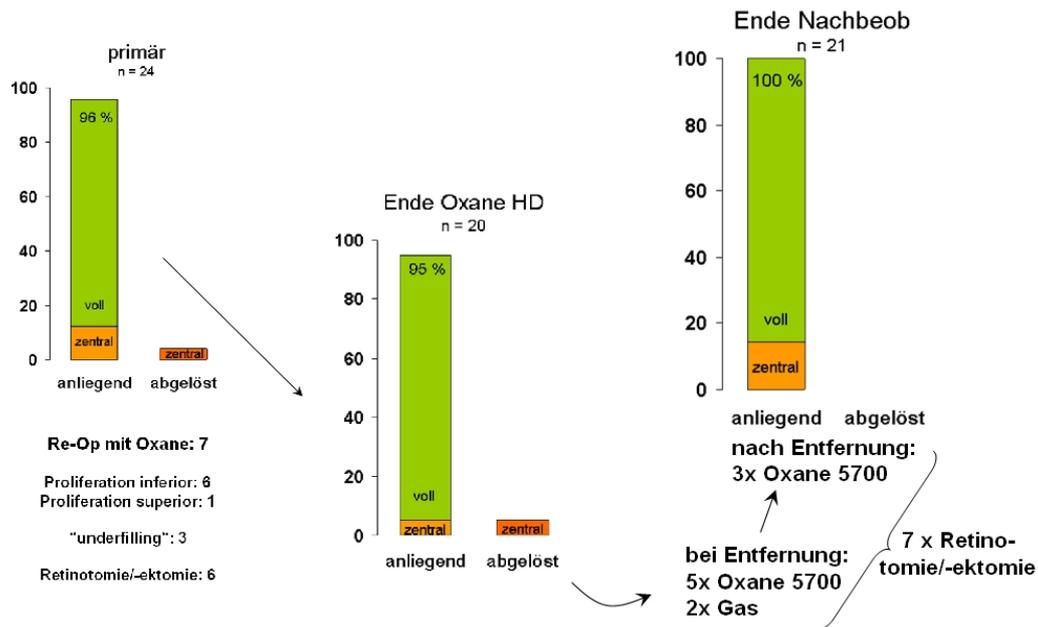


Abbildung 23: Netzhautanlage: primär, bei Oxane HD- Entfernung, nach 12 Monaten

Rehabilitation bestand. Folglich wurden diese drei Patienten mit einer erneuten leichten Silikonendotamponade versorgt.

Die Zeit, die von der Tamponadenentfernung bis zur Netzhautablösung verstrichen war betrug

- 1x 2 Tage (intraoperative vollständige und auch zum Abschluss der OP vollständige Netzhautanlage, dann aber zeitnahe Wiederablösung der Netzhaut);
- 1x 44 Tage (Reproliferation und Glaskörperblutung);
- 1x 180 Tage (subretinal verbliebenes Silikon, das zunächst eine periphere, dann eine nach zentral progrediente Netzhautabhebung verursacht hatte).

Reinterventionswahrscheinlichkeit und statistische Daten Die Wahrscheinlichkeit eines ersten Rezidiveingriffs ist in der Abbildung 24 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Betrachtet man den gesamten NBZ von 12 Monaten, so wurde jeder Patient im Mittel 1,41 Rezidiveingriffen (SD:0,67; Median 1, Spanne 1-3) unterzogen.

Wird lediglich die Zeit gewertet, in der sich die Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD intraokular befand, dann lag der Mittelwert an Rezidiveingriffen für alle Patienten bei 1,27 (SD:0,54, Median 1, Spanne 1-3).

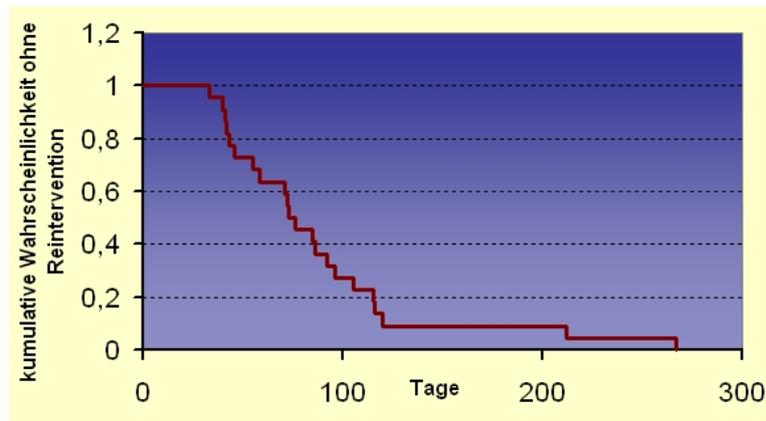


Abbildung 24: KMK: Reinterventionswahrscheinlichkeit nach initialer Silikoneingabe

4.2.5 Re-Ablatio retinae

Als Re-Ablatio retinae wurden folgende Zustände gelistet:

- Netzhaut zentral anliegend, peripher umschriebene Ablatio retinae.
- Netzhaut zentral abgehoben.

Dabei zählte nur die letztere Netzhautabhebung als anatomischer Misserfolg.

Re-Ablatio retinae im NBZ Während der gesamten NBZ kam es bei 9 Patienten zu einer Wiederablösung der Netzhaut. Einige Patienten waren gleich mehrmals betroffen (Spanne 1-3; 7 Patienten 1x, 1 Patient 2x, 1 Patient 3x). Eine dezidierte Auflistung zu welchem Zeitpunkt und welches Areal der Netzhaut betroffen war gibt Tabelle 14 wieder.

Re-Ablatio retinae	n
* unter Oxane®HD	
** zentral	2
** peripher	6
** proliferativ	1
	9
* nach Oxane®HD Entfernung	
* zentral	2
* proliferativ	1
	3

Tabelle 14: Re-Ablatio retinae

Re-Ablatio retinae unter Oxane®HD Während der Endotamponade traten 2 zentrale Ablösungen, sowie eine proliferative Re-Ablatio retinae an einem Auge auf. Bei den restlichen peripheren Ablösungen der Tabelle 14 war in

- 5 Fällen stets die inferiore Netzhaut von einem Rezidiv betroffen, lediglich
- 1x war die nasale Netzhaut Ausgangspunkt für ein beginnendes Rezidiv.

Re-Ablatio retinae nach Entfernung von Oxane®HD wurde dreimal observiert. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Re-Ablatio retinae nach Oxane® HD Entfernung ist in nachfolgender Kaplan-Meier-Kurve 25 aufgetragen (n=17).

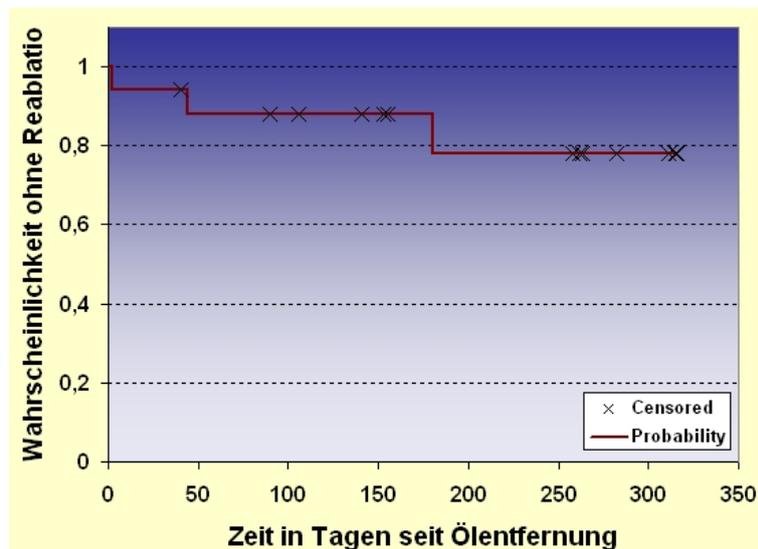


Abbildung 25: Zensierte Wahrscheinlichkeit ohne Reablatio nach Oxane®HD Entfernung

4.3 Komplikationen

4.3.1 Emulsifikation

Eine Emulsifikation eines Silikons tritt dann auf, wenn die Oberflächenspannung bis zu einem kritischen Wert abnimmt. Begünstigend wirken sakkadierende Augenbewegungen. Die ursprüngliche Silikonblase zerfällt in mehrere kleinere Teile. Diese können je nach Größe und Linsenstatus des Patienten in die Vorderkammer luxieren. Kommt es zu einer Phagozytose dispergierter Partikel durch Makrophagen, kann durch eine Verlegung des Trabekelwerks ein Sekundärglaukom resultieren.

Folgende Anzeichen einer Emulsifikation werteten wir in Abhängigkeit der Bläschenzahl als keine, leichte oder mittelschwere Emulsifikation:

- kleine Silikonbläschen im Bereich der **hinteren Augenkammer**
(direkte Ophthalmoskopie mit dem Dreispiegelkontaktglas nach Goldmann oder operative Beobachtung)
- kleine Silikonbläschen im Bereich der **vorderen Augenkammer**:
Das Vorhandensein feiner Silikonbläschen in 6-Uhr-Position im Kammerwinkel (Abb. 26) während der Gonioskopie;
Seltener konnten frei flottierende Silikonbläschen in der Kammerwasserzirkulation detektiert werden, insbesondere bei Augen mit ausgeprägter Emulsifikation.

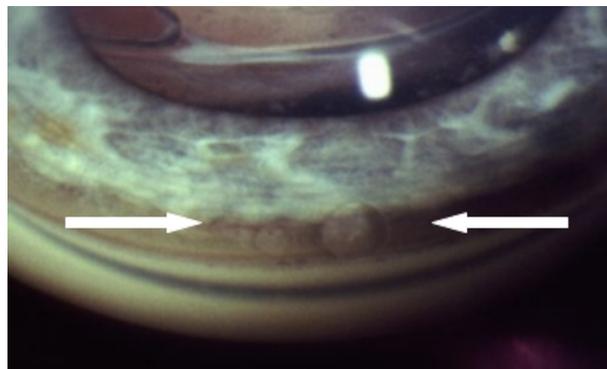


Abbildung 26: Dispersion im Kammerwinkel

Insgesamt konnten bei 14 von 24 Augen Anzeichen einer Emulsifikation entdeckt werden.

- 9 x leichte Emulsifikation
- 5 x mittelschwere Emulsifikation
- 0 x schwere Emulsifikation.

Mittelschwere Emulsifikation:

Zwei der fünf Patienten (Nr 14, 22), bei denen eine mittelschwere Emulsifikation aufgetreten war wiesen nach Entfernung der Silikonendotamponade multiple dispergierte Bläschen frei im Kammerwasser Abb. 27 der vorderen und hinteren Augenkammer zirkulierend auf.

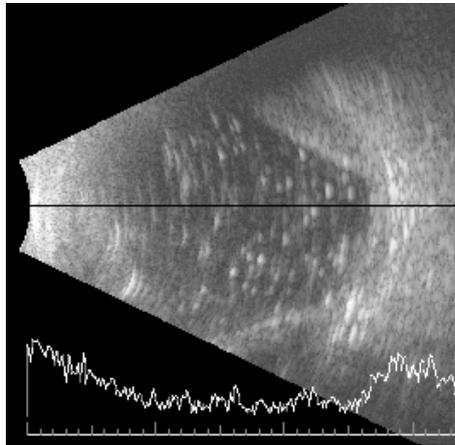


Abbildung 27: B-Bild Sonographie: GK-Raum mit dispergierten Oxane®HD Partikeln

Bei zwei dieser Patienten (1x initial pseudophak, 1x Cataract-Operation IOL-Implantation bei Oxane® HD Entfernung) wurde durch die Dispersion ein Glaukom induziert bzw. ein bestehendes Offenwinkelglaukom verstärkt. Um den Druck dauerhaft zu regulieren, wurde bei einem dieser Patienten, trotz guter medikamentöser Druckeinstellung, eine Vorderkammerspülung zur Entfernung dispergierter Silikonbläschen vorgenommen.

4.3.2 PVR-Reaktion unter Oxane®HD

Während der Silikonendotamponade mit Oxane® HD in situ kam es vermehrt zur Ausbildung von PVR-Membranen (Abb.29). Diese bildeten ein relativ dichtes und grossflächiges Interface zwischen Silikon und Retina. Der gesamten Fundus konnte dabei, ohne dass eine bevorzugte Position hätte beschrieben werden können, betroffen sein.

Die Kontraktilität der Membranen konnte zum einen an einer zunehmender Verziehung der Gefäßbögen (Abb.28), zum anderen am Auftreten traktiver Netzhautablösungen unter Oxane® HD abgelesen werden.

Zur Entfernung der Membranen wurde ein epiretinales, in drei Fällen zudem ein subretinales Peeling (Pat.2,3,17) durchgeführt. Der Schwierigkeitsgrad der operativen Entfernung der Membranen entsprach in etwa der Entfernung regulärer PVR-Membranen. Eine komplette Entfernung war in den meisten Fällen möglich. In dieser Studie hatten

- 13 von 24 Patienten eine ausgeprägte Membranbildung entwickelt.
- Von 12 Patienten gelang es, eine oder mehrere getrennte epiretinale Membranen zu asservieren.

4.3.3 Neovaskularisation unter Oxane®HD

Die Neovaskularisation der vorderen Augenabschnitte wurde lediglich bei einer Patientin gesehen, die an einem Diabetes mellitus mit eingetretenen Augenkomplikationen in Form einer PDVR litt. Diese Neovaskularisation wurde nicht auf das Vorhandensein der Oxane® HD Endotamponade zurückgeführt.

Der hintere Augenabschnitt war jedoch erstaunlich häufig von einer Neovaskularisation betroffen: Bei den im Kapitel 4.3.2 geschilderten Membranen bildeten sich teilweise sichtbare Gefäßstrukturen aus. Der Nachweis dieser Strukturen gelang entweder durch Funduskopie oder wurde bei der operativen Entfernung der Membranen detektiert.

- 6 von 12 Membranen wiesen eine makroskopisch sichtbare Neovaskularisation (Abb. 30) auf.



Abbildung 28: Epiretinale Membran mit Verziehung des oberen Gefäßbogens

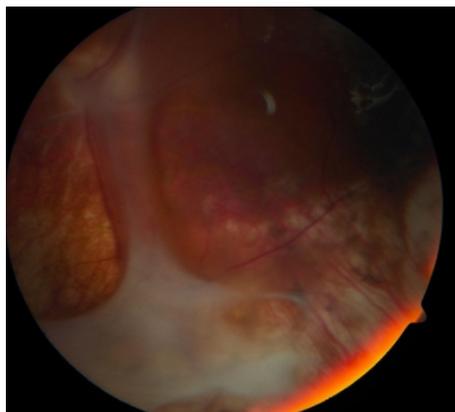


Abbildung 29: Membranbildung im Interface zwischen Silikon und Retina



Abbildung 30: Makroskopisch sichtbare Neovaskularisation im Bereich der PVR Membran

4.3.4 Immunhistochemische Aufarbeitung der Membranen und Ergebnisse

Die „gepelten“ Membranen wurden sorgfältig in Formaldehyd asserviert. Nach Einbettung in Paraffin und Zuschnitt in $5\mu\text{m}$ dicke Schnitte mit dem Mikrotom wurden verschiedenen histochemischen und immunhistochemischen (IHC) Färbungen am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster vorgenommen.

Die Übersicht des Anfärbeverhaltens gibt Abbildung 31 wieder.

Anfärbarkeit

Patient	MIB1	MNF116	S-100	CD45 (cla)	GFAP	Vimentin	CD68: PG-M1	CD31,34
BM1	-	-	-	+	+++	+++++	-	++
BM2	+	-	(+)	++	+++	+++++	(+)	+++
BM3				+	++++	+++++	-	++
BM4	-	-	-	++	++		-	++
EJ	-	-	-		+++	+++	+	+
GE1	-	-		+++	+	+++++	-	+++
GE2	+	-	-	++++	+++	+++++	-	++++
GE3	-	++	++	++	+++	+++++	-	+++
GE4	-	-		+	+++	+++++	+	+
GEI	(+)	-	+	+++	++	++++	-	++
GEII	+	-		+++	+++	+++++	-	+++
GEIII	++	-		+++	++	+++++	-	++
GU2		-		++		+++++	-	
GU3	+	+		+++	+++	+++++	-	-
JR1	+	-	++++	++	+++++	+++++	+	++
KD	+	-		+	+	+++++	-	++
KI	-	+	(+)	+++	+++	+++++	+++	+++
LW		-		++	+	++++	+	++
MGü1	-	-	-	+	++	++++	++	+
MGü2	(+)	+++	++++	+++	+++	+++++	++	++
Nma	(+)	-	(+)	++	++	++++	-	++
NMb	-	-	-	++	+	+++	-	-
RN1	-	-	-	+++	+++	+++++	(+)	++
RN2	++	-	++	+++	+++	+++	+	++++
RN3	+	(+)	+++	+++	++++	+++++	(+)	+++
GUI		-		+++	+++	+++++	-	++
GU1				+++	++	+++++	-	++++

(-) negativ; (+) schwach positiv; (+++++) stark positiv

Abbildung 31: IHC Auswertung

Die Mehrheit der Membranen zeigte eine signifikante Anfärbung bei folgenden Markern (Auflistung der Marker zur Rekapitulation: Tabelle 3):

- CD31 (23/26 Proben),
- GFAP (25/26 Proben),

- Vimentin (25/26 Proben),
- CD45 (25/26 Proben).

Durch die IHC konnten neben reichlich zellarmem kollagenem Bindegewebe drei wesentliche Komponenten als Bestandteil der Membranen herausgearbeitet werden:

- Gliazellen,
- Lymphozyten und
- Endothelbestandteile als Nachweis einer Angiogenese.

GFAP- positive Gliazellen fanden sich dabei vornehmlich in der Übergangszone Netzhaut/ PVR-Membran, während sich der Membranübergang zur Silikonblase hin zellarm und inaktiv präsentierte.

Vimentinpositive Gliazellen hingegen verteilten sich in der gesamten Membran.

Es konnten einige Silikoninklusionen (Abb. 32) in Form von ausgewaschenen Vakuolen entdeckt werden.

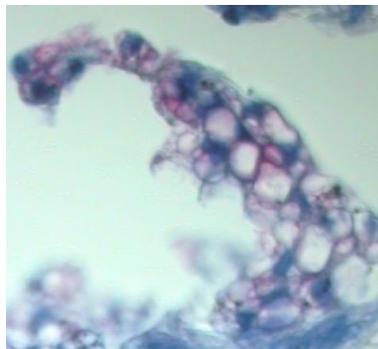


Abbildung 32: CD68: Silikoninklusionen

In neun Membranen ließen sich Makrophagenansammlungen in Form von Fremdkörperriesenzellen (Abb. 33) nachweisen, die in der **CD68** Färbung stark positiv reagierten.

Die explizite Anfärbung von Endothelstrukturen gelang in 2 Präparaten (Abb.34). In einem weitaus höheren Anteil der Membranen gelang ein indirekter Nachweis der Angiogenese durch **CD31 und CD45** (s.o.). Eine Expression von Angiogenesefaktoren wie VEGF wird anscheinend durch die Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD induziert.

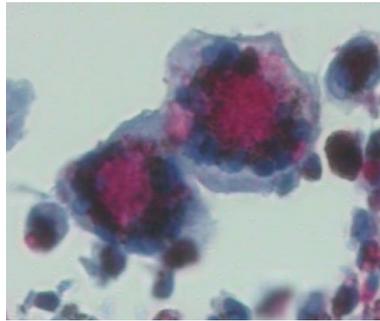


Abbildung 33: CD68: Fremdkörperriesenzelle

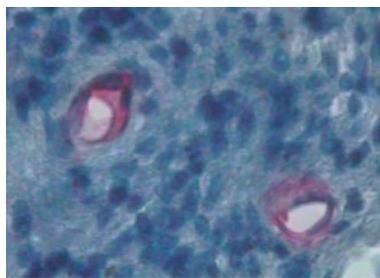


Abbildung 34: CD31 gefärbte Endothelstrukturen in einer Membran

Insgesamt zeigte sich der Proliferationsmarker **MIB-1** als nur schwach positiv, vermutlich da der größte Anteil der Membranen aus zellarmer ausgereifter kollagener Bindegewebsmatrix bestand.

Der Nachweis **MNF 116** positiver Membrananteile gelang vornehmlich an Exzidaten aus Augen, an denen eine Retinotomie durchgeführt wurde (RPE-Zellen).

S100 färbte als Fibroblasten und Gliazellmarker weniger stark als GFAP, das Ausprägungsbild war jedoch identisch.

Abbildung 35 zeigt ein Beispiel für die verschiedenen IHC-Färbungen an einer exzidierten sekundär unter Oxane[®] HD entstandenen epiretinalen Membran von Patient Nr. 6.

4.3.5 Entzündungsreaktion/ Linsenanhftung

Inflammation: Zu keiner Zeit fand sich bei unseren Patienten eine Inflammation der vorderen Augenabschnitte in Form von Zellen in der Vorderkammer, Endothelpräzipitaten, Tyndall oder Fibrinabscheidung, die auf die Wirkung bzw. Nebenwirkung des Silikons zurückgeführt wurde. Der Vorderkammerreiz bei Patient 22 wurde auf eine druckbedingte Störung der Blut-Kammerwasserschranke

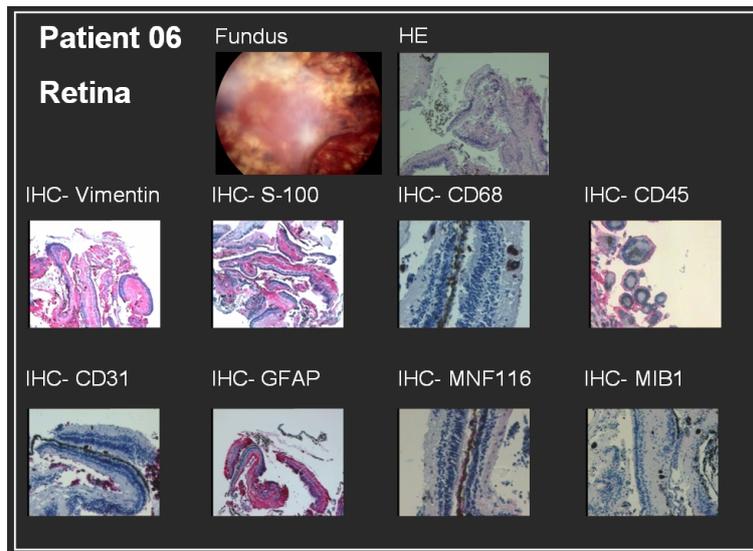


Abbildung 35: Darstellung verschiedener IHC-Färbungen an einer Membran

zurück geführt.

Reaktionen im Sinne einer Endophthalmitis mit Inflammation der hinteren Augenkammer konnten ebenfalls nicht gesehen werden. Anzeichen einer granulomatösen Ablagerung am hinteren Augenpol wurden intraoperativ jedoch bei zwei Patienten observiert.

Keratopathie: Hornhautschäden wurden zu keiner Zeit beobachtet.

Linsenanhaftung oder -Ablagerungen: Eine granulomatöse Ablagerung (siehe Abbildung 36) von pigmentierten Zellen und Makrophagen konnte bei insgesamt fünf von 20 (25%) Patienten nachgewiesen werden (Patient 4,6,8,18,19). Davon waren vier Patienten pseudophak. Die anteriore IOL-Fläche war teilweise auch mitinvolviert.

Ein phaker Patient (siehe Abbildung 37) hatte Silikonablagerungen auf der natürlichen Linsenrückfläche dargeboten.

Bei 6/20 (30%) Patienten haftete Oxane[®] HD bei Silikonentfernung relativ fest an der Linse. Davon waren jeweils 3 Patienten phak, 3 pseudophak (Patient 2,4,10,11,13,16). In einigen Fällen konnten diese Anhaftungen (siehe Abbildung 38) auch später noch an der Spaltlampe beobachtet werden (4,6,8,18,19).

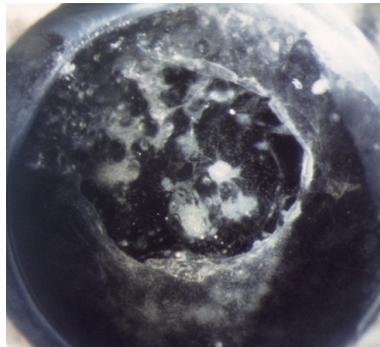


Abbildung 36: Granulomatöse Ablagerung am Pseudophakos

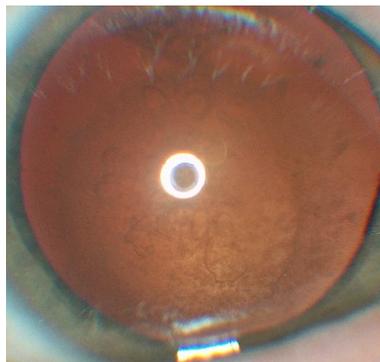


Abbildung 37: Granulomatöse Ablagerung hinter der natürlichen Linse



Abbildung 38: Residuale Silikonanhaftungen am Pseudophakos

5 Diskussion

5.1 Vorbemerkungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die anatomischen und funktionellen Ergebnisse bei der Verwendung einer schweren Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD zur Behandlung komplizierter Netzhautablösungen an 24 Patienten analysiert.

Historisch hat sich die Vitrektomie mit der Entfernung des Glaskörpers und anschließender Silikonendotamponade besonders seit den 80iger Jahren bewährt. Durch die Einführung schwerer Silikone, wie der Applikation von F₆H₈, erhoffte man sich eine geringere Rate an primären Versagern nach Vitrektomie zur Wiederanlage der Netzhaut. Oftmals jedoch rückte die anatomische und funktionelle Erfolgsrate bei vielen dieser Substanzen aufgrund der Schwere der Nebenwirkungen in den Hintergrund.

5.1.1 Allgemeine Literaturbetrachtung

Zu Beginn der Studie im Juli 2003 lag lediglich eine frisch publizierte Studie von Wolf [102] aus dem Juni 2003 bezüglich der intraokularen Verwendung von Oxane[®] HD an 33 Augen vor. Teile dieser Publikation wurden bereits auf der 98. Jahrestagung der DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.) präsentiert, ohne jedoch explizit den Handelsnamen des Silikons zu erwähnen.

Bis in den Februar 2006 hinein sind wenige Publikationen erschienen, die die klinische Verwendung von Oxane[®] HD thematisieren. Hier sind hauptsächlich die beiden Studien von Theelen [92] an 19 Patienten aus dem Juli 2004 und Rizzo [76] an 28 Patienten aus dem Juni 2005 zu zitieren. Darüber hinaus liegen zwei weitere Abstracts von Posterpräsentationen auf der ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) vor. Genovesi-Ebert [29] berichtete dort im Jahr 2005 über die Anwendung von Oxane[®] HD an drei Augen mit Makulalöchern, während Gora [33] im Jahr 2004 an 20 Patienten die Effizienz und Sicherheit von Oxane[®] HD untersuchte.

Ergebnisse großer randomisierter Studien stehen noch aus.

Die drei oben genannten Studien, die sich mit der anatomischen und funktionellen Erfolgsrate von Oxane[®] HD beschäftigten, werden im Verlauf der Diskussion wiederholt zitiert und mit den eigenen Daten verglichen. Wenn es sinnvoll erschien, wurde der Vergleichsradius auf andere „schwere“ oder „herkömmliche leichte“ Silikone ausgedehnt.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Visus

Der bestkorrigierte Snellen-Visus mit anschliessender Transformation in logMAR Äquivalente änderte sich wie folgt:

Präoperativer Visus versus postoperativer Visus:

Einen Visusanstieg um 2 oder mehr Zeilen zeigten 62,5% (15/24) aller Augen dieser Studie. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$). Ein unveränderter Visus oder eine Veränderung innerhalb von 2 Zeilen zeigten 29,2% (7/24) der Augen zu diesem Zeitpunkt. Zwei von 24 Augen, 8,3%, hatten einen Abfall des Visus zu verzeichnen. Die durchschnittliche Visussteigerung beinhaltete eine Verbesserung um 0,48 logMAR Visusstufen zwischen präoperativem und postoperativem Visus bei Entlassung von 1,65 logMAR auf 1,17.

Präoperativer Visus versus Visus nach 12 Monaten:

Einen Visusanstieg um 2 oder mehr Zeilen zeigten 77,8% (14/18) aller Augen dieser Studie. Dieser Unterschied war im exakten Fisher Test ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Ein unveränderter Visus oder eine Veränderung innerhalb von 2 Zeilen zeigte 1 Auge (5,56%). Bei 3 von 24 Augen, 16,67%, war ein Abfall des Visus zu verzeichnen.

Die durchschnittliche Verbesserung lag bei 0,54 logMAR Visusstufen von 1,65 logMAR auf 1,15. Diese konnte in 77,8% der Augen zum Ende des NBZ etabliert werden.

Der Vergleich mit der Literatur über Oxane[®] HD zeigt einen deutlicheren Visuszugewinn in unserer Studie im Vergleich zur Referenzliteratur. So liegt die funktionelle Erfolgsrate in einer Studie von Rizzo[77] und Mitarbeitern bei 35,7% (10/28) mit durchschnittlich 0,2 logMAR Visusstufen Anstieg sechs Monate nach Silikonablassung. Aus der Studienbeschreibung lässt sich nicht erkennen, wieso eine derartige Differenz zustande kommt. Wolf[102] et al. hingegen haben in einer prospektiven kontrollierten klinische Beobachtungsstudie an 33 Augen eine funktionelle Erfolgsrate, per definitionem Visus $\geq 20/400$, von 72,7% (24/33) nach 12 Monaten verzeichnet. In unserer Studie war dies bei 18/24 Patienten, d.h. 75% zu verzeichnen.

Der Visusanstieg bei der Verwendung herkömmlicher Silikonendotamponaden bei Netzhautablösungen mit PVR wird von 53% $\geq 5/300$ [34], 55% $\geq 5/200$ [4] bis 69% $\geq 5/200$ [61] beziffert.

Relevant im Hinblick auf die Sehschärfe ist dabei in erster Linie nicht die Art oder

Viskosität der verwendeten Endotamponade, ob es sich z.B. um ein 1000 oder 5000 Centistoke Silikonderivat handelt [85], sondern die jeweilige Grunderkrankung des Auges, die als Ursache für die Verwendung einer Endotamponade (PDVR, Trauma, PVR, Makulaforamen, chorioretinale Entzündungen, Endophthalmitis, Riesenriß [57], Makulatranslokation [53] etc.) vorlag.

In punkto Sehschärfe scheint Oxane[®] HD ein alternatives Therapeutikum zu den herkömmlichen Silikonen darzustellen.

5.2.2 Tensio

Unser Patientenkollektiv zeigte überwiegend kurzfristige, zumeist medikamentös regulierbare Druckschwankungen (siehe Kapitel 4.2.2),

- 3/20 Augen, 15%, in den hypotonen,
- 3/20 Augen, 15%, in den hypertonen Druckbereich.

Ein dauerhaftes Sekundärglaukom wurde nicht observiert, eine dauerhafte Hypotonie ebenso wenig, wobei ein Auge zum Ende des NBZ eine Tendenz in diese Richtung aufwies.

Insgesamt verzeichneten wir einen Tensioanstieg von im Mittel 11,6 mmHg (SD 4,52) präoperativ auf 13,5 mmHg (SD 4,32) postoperativ nach der Silikoneingabe. Zum Ende des NBZ lag der mittlere Augendruck bei 13,2 mmHg (SD 4,61).

Wolf[102] berichtet unmittelbar postoperativ über einen Tensioanstieg in 2 von 33 Augen (6%), der mit einer Entfernung von 0,12ml Silikon reguliert wurde. Drei Monate später wurde in 4 Augen ein erhöhter Augendruck gemessen, der medikamentös reguliert werden konnte. Nach Oxane[®] HD Entfernung war der Augendruck bei zwei Patienten > 25mmHg.

Ergebnisse von Rizzo ergeben in vier von 28 Augen 14,3% erhöhte intraokulare Druckwerte während Theelen[92] keine Angaben diesbezüglich macht.

Vergleicht man den Augendruck unter Oxane[®] HD mit den Beobachtungen bei der Verwendung anderen Endotamponaden, zeigen sich gravierende Unterschiede zugunsten der Anwendung von Oxane[®] HD. Das vor einigen Jahren erprobte F₆H₈ macht langfristig teilweise fatale Hypotonien, die bis zum Organverlust durch Phthisis bulbi, Schatz[83] berichtet über 2/18 Augen (11,1%) mit Phthisis, führen können. Der Anteil an dauerhaften Hypotonien lag in der Studie von Gerding[30] bei 64,3%(9/14).

Anders dagegen ist die Druckentwicklung unter Standard-Silikonen. Jonas[44] berichtet in einer Studie mit 198 Patienten über eine druckbedingte Neuropathie

des Sehnerven in 14 Augen (7,1%). Dabei hatten 8 Patienten bereits präoperativ ein vorbekanntes Glaukom mit der Notwendigkeit einer dauerhaften antiglaukomatösen Medikation. Statistisch unabhängig war in seiner Studie die Dauer der Silikonendotamponade vom Augendruck.

Die durchschnittliche Standzeit von Oxane[®] HD von 3 Monaten und länger scheinen, bezogen auf den Augeninnendruck, gut toleriert zu werden.

5.2.3 Netzhautanlage

Anatomischen Erfolg ohne jegliches tamponierendes Agens gelang in unserer Studie nur bei 35,2% der Augen. Schließt man folgende Patienten, die eine zentrale Netzhautanlage besaßen und lediglich eine periphere abgesicherte und klinisch stabile Ablatio retinae aufwiesen in die Gruppe mit ein, so summiert sich die Erfolgsrate auf 47%. Abhängig von der Dauer der Nachbeobachtungszeit und der Definition des anatomischen Erfolges ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse.

Wendet man, wie in unserem Fall, eine weniger stringente Definition des anatomischen Erfolges, der auf der Tatsache der zentralen Netzhautanlage, ungeachtet eines vorhandenen oder nicht vorhandenen Tamponadeagens und ungeachtet der Tatsache ob eine periphere Ablatio retinae vorlag oder nicht an, lag der anatomische Erfolg nach 12 Monaten sogar bei 100%.

Untersuchungen von Rizzo [77] an einem vergleichbar inhomogenen Patientenkollektiv ergeben, bezogen auf die Netzhautanlage ein ähnliches Ergebnis. Die primäre Netzhautanlage betrug 100%. Ein gleiches Bild lag zum Ende der Silikonendotamponade mit Oxane[®] HD vor. In Rizzos Arbeit lag die anatomische Erfolgsrate der Netzhautanlage ohne jegliches tamponierendes Agens sechs Monate nach Silikonentfernung bei 53,5% (15/28). Eine Einteilung in Untergruppen gab einen Hinweis darauf, dass die Netzhautanlage bei Patienten ohne gleichzeitige externe Tamponade (Cerclage) deutlich erfolgreicher war. Die Rate lag bei 84,6% im Vergleich zu der Untergruppe mit externer Tamponade. Der anatomische Erfolg betrug hier lediglich 26%.

Wendet man diese Überlegungen in unserer Studie an, ergibt sich eine Erfolgsrate von 64,7% im Vergleich zu 35,3% zugunsten der Gruppe ohne externe Tamponade durch Buckelchirurgie. Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis nicht (exakter Fisher Test). Die Drop-out Rate, demzufolge die Patientenzahl zu Ende der NBZ auf 17 sank, begrenzen die Tragweite der hier getroffenen Aussagen.

Angesichts der profunden Vorerkrankungen der Augen scheint Oxane[®] HD in

Bezug auf den anatomischen Erfolg ähnlich gut zu funktionieren, wie andere getestete schwere Silikone oder Mischsubstanzen ([30],[12]).

5.2.4 Reinterventionsrate

In unserer Studie gab es bei 9/20 Patienten eine Reintervention. Dreimal war eine Ablatio retinae unter Silikonendotamponade für den Rezidiveingriff, in den restlichen 4 Fällen die Ausbildung flächiger epi- oder subretinaler Membranen mit massiver Traktion der Netzhaut für eine Op-Notwendigkeit ausschlaggebend.

Erstaunlich ist die hohe Rezidivrate im Bereich der inferioren Netzhaut. Entgegen der Erwartung, dass aufgrund der Dichte des Tamponadeagens ein optimaler Wirkeffekt in den unteren Netzhautquadranten aufzufinden sein müsste und dieses protektiv der Bildung von Proliferationen entgegenwirkt und damit die Rate an proliferationsbedingten Netzhautwiederablösungen senken sollte, finden sich in dieser Studie 5 von 6 peripheren Wiederablösungen im inferioren Netzhautsektor. Folgende Erklärungsmöglichkeiten können hier in Betracht gezogen werden:

1. Die spezifische Dichte von $1,03 \text{ g/cm}^3$ ist zu gering, um dauerhaft einen Tamponadeeffekt im inferioren Netzhautbereich bewirken. Während der Entfernung von Oxane[®] HD war bei 2 Patienten auffallend, dass das Silikon in einem Fall spontan nach oben aufstieg, in einem Fall war ein mangelndes Absinken des Silikons zu verzeichnen. Das Silikon schien eine Art Schwebezustand einzunehmen.
2. Wetterqvist [98] konnte beweisen, dass die Anatomie der Silikonblase einen entscheidenden Einfluss auf den Tamponadeeffekt ausübt. Gerade in Augen, die eine externe Tamponade aufwiesen und dadurch einer sehr starken Indentation unterlagen schien sich die Form der Oxane[®] HD Silikonblase nicht optimal anpassen zu können.
3. Aufgrund der immunhistochemischen Ergebnisse liegt die Tatsache nahe, dass Oxane[®] HD selbst eine immunmodulatorische Wirkung besitzt. Histologisch gelang der Nachweis von Leukozytenaggregation in den gebildeten Sekundärmembranen. Auch konnte die Bildung von (Fremdkörper-) Riesenzellen gezeigt werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine lymphozytenmedierte Entzündung vorlag. Die Membranen wären dann reaktiv entstanden. Der kontraktile Charakter dieser Membranen könnte trotz eines guten Tamponadeeffektes des Agens zu wiederholtem Versagen geführt haben.

Untersuchungen von Rizzo [77] wurden an einem vergleichbar inhomogenen Patientenkollektiv durchgeführt und ergeben vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Reinterventionsrate. In seiner Arbeit liegt die Rate der Netzhautanlage sechs Monate nach Silikonentfernung bei 53,5%. Unser Patientenkollektiv zeichnete sich durch eine inhomogene Pathogenese der Ablatio retinae und eine unterschiedliche Anzahl an Voreingriffen aus, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe kann nicht direkt geschlossen werden, dass die gefundenen Proliferationen, die hauptsächlich für eine Reintervention verantwortlich zu machen waren, bei einem vergleichbaren Kollektiv mit einem anderen Silikon nicht auch entstanden wären. Oxane[®] HD scheint einen Reiz für Proliferationen im Interface zwischen Netzhaut und Silikonblase auszulösen, die sich entgegen der Erwartung besonders auf inferiore Netzhautquadranten erstrecken. Diese Proliferation scheinen durch diese spezielle Silikontamponade ausgelöst zu werden und massgeblich für die Reinterventionen verantwortlich zu sein. Ob eine derartige Reaktion bei primär vitrektomierten Augen ohne schwere Grunderkrankungen ebenfalls induziert würde lässt sich nicht beantworten.

5.3 Komplikationen

5.3.1 Emulsifikation

Im Kapitel 4.3.1 werden 5 Patienten, bei denen eine Emulsifikation in Form von kleinen Silikonpartikeln im Kammerwinkel oder aber frei flottil in der vorderen oder hinteren Augenkammer vorlagen, geschildert.

Die Analyse bezüglich Dauer der Silikonendotamponade und Vorliegen einer Emulsifikation zeigte in den einzelnen Untergruppen (mittel-wenig-keine Emulsifikation) ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur Zeit. Die mittlere intraokulare Standzeit von Oxane[®] HD war in der Gruppe mit mittlerer Emulsifikation am kürzesten (96d), während die Verweildauer bei wenig Emulsifikation 108 Tage und in der Gruppe mit keiner Emulsifikation 176 Tage betrug. Dies entspricht nicht der Erwartung aufgrund der unter Kapitel 2.2.6 geschilderten Entstehungsmechanismen einer Emulsifikation. Eine signifikante Aussage kann aufgrund der kleinen Fallzahl in den Einzelgruppen nicht gemacht werden.

Bezogen auf den Augendruck 4.2.2 wurde ersichtlich, dass ein höherer Augendruck vornehmlich bei der Gruppe zu erwarten war, die eine mäßige bis mittlere Dispersion verzeichnete. Die Induktion eines transienten Sekundärglaukoms war

zweimal auf ein so genanntes Emulsifikationsglaukom zurückzuführen, in einem Fall bestand bereits ein primäres Offenwinkelglaukom.

Theelen[92] beschrieb bei 2/19 Patienten dispergierten Partikeln, jedoch ohne Lokalisation, während Rizzo[77] in 28 Augen keine Emulsifikation beschreibt. Die mittlere intraokulare Verweildauer lag bei Theelen bei 2 Monaten, bei Rizzo bei 88 Tagen. Keinen Hinweis auf eine Emulsifikation boten die 33 von Wolf[102] untersuchten Augen.

Schwenkt man das Interesse auf Studien anderer schwerer Silikone, so darf als „Negativbeispiel“ das F_6H_8 angeführt werden. Sehr früh nach Einfüllung von F_6H_8 traten schwerwiegende, zunächst grossvolumige, dann immer feiner werdende Dispersionen auf. Gerding[30] beschrieb das Auftreten einer Emulsifikation in allen 17 untersuchten Augen.

Das neueste derzeitige schwere Silikon Densiron, welches eine Mischung aus F_6H_8 und normalem Silikon ist, zeigte in der jüngsten Studie von Sandner[80] eine schwere Emulsifikation in 7 von 48 Augen. Dabei nahm das Ausmaß an Emulsifikation in 4 Augen derart zu, dass es zur Formation eines Pseudohypopyons kam. Vergleicht man die schwere Emulsifikation in der Anwendung von F_6H_8 mit unseren Beobachtungen, so war der Ausprägungsgrad unter Oxane[®] HD in allen Fällen wesentlich milder.

Oxane[®] HD führte selten zu einer mittleren Ausprägung von Emulsifikation. Auch bei langen intraokularen Standzeiten blieb die Silikonblase weitestgehend intakt. Eine Abhängigkeit der Emulsifikationsrate von der Standzeit konnte nicht bewiesen werden. Aus diesen Angaben folgern wir hinsichtlich der Emulsifikationstendenz eine gute biologische Toleranz und Sicherheit.

5.3.2 Membranbildung und IHC

Die Induktion einer schweren proliferativen Reaktion mit Formation von Sekundärmembranen konnte in 13 von 22 Augen (59,1%) beobachtet werden. Der Vergleich des Vorhandenseins von Membranen in Abhängigkeit der Voroperationen erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,76$). Ebenso konnte keine Korrelation zwischen einer Vorvitrektomie vor Oxane[®] HD Einfüllung und der Membranentwicklung nachgewiesen werden ($p=0,31$).

Bislang macht lediglich Rizzo[77] Angaben bezüglich der Ausbildung von Membranen unter Oxane[®] HD. In 28 Augen beobachtete er 15 mal (53,6%), bei einer mittleren Silikonstandzeit von 88 Tagen, Membranen. Wolf[102] lässt Angaben bezüglich einer Membranbildung gänzlich missen.

Literaturangaben über die intraokulare Verwendung älterer schwerer Silikone wie F_6H_8 , einer intraokularen Doppelfüllung mit F_6H_8 und herkömmlichen Silikonen und die klinische Erprobung anderer verfügbarer Substanzen weisen große Unterschiede bezüglich der Ausbildung sekundärer retinaler oder subretinaler Proliferationen auf: Diese reichen von 9% bei Kirchof[48], 11% bei Schatz[83] bis 90% bei De Molfetta[23].

Unter Verwendung des neuesten schweren Silikons Densiron 68[®] kommt es derzeit nicht zur Ausbildung von reaktiven Membranen. In einer aktuellen Studie von Wong[103] über die Verträglichkeit von Densiron 68[®] an 42 Augen beschreibt dieser die Abwesenheit epiretinaler oder retrolentaler Membranformationen. Sandner[81] berichtet zwar epiretinale Membranbildung der superioren Netzhaut im Zusammenhang mit einer Reablatiorte von 8/14 Augen, die aber zeitlich betrachtet erst nach Entfernung von Densiron 68[®] auftraten.

Ob es sich bei den Membranen definitiv um PVR Reaktionen oder aber eine biologische Reaktion auf die Endotamponade selber handelt, lässt sich schwer beantworten. Die histologische Untersuchung ergab Hinweise, die für beide Pathomechanismen sprechen. Sowohl das Vorhandensein von Riesenzellen, als auch die intensive Anfärbbarkeit mit CD45 in der IHC spricht für eine, hauptsächlich lymphozytenmedierte inflammatorische Reaktion und damit für ein reaktives Geschehen.

5.3.3 Neovaskuläre epiretinale Membranen

Nimmt man eine Unterteilung der exzidierten epiretinalen Membranen in vaskuläre und avaskuläre Membranen vor, so ergab sich in unserer Studie ein 50%-iger Anteil an vaskularisierten Membranen. Typischerweise treten vaskularisierte Membranen dann auf, wenn eine ischämische Retinopathie, zumeist eine PDVR, vorliegt. Tatsächlich betrug der Anteil an Diabetikern unter den Patienten, die neovaskuläre Membranen ausbildeten, 50%. Von den 4 Patienten, die an Diabetes litten, entwickelte lediglich eine Typ-I Diabetikerin keine Membranen und somit auch keine neovaskuläre Membran. Vergleicht man das Vorliegen eines Diabetes oder die Abwesenheit eines Diabetes mit der Ausbildung von vaskulären oder avaskulären Membranen, so ergibt sich, unter der Einschränkung der kleinen Fallzahl, dennoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$) im exakten Fisher Test. Das Vorliegen eines Diabetes korreliert mit dem Auftreten einer vaskulären Membran.

Analysiert man die Dichte an Mikrogefäßen innerhalb der PVR/ PDVR Membranen

anhand des CD34 Antikörpers, zeigt die absolute Verteilung eine besonders hohe Anzahl an Gefäßen in PVR Membranen (7/8) versus PDVR Membranen (1/3), auch wenn im exakten Fisher Test kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte ($p=0,15$). Die Analyse bezüglich des Vorkommens von Lymphozyten, anhand von CD45, ergab ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz zwischen PVR und PDVR Membranen ($p=0,45$). Die Analyse des CD45 Antikörpers läßt eine Kontrollgruppe stark vermissen.

In der Literatur befassen sich immunhistochemische Analysen mit den Unterschieden epiretinaler Membranen in hypoxisch-ischämischen (diabetischen) versus nichtischämischen (nichtdiabetischen) Augen. Es liegt ein allgemeiner Konsens vor, dass in PDVR Membranen ein hypoxisch bedingter höherer Grad an Vaskularisation vorliegt: VEGF: Armstrong[9], Malecaze[64], Aiello[5];

CD31 als Nachweis endothelialer Strukturen: Tsanou[94], Ishida[43]).

Kontrollierte Studien, die die Natur epiretinaler Membranen in Abhängigkeit einer Silikonendotamponade beschreiben, ließen sich nicht finden.

Erwartungsgemäß würde man einen positiven Nachweis von Mikrogefäßen in ischämischen Augen finden. Die IHC bestätigt diese These. Unsere Analysen ergaben jedoch quantitativ gleich viele oder mehr Mikrogefäße in PVR Membranen. Es kann vermutet werden, dass Oxane[®]HD einen Einfluss auf die retinalen Homöostase ausübt, die zu einer Angiogeneseinduktion führt. Durch das ausgeprägte Vorkommen von Lymphozyten kann eine immunologische Reaktion vermutet werden, da jedoch keine Kontrollgruppe zum Vergleich vorliegt handelt es bei den Annahmen lediglich um Vermutungen. Hier liegt ein möglicher Angriffspunkt für spätere Forschungen.

5.3.4 Inflammation

In unserer Studie fanden sich keine Anzeichen für Inflammation der vorderen Augenkammer. Zwar konnte bei zwei Patienten im Verlauf der Nachbeobachtung eine zelluläre Vorderkammerreaktion bzw. ein positives Tyndallphänomen gesehen werden. Diese wurden pathogenetisch jedoch einmal einem Sekundärglaukom, ein andermal einer unmittelbar stattgehabten ec Cataract-Operation zugeordnet. Die in Theelens Studie [92] beobachtete granulomatöse Entzündung der Vorderkammer mit Ablagerung speckiger Endothelbeschläge und Pigmentklumpen im Rahmen einer zellulären Reaktion und Tyndall positiv in 7/19 Augen während der ersten 1-8 Wochen nach Silikoneinfüllung konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen

werden. Möglicherweise basiert die granulomatöse Entzündung aufgrund der Bildung von Mischprodukten beim direkten Austausch von Oxane[®] HD gegen Perfluorocarbonflüssigkeiten (siehe auch Dresp[24]). In unserer Studie wurde aus diesem Grund stets darauf geachtet, wenn möglich einen Luft-Silikon austausch durchzuführen.

Eine von Theelen beobachtete Ablagerung von Pigmentklumpen um die Silikonblase wurde bei operativer Entfernung der Endotamponade in unseren Beobachtungen nicht sichtbar. Allerdings konnte in zwei Augen eine granulomatöse Ablagerung am hinteren Pol gesehen werden, die die These einer immunogenen Reaktion unterstützt. Desweiteren trat eine Ablagerung von granulären Pigmentklumpen auf der Linse oder dem Pseudophakos bei 5 von 20 unserer Patienten auf und unterstützt die Hypothese einer granulomatösen Reaktion (siehe auch 5.3.2).

Die Studie von Theelen basiert auf engmaschigeren Kontrollen innerhalb der ersten drei Monate (2 zusätzliche Untersuchungen als in der hiesigen Studie). Unsere Beobachtungen sind durch die größere Untersuchungsabstände limitiert.

Ein Anhaltspunkt für eine granulomatöse Reaktion der anterioren Augenkammer lag nicht vor. Ein Ausschluss ist allerdings aufgrund unserer Daten nicht möglich. Die von Theelen geschilderte Beobachtung konnte auch in den anderen bisher publizierten Studien von Wolf [102] und Rizzo [77] nicht nachvollzogen werden. Hinweise für granulomatöse Veränderungen am hinteren Augenpol sehen wir aufgrund von Riesenzellbildung und ausgeprägter Lymphozyteninvasion der histologisch aufgearbeiteten Membranen bestätigt.

5.4 Zusammenfassung

Aus der inhomogenen Struktur des Patientenkollektivs ergeben sich viele Unschärfen. Der Vergleich von Untergruppen (Diabetiker, myope Patienten, voroperierte versus nicht voroperierte Patienten) in dem Patientenkollektiv ist aufgrund der niedrigen Fallzahl statistisch nicht aussagekräftig.

Limitiert wird unsere Arbeit durch eine begrenzte Anzahl an Patienten, der fehlenden Randomisierung und dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Daher sind keine definitiven Rückschlüsse bezüglich Anwendbarkeit im Vergleich zu anderen schweren Silikonendotamponaden möglich. Die Ergebnisse der derzeit laufenden prospektiven randomisierten kontrollierten Studie bleiben abzuwarten.

6 Zusammenfassung

Seit Einführung der Vitrektomie zur Behandlung der Netzhautablösung hat es weitreichende Weiterentwicklungen in der Operationstechnik und den verwendeten Operationsmaterialien gegeben. Einer dieser Fortschritte bestand in der Entdeckung des Silikons als vorübergehende postoperative Endotamponade. Die bislang etablierten Substanzen sind leichter als Wasser und entfalten aufgrund des Auftriebes ihr Wirkmaximum in der oberen Netzhauthälfte. Dadurch kann ein gravitationsbedingtes Defizit der Endotamponade im Bereich der inferioren Netzhaut entstehen. Nicht nur der mangelnde Tamponadeeffekt, sondern auch die Ansammlung retinaler Pigmentepithelzellen mit hoher Proliferationsrate und Signaltransduktoren in einem begrenzten Kompartement führt oftmals zu einem sekundären Versagen der Endotamponade in punkto Netzhautanlage bedingt durch Proliferationen.

Ziel dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie war es, funktionelle und anatomische Effizienz und Komplikationsspektrum nach Anwendung von Oxane[®] HD bei Patienten mit komplizierten vitreoretinalen Eingriffen zu erheben.

Oxane[®] HD wurde zwischen 01.07.2003 und 28.02.2004 bei insgesamt 24 Patienten (24 Augen, w=11, m=13, Median:60.5 LJ., Spanne:40-84) mit erwünschtem Tamponadeeffekt der unteren Netzhautquadranten eingesetzt (14 Augen: vorangegangener Plomben- /Glaskörperchirurgie, phak n=9, pseudophak n=15). Grunderkrankungen: 18 PVR, davon 2 posttraumatisch, 4 PDVR, 2 Makulaforamen im Staphylom bei hoher Myopie. Der Nachbeobachtungszeitraum (NBZ) betrug 12 Monate (Spanne:52-416 Tage[d]).

Bei 20 der 24 Augen (83%) konnte primär eine vollständige Netzhautanlage erreicht werden. Bei 9 Augen entwickelte sich im NBZ eine zumeist proliferationsbedingte Reablatio. Bei 3 Augen bestand eine unvollständige Endotamponade, die in einer Nachoperation behoben wurde. Bei 13 von 20 nachoperierten Augen (Reoperation oder Silikonablassung) zeigte sich ein ausgedehntes flächig membranöses Interface zwischen Endotamponade und Retina; in 6 Fällen waren die Membranen vaskularisiert. Bei 20 Augen wurde Oxane[®] HD im NBZ entfernt (MW 117d, Spanne 40-264d, Median 107d); bei 8 dieser Augen wurde Oxane[®] HD durch Oxane[®] 5700 ersetzt. Situation zum Ende des NBZ: 11/17 vollständige NH-Anlage, 6/17 partielle Ablatio, 0 vollständige Ablatio. Weitere Komplikationen: mittelstark ausgeprägte Dispersion 5/20, transiente Hypertension (≥ 25 mmHg) 3/20, permanente Hypertension 0, transiente Hypotonie 3/20, permanente Hypotonie 0; ausgeprägte Adhäsion von Oxane[®] HD an der

Linse/Pseudophakos bei Entfernung 6/20.

Die Anwendung von Oxane[®]HD erwies sich hinsichtlich der folgenden Sekundäreffekte als günstig: Dispersion, Hypertonie und Hypotonie. Auffällig war eine hohe Rate sekundärer Netzhautablösungen sowie die Ausbildung teilweise grossflächiger vaskularisierter Sekundärproliferationen zwischen Endotamponade und Retina.

Histologische und immunhistochemische Färbungen der Membranen ergaben neben zellarmen kollagenem Bindegewebe hauptsächlich Gliazellen, Lymphozyten und Endothelbestandteile als Nachweis einer Angiogenese. Aufgrund der Ergebnisanalyse ist festzustellen: Oxane[®]HD erfüllt nicht die Funktion einer schweren Endotamponade der Netzhaut. Die Verwendung hat ausgeprägte Sekundärproliferationen zur Folge. Die weitere Verwendung von Oxane[®]HD sollte daher kritisch erwogen werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 90, 2 (1983), 121–5. 0161-6420 Journal Article.
- [2] Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. silicone study report 2. *Arch Ophthalmol* 110, 6 (1992), 780–92. 0003-9950 Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial.
- [3] ABRAMS, G. W., AZEN, S. P., BARR, C. C., LAI, M. Y., HUTTON, W. L., TRESE, M. T., IRVINE, A., AND RYAN, S. J. The incidence of corneal abnormalities in the silicone study. silicone study report 7. *Arch Ophthalmol* 113, 6 (1995), 764–9. 0003-9950 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial.
- [4] ABRAMS, G. W., AZEN, S. P., MCCUEN, B. W., N., FLYNN, H. W., J., LAI, M. Y., AND RYAN, S. J. Vitrectomy with silicone oil or long-acting gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of additional and long-term follow-up. silicone study report 11. *Arch Ophthalmol* 115, 3 (1997), 335–44. 0003-9950 Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial.
- [5] AIELLO, L. P., BURSELL, S. E., CLERMONT, A., DUH, E., ISHII, H., TAKAGI, C., MORI, F., CIULLA, T. A., WAYS, K., JIROUSEK, M., SMITH, L. E., AND KING, G. L. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase c in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 46, 9 (1997), 1473–80. 0012-1797 Journal Article.
- [6] AL-JAZZAF, A. M., NETLAND, P. A., AND CHARLES, S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *J Glaucoma* 14, 1 (2005), 40–6. 1057-0829 (Print) Journal Article.
- [7] ALEXANDRIDIS, E. Silicone oil tamponade in the management of severe hemorrhagic detachment of the choroid and ciliary body after surgical trauma. *Ophthalmologica* 200, 4 (1990), 189–93. 0030-3755 (Print) Journal Article.
- [8] ARMALY, M. F. Ocular tolerance to silicones. i. replacement of aqueous and

-
- vitreous by silicone fluids. *Arch Ophthalmol* 68 (1962), 390–5. 0003-9950 Journal Article.
- [9] ARMSTRONG, D., AUGUSTIN, A. J., SPENGLER, R., AL-JADA, A., NICKOLA, T., GRUS, F., AND KOCH, F. Detection of vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. *Ophthalmologica* 212, 6 (1998), 410–4. 0030-3755 Journal Article.
- [10] ASARIA, R. H., KON, C. H., BUNCE, C., SETHI, C. S., LIMB, G. A., KHAW, P. T., AYLWARD, G. W., AND CHARTERIS, D. G. Silicone oil concentrates fibrogenic growth factors in the retro-oil fluid. *Br J Ophthalmol* 88, 11 (2004), 1439–42. 0007-1161 Journal Article.
- [11] BAUDOUIN, C., FREDJ-REYGRABELLET, D., BRIGNOLE, F., NEGRE, F., LAPALUS, P., AND GASTAUD, P. Growth factors in vitreous and subretinal fluid cells from patients with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res* 25, 1 (1993), 52–9. 0030-3747 (Print) Journal Article.
- [12] BOTTONI, F., ARPA, P., VINCIGUERRA, P., ZENONI, S., AND DE MOLFETTA, V. Combined silicone and fluorosilicone oil tamponade (double filling) in the management of complicated retinal detachment. *Ophthalmologica* 204, 2 (1992), 77–81. 0030-3755 Journal Article.
- [13] BUDDE, M., CURSIEFEN, C., HOLBACH, L. M., AND NAUMANN, G. O. Silicone oil-associated optic nerve degeneration. *Am J Ophthalmol* 131, 3 (2001), 392–4. 0002-9394 Journal Article.
- [14] CAMPOCHIARO, P. A., BRYAN, J. A., R., CONWAY, B. P., AND JACCOMA, E. H. Intravitreal chemotactic and mitogenic activity. implication of blood-retinal barrier breakdown. *Arch Ophthalmol* 104, 11 (1986), 1685–7. 0003-9950 (Print) Journal Article.
- [15] CAMPOCHIARO, P. A., AND GLASER, B. M. Platelet-derived growth factor is chemotactic for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 103, 4 (1985), 576–9. 0003-9950 (Print) Journal Article.
- [16] CASAROLI MARANO, R. P., AND VILARO, S. The role of fibronectin, laminin, vitronectin and their receptors on cellular adhesion in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35, 6 (1994), 2791–803. 0146-0404 (Print) Journal Article.
- [17] CASSWELL, A. G., AND GREGOR, Z. J. Silicone oil removal. ii. operative and postoperative complications. *Br J Ophthalmol* 71, 12 (1987), 898–902. 0007-1161 (Print) Journal Article.

-
- [18] CHANG, S. Perfluorocarbon liquids in vitreoretinal surgery. *Int Ophthalmol Clin* 32, 2 (1992), 153–63. 0020-8167 (Print) Journal Article Review.
- [19] CHARTERIS, D. G. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol* 79, 10 (1995), 953–60. 0007-1161 Journal Article Review.
- [20] CHARTERIS, D. G. Growth factors in proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 82, 2 (1998), 106. 0007-1161 (Print) Comment Editorial.
- [21] CHARTERIS, D. G., SETHI, C. S., LEWIS, G. P., AND FISHER, S. K. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye* 16, 4 (2002), 369–74. 0950-222X (Print) Journal Article Review.
- [22] CIBIS, P. A., BECKER, B., OKUN, E., AND CANAAN, S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 68 (1962), 590–9. 0003-9950 Journal Article.
- [23] DE MOLFETTA, V., BOTTONI, F., ARPA, P., VINCIGUERRA, P., AND ZENONI, S. The effect of simultaneous internal tamponade on fluid compartmentalization and its relationship to cell proliferation. *Retina* 12, 3 Suppl (1992), S40–5. 0275-004x Journal Article.
- [24] DRESP, J. H., AND MENZ, D. H. Interaction of different ocular endotamponades as a risk factor for silicone oil emulsification. *Retina* 25, 7 (2005), 902–10. 0275-004x Journal Article.
- [25] DRESP, J. H., AND MENZ, D. H. The phenomenon of sticky silicone oil. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 5 (2005), 5504–.
- [26] FANGTIAN, D., RONGPING, D., LIN, Z., AND WEIHONG, Y. Migration of intraocular silicone into the cerebral ventricles. *Am J Ophthalmol* 140, 1 (2005), 156–8. 0002-9394 Journal Article.
- [27] FAWCETT, I. M., WILLIAMS, R. L., AND WONG, D. Contact angles of substances used for internal tamponade in retinal detachment surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232, 7 (1994), 438–44. 0721-832x Journal Article.
- [28] GABBIANI, G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 200, 4 (2003), 500–3. 0022-3417 (Print) Journal Article Review.
- [29] GENOVESI-EBERT, F., RIZZO, S., BELTING, C., VENTO, A., CRESTI, F., MARTINI, R., AND PALLA, M. Oxane HD as Internal Tamponade in the

-
- Treatment of Persisting Macular Holes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 5 (2005), 5503–.
- [30] GERDING, H., AND KOLCK, A. [perfluorohexyloctane as internal tamponade in patients with complicated retinal detachment. results after 6 months]. *Ophthalmologie* 101, 3 (2004), 255–62. 0941-293x Journal Article.
- [31] GLICENSTEIN, J. [history of augmentation mammoplasty]. *Ann Chir Plast Esthet* 50, 5 (2005), 337–49. 0294-1260 (Print) Historical Article Journal Article.
- [32] GOLDBAUM, M. H., MCCUEN, B. W., HANNEKEN, A. M., BURGESS, S. K., AND CHEN, H. H. Silicone oil tamponade to seal macular holes without position restrictions. *Ophthalmology* 105, 11 (1998), 2140–7; discussion 2147–8. 0161-6420 (Print) Clinical Trial Journal Article Multicenter Study.
- [33] GORA, F., LOHMANN, C., SACHS, H., AND GABEL, V. Heavy Silicone Oil (Oxane Hd) as Long-Term Tamponade for Complicated Retinal Detachment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 5 (2004), 2047–.
- [34] HAN, L., CAIRNS, J. D., CAMPBELL, W. G., MCCOMBE, M. F., HERIOT, W. J., AND HEINZE, J. B. Use of silicone oil in the treatment of complicated retinal detachment: results from 1981 to 1994. *Aust N Z J Ophthalmol* 26, 4 (1998), 299–304. 0814-9763 (Print) Journal Article.
- [35] HAUT, J., CHERMET, M., VAN EFFENTERRE, G., AND ROBERT, P. [technic and results of liquid silicone injection combined with vitrectomy in the treatment of retinal inversions]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 80, 6-7 (1980), 517–8. 0081-1270 (Print) Journal Article.
- [36] HERBERT, E., STAPPLER, T., WETTERQVIST, C., WILLIAMS, R., AND WONG, D. Tamponade properties of double-filling with perfluorohexyloctane and silicone oil in a model eye chamber. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242, 3 (2004), 250–4. 0721-832x Journal Article.
- [37] HISCOTT, P., MAGEE, R. M., COLTHURST, M., LOIS, N., AND WONG, D. Clinicopathological correlation of epiretinal membranes and posterior lens opacification following perfluorohexyloctane tamponade. *Br J Ophthalmol* 85, 2 (2001), 179–83. 0007-1161 Journal Article.
- [38] HISCOTT, P., MORINO, I., ALEXANDER, R., GRIERSON, I., AND GREGOR, Z. Cellular components of subretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 3 (Pt 5) (1989), 606–10. 0950-222X (Print) Journal Article.

-
- [39] HISCOTT, P. S., GRIERSON, I., TROMBETTA, C. J., RAHI, A. H., MARSHALL, J., AND MCLEOD, D. Retinal and epiretinal glia—an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 68, 10 (1984), 698–707. 0007-1161 (Print) Journal Article.
- [40] HOERAUF, H., KOBUCH, K., DRESP, J., AND MENZ, D. H. Combined use of partially fluorinated alkanes, perfluorocarbon liquids and silicone oil: an experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239, 5 (2001), 373–81. 0721-832X (Print) Journal Article.
- [41] HONAVAR, S. G., GOYAL, M., MAJJI, A. B., SEN, P. K., NADUVILATH, T., AND DANDONA, L. Glaucoma after pars plana vitrectomy and silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Ophthalmology* 106, 1 (1999), 169–76; discussion 177. 0161-6420 Journal Article.
- [42] HULTSCH, E. The scope of hyaluronic acid as an experimental intraocular implant. *Ophthalmology* 87, 7 (1980), 706–12. 0161-6420 Journal Article.
- [43] ISHIDA, S., SHINODA, K., KAWASHIMA, S., OGUCHI, Y., OKADA, Y., AND IKEDA, E. Coexpression of vegf receptors vegf-r2 and neuropilin-1 in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 7 (2000), 1649–56. 0146-0404 Journal Article.
- [44] JONAS, J. B., KNORR, H. L., RANK, R. M., AND BUDDE, W. M. Intraocular pressure and silicone oil endotamponade. *J Glaucoma* 10, 2 (2001), 102–8. 1057-0829 Journal Article.
- [45] KAMPIK, A., KENYON, K. R., MICHELS, R. G., GREEN, W. R., AND DE LA CRUZ, Z. C. Epiretinal and vitreous membranes: comparative study of 56 cases. 1981. *Retina* 25, 5 Suppl (2005), 1445–54. 0275-004X (Print) Biography Classical Article Historical Article Journal Article.
- [46] KASNER, D., MILLER, G. R., TAYLOR, W. H., SEVER, R. J., AND NORTON, W. Surgical treatment of amyloidosis of the vitreous. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 72, 3 (1968), 410–8. 0002-7154 Journal Article.
- [47] KAUFFMANN, D. J., VAN MEURS, J. C., MERTENS, D. A., PEPERKAMP, E., MASTER, C., AND GERRITSEN, M. E. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35, 3 (1994), 900–6. 0146-0404 (Print) Journal Article.
- [48] KIRCHHOF, B., WONG, D., VAN MEURS, J., HILGERS, R. D., MACEK, M., LOIS, N., AND SCHRAGE, N. F. Use of perfluorohexyloctane as

-
- a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 133, 1 (2002), 95–101. 0002-9394 Journal Article Multicenter Study.
- [49] KON, C. H., ASARIA, R. H., OCCLESTON, N. L., KHAW, P. T., AND AYLWARD, G. W. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 84, 5 (2000), 506–11. 0007-1161 (Print) Journal Article.
- [50] KON, C. H., OCCLESTON, N. L., CHARTERIS, D., DANIELS, J., AYLWARD, G. W., AND KHAW, P. T. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39, 8 (1998), 1524–9. 0146-0404 Journal Article.
- [51] KORNER, F., AND BOHNKE, M. [vitrectomy in proliferative vitreoretinopathy. anatomical and functional results in 501 patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 206, 4 (1995), 239–45. 0023-2165 (Print) Journal Article.
- [52] LA HEIJ, E. C., HENDRIKSE, F., AND KESSELS, A. G. Results and complications of temporary silicone oil tamponade in patients with complicated retinal detachments. *Retina* 21, 2 (2001), 107–14. 0275-004x Journal Article.
- [53] LAI, J. C., LAPOLICE, D. J., STINNETT, S. S., MEYER, C. H., ARIEU, L. M., KELLER, M. A., AND TOTH, C. A. Visual outcomes following macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy. *Arch Ophthalmol* 120, 10 (2002), 1317–24. 0003-9950 (Print) Journal Article.
- [54] LAMBROU, F. H., BURKE, J. M., AND AABERG, T. M. Effect of silicone oil on experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105, 9 (1987), 1269–72. 0003-9950 Journal Article.
- [55] LAQUA, H., AND MACHEMER, R. Clinical-pathological correlation in massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 80, 5 (1975), 913–29. 0002-9394 (Print) Journal Article.
- [56] LAQUA, H., AND MACHEMER, R. Glial cell proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation). *Am J Ophthalmol* 80, 4 (1975), 602–18. 0002-9394 (Print) Journal Article.
- [57] LEAVER, P. K., AND BILLINGTON, B. M. Vitrectomy and fluid/silicone-oil exchange for giant retinal tears: 5 years follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227, 4 (1989), 323–7. 0721-832X (Print) Journal Article.

-
- [58] LEWIS, H., AABERG, T. M., AND ABRAMS, G. W. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 111, 1 (1991), 8–14. 0002-9394 Journal Article.
- [59] LEWIS, H., AND SANCHEZ, G. The use of perfluorocarbon liquids in the repositioning of posteriorly dislocated intraocular lenses. *Ophthalmology* 100, 7 (1993), 1055–9. 0161-6420 (Print) Case Reports Journal Article.
- [60] LIMB, G. A., LITTLE, B. C., MEAGER, A., OGILVIE, J. A., WOLSTENCROFT, R. A., FRANKS, W. A., CHIGNELL, A. H., AND DUMONDE, D. C. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 5 (Pt 6) (1991), 686–93. 0950-222x Journal Article.
- [61] LUCKE, K. H., FOERSTER, M. H., AND LAQUA, H. Long-term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. *Am J Ophthalmol* 104, 6 (1987), 624–33. 0002-9394 (Print) Journal Article.
- [62] MACHEMER, R. The development of pars plana vitrectomy: a personal account. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233, 8 (1995), 453–68. 0721-832x Historical Article Journal Article.
- [63] MACHEMER, R., AABERG, T. M., FREEMAN, H. M., IRVINE, A. R., LEAN, J. S., AND MICHELS, R. M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 112, 2 (1991), 159–65. 0002-9394 Journal Article.
- [64] MALECAZE, F., CLAMENS, S., SIMORRE-PINATEL, V., MATHIS, A., CHOLLET, P., FAVARD, C., BAYARD, F., AND PLOUET, J. Detection of vascular endothelial growth factor messenger rna and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112, 11 (1994), 1476–82. 0003-9950 Journal Article.
- [65] MEINERT, H., AND ROY, T. Semifluorinated alkanes—a new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology. *Eur J Ophthalmol* 10, 3 (2000), 189–97. 1120-6721 (Print) Journal Article.
- [66] MERTENS, S., BEDNARZ, J., RICHARD, G., AND ENGELMANN, K. Effect of perfluorodecalin on human retinal pigment epithelium and human corneal endothelium in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238, 2 (2000), 181–5. 0721-832X (Print) Journal Article.
- [67] MORINO, I., HISCOTT, P., MCKECHNIE, N., AND GRIERSON, I. Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *Br J Ophthalmol* 74, 7 (1990), 393–9. 0007-1161 (Print) Journal Article.

-
- [68] NAGASAKI, H., SHINAGAWA, K., AND MOCHIZUKI, M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Prog Retin Eye Res* 17, 1 (1998), 77–98. 1350-9462 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [69] NAGINENI, C. N., KUTTY, V., DETRICK, B., AND HOOKS, J. J. Expression of pdgf and their receptors in human retinal pigment epithelial cells and fibroblasts: regulation by tgf-beta. *J Cell Physiol* 203, 1 (2005), 35–43. 0021-9541 (Print) Journal Article.
- [70] NAKAMURA, K., REFOJO, M. F., CRABTREE, D. V., PASTOR, J., AND LEONG, F. L. Ocular toxicity of low-molecular-weight components of silicone and fluorosilicone oils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32, 12 (1991), 3007–20. 0146-0404 Journal Article.
- [71] PAPP, A., TOTH, J., KERENYI, T., JACKEL, M., AND SUVEGES, I. Silicone oil in the subarachnoidal space—a possible route to the brain? *Pathol Res Pract* 200, 3 (2004), 247–52. 0344-0338 Case Reports Journal Article.
- [72] PASTOR, J. C. Proliferative vitreoretinopathy: an overview. *Surv Ophthalmol* 43, 1 (1998), 3–18. 0039-6257 Journal Article Review.
- [73] PASTOR, J. C., DE LA RUA, E. R., AND MARTIN, F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 21, 1 (2002), 127–44. 1350-9462 Journal Article Review.
- [74] RACHAL, W. F., AND BURTON, T. C. Changing concepts of failures after retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 97, 3 (1979), 480–3. 0003-9950 Journal Article.
- [75] RIEDEL, K. G., GABEL, V. P., NEUBAUER, L., KAMPIK, A., AND LUND, O. E. Intravitreal silicone oil injection: complications and treatment of 415 consecutive patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228, 1 (1990), 19–23. 0721-832x Journal Article.
- [76] RIZZO, S., GENOVESI-EBERT, F., BELTING, C., FOLTRAN, F., GANDOLFO, E., LESNONI, G., DELL’OMO, E., ZENONI, S., AZZOLINI, M., AND DE MOLFETTA, V. Long-term vitreous replacement with perfluorohexyloctane and silicone oil: preliminary reports of a multicentric study. *Ophthalmologica* 219, 3 (2005), 147–53. 0030-3755 Journal Article Multicenter Study.
- [77] RIZZO, S., GENOVESI-EBERT, F., BELTING, C., VENTO, A., AND CRESTI, F. A pilot study on the use of silicone oil-rmn3 as heavier-than-water endotamponade agent. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2005), 1–5. 0721-832x Journal article.

-
- [78] ROIDER, J., HOERAUF, H., KOBUCH, K., AND GABEL, V. P. Clinical findings on the use of long-term heavy tamponades (semifluorinated alkanes and their oligomers) in complicated retinal detachment surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240, 12 (2002), 965–71. 0721-832x Clinical Trial Journal Article.
- [79] RYAN, S. J. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. *Am J Ophthalmol* 100, 1 (1985), 188–93. 0002-9394 (Print) Journal Article.
- [80] SANDNER, D., AND ENGELMANN, K. First experiences with high-density silicone oil (densiron) as an intraocular tamponade in complex retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2005), 1–11. 0721-832x Journal article.
- [81] SANDNER, D., ENGELMANN, K., AND PILLUNAT, L. E. Results after densiron(r) 68 endotamponade in complicated retinal detachments. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 5 (2005), 5502–.
- [82] SATCHI, K., AND PATEL, C. K. Posterior chamber compartments demonstrated by optical coherence tomography, in silicone-filled eyes, following macular hole surgery. *Clin Experiment Ophthalmol* 33, 6 (2005), 619–22. 1442-6404 (Print) Journal Article.
- [83] SCHATZ, B., EL-SHABRAWI, Y., HAAS, A., AND LANGMANN, G. Adverse side effects with perfluorohexyloctane as a long-term tamponade agent in complicated vitreoretinal surgery. *Retina* 24, 4 (2004), 567–73. 0275-004x Journal Article.
- [84] SCHEER, S. E., BARALE, P. O., BONNEL, S., BONI, S., BOURHIS, A., MOREL, C., TOUZEAU, O., WARNET, J. M., LAROCHE, L., AND SAHEL, J. A. High-density silicone oil efficacy and tolerance in complicated retinal detachment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 5 (2005), 5501–.
- [85] SCOTT, I. U., FLYNN, H. W., J., MURRAY, T. G., SMIDDY, W. E., DAVIS, J. L., AND FEUER, W. J. Outcomes of complex retinal detachment repair using 1000- vs 5000-centistoke silicone oil. *Arch Ophthalmol* 123, 4 (2005), 473–8. 0003-9950 (Print) Journal Article.
- [86] SCOTT, J. D. Use of liquid silicone in vitrectomised eyes. *Dev Ophthalmol* 2 (1981), 185–90. 0250-3751 Journal Article.
- [87] SEKUNDO, W., HESSE, L., SCHMIDT, J., AND KROLL, P. [histopathology of 8 corneal buttons after penetrating keratoplasty in silicone oil-associated

-
- keratopathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218, 6 (2001), 424–8. 0023-2165 Journal Article.
- [88] SINGH, A. K., GLASER, B. M., LEMOR, M., AND MICHELS, R. G. Gravity-dependent distribution of retinal pigment epithelial cells dispersed into the vitreous cavity. *Retina* 6, 2 (1986), 77–80. 0275-004x Journal Article.
- [89] SPRAUL, C. W., JAKOBCZYK-ZMIJA, M. J., AIGNER, T., AND LANG, G. K. Posterior fibrous pseudometaplasia of lens epithelial cells in phacic eyes filled with silicone oil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240, 10 (2002), 829–34. 0721-832x Journal Article.
- [90] STOLBA, U., BINDER, S., VELIKAY, M., DATLINGER, P., AND WEDRICH, A. Use of perfluorocarbon liquids in proliferative vitreoretinopathy: results and complications. *Br J Ophthalmol* 79, 12 (1995), 1106–10. 0007-1161 (Print) Journal Article.
- [91] TALWAR, D., KULKARNI, A., AZAD, R., GUPTA, S. K., VELPANDIAN, T., SHARMA, Y., RAJPAL, AND BISWAS, N. R. Intraocular ciprofloxacin levels after oral administration in silicone oil-filled eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 2 (2003), 505–9. 0146-0404 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial.
- [92] THEELEN, T., TILANUS, M. A., AND KLEVERING, B. J. Intraocular inflammation following endotamponade with high-density silicone oil. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242, 7 (2004), 617–20. 0721-832x Journal Article.
- [93] THUMANN, G., KIRCHHOF, B., BARTZ-SCHMIDT, K. U., JONESCU-CUYPERS, C. P., ESSER, P., KONEN, W., AND HEIMANN, K. The artificial iris diaphragm for vitreoretinal silicone oil surgery. *Retina* 17, 4 (1997), 330–7. 0275-004X (Print) Journal Article.
- [94] TSANOU, E., IOACHIM, E., STEFANIOTOU, M., GOREZIS, S., CHARALABOPOULOS, K., BAGLI, H., PESCHOS, D., PSILAS, K., AND AGNANTIS, N. J. Immunohistochemical study of angiogenesis and proliferative activity in epiretinal membranes. *Int J Clin Pract* 59, 10 (2005), 1157–61. 1368-5031 Journal Article.
- [95] VOTE, B., WHEEN, L., CLUROE, A., TEOH, H., AND MCGEORGE, A. Further evidence for proinflammatory nature of perfluorohexyloctane in the eye. *Clin Experiment Ophthalmol* 31, 5 (2003), 408–14. 1442-6404 Case Reports Journal Article.

-
- [96] WATZKE, R. C. Silicone retinopiesis for retinal detachment. a long-term clinical evaluation. *Arch Ophthalmol* 77, 2 (1967), 185–96. 0003-9950 Journal Article.
- [97] WELLER, M., WIEDEMANN, P., AND HEIMANN, K. Proliferative vitreoretinopathy—is it anything more than wound healing at the wrong place? *Int Ophthalmol* 14, 2 (1990), 105–17. 0165-5701 (Print) Journal Article Review.
- [98] WETTERQVIST, C., WONG, D., WILLIAMS, R., STAPPLER, T., HERBERT, E., AND FREEBURN, S. Tamponade efficiency of perfluorohexyloctane and silicone oil solutions in a model eye chamber. *Br J Ophthalmol* 88, 5 (2004), 692–6. 0007-1161 Journal Article.
- [99] WIEDEMANN, P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 36, 5 (1992), 373–84. 0039-6257 Journal Article Review Review, Tutorial.
- [100] WILLIAMS, R., AND WONG, D. The influence of explants on the physical efficiency of tamponade agents. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237, 10 (1999), 870–4. 0721-832x Journal Article.
- [101] WINTER, M., EBERHARDT, W., SCHOLZ, C., AND REICHENBACH, A. Failure of potassium siphoning by muller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 1 (2000), 256–61. 0146-0404 Journal Article.
- [102] WOLF, S., SCHON, V., MEIER, P., AND WIEDEMANN, P. Silicone oil-rmn3 mixture ("heavy silicone oil") as internal tamponade for complicated retinal detachment. *Retina* 23, 3 (2003), 335–42. 0275-004x Clinical Trial Controlled Clinical Trial Evaluation Studies Journal Article.
- [103] WONG, D., VAN MEURS, J. C., STAPPLER, T., GROENEWALD, C., PEARCE, I. A., MCGALLIARD, J. N., MANOUSAKIS, E., AND HERBERT, E. N. A pilot study on the use of a perfluorohexyloctane/silicone oil solution as a heavier than water internal tamponade agent. *Br J Ophthalmol* 89, 6 (2005), 662–5. 0007-1161 Clinical Trial Journal Article Multicenter Study.
- [104] WONG, D., WILLIAMS, R., STAPPLER, T., AND GROENEWALD, C. What pressure is exerted on the retina by heavy tamponade agents? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243, 5 (2005), 474–477. 0721-832x Journal article.
- [105] ZEANA, D., SCHRAGE, N., KIRCHHOF, B., AND WENZEL, M. Silicone oil removal from a silicone intraocular lens with perfluorohexyloctane. *J*

Cataract Refract Surg 26, 2 (2000), 301–2. 0886-3350 Case Reports Journal Article.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Natascha Stupp
Geburtsdatum: 28.03.1977
Geburtsort: Düren
Eltern: Hubert Stupp
Edith Baghy, geb. Vecsera
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Tabellarischer Lebenslauf

Schule:

1983 – 1984 Grundschule Obermaubach
1984 – 1987 Hellweg- Grundschule Ampen
1987 – 1996 Archigymnasium Soest
Juni 1996 **Allgemeine Hochschulreife**

Studium:

10.1996 – 05.2003 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen
Wilhelmsuniversität zu Münster [WWU]
05.2003 **Teilapprobation**
10.2004 **Approbation als Ärztin**

Famulaturen:

03.– 04.2000 Peking / China - Kurs der Traditionellen Chinesischen
Medizin mit Akupunktur, Akupressur, Moxibustion und
Massage, China Academy of Traditional Chinese Medicine
03.– 04.1999 Kaiser Franz Joseph-Spital, Wien/ Österreich, Kardiologie,
Univ.- Prof. Dr. Weber
Sommer 2000 St. Margit- Krankenhaus, Budapest/ Ungarn,
Allgemeinchirurgie, Dr. Dóbo
Sommer 2000 Praxis für Anästhesie und Schmerztherapie, Dr. (H) Zoltan
Schopoti, Hamm

Praktisches Jahr 2002/ 2003:

- | | |
|------------|--|
| 1. Tertial | Universitätsklinikum der WWU Münster; Univ.- Prof. Dr. med. Senninger, Chirurgie |
| 2. Tertial | Universitätsklinikum der Semmelweis Universität Budapest, 2. Innere Klinik; Univ.- Prof. Dr. (H) Tulassay / Ungarn; Innere Medizin, Hämato-Onkologie |
| 3. Tertial | Universitätsklinikum der WWU; Univ.- Prof. Dr. med. H. Busse, Augenheilkunde |

Beruflicher Werdegang:

- | | |
|-------------------|---|
| 07.2003 – 09.2004 | ÄIP an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsaugenklinik Münster |
| seit Oktober 2004 | wissenschaftliche Mitarbeiterin |

9 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse, Direktor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seinem Institut zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Gerding für die freundliche Überlassung des Themas, für zahlreiche Hilfestellungen sowie stetige Ermutigung. Für die Teilhabe an seinem breiten Wissen und die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit möchte ich gesondert danken.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Univ.-Professor Herbst und Frau Krull aus dem Institut für Pathologie für die Ermöglichung und Hilfe bei der Fertigung von immunhistochemischen und histologischen Präparaten.

Ein spezieller Dank gilt Frau M. Wagner und Frau S. von der Heide für die zahlreichen Photographien.

Ein Dank geht auch an alle Patienten, die regelmäßig zu den Nachuntersuchungen erschienen sind.

Frau Dr. Raveewan Choontanom gilt ein besonderer Dank für die Motivation.

Nicht zuletzt gilt meinem Freund Joachim, meinen Eltern, Geschwistern und meinem Großvater in Ungarn Dank für die beständige Unterstützung und Motivation.

Danke schön auch an Ariane und Oscar.

Natürlich danke ich auch den vielen hier ungenannt gebliebenen Personen für ermutigende Gespräche und Unterstützung.