

Aus der Augenklinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Doppelblindstudie  
zur Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluronidase, Hylase<sup>®</sup> „Dessau“  
75 I.E. als Zusatz zu Lokalanästhetika bei der Kataraktoperation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Matthias Remy

aus

München

2007

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C.-L. Schönfeld

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Engel

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. N. Kristin

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Fragestellung	1
1.2. Hintergrund	4
1.2.1. Kataraktoperation	4
1.2.1.1. Einteilung der Katarakte und Indikationen zur Operation	4
1.2.1.2. Intraokularlinsen	4
1.2.1.3. Prinzipien der Kataraktchirurgie	6
1.2.1.4. Operative Komplikationen	7
1.2.1.5. Postoperative Refraktion	7
1.2.2. Lokalanästhetika	8
1.2.2.1. Eigenschaften und Wirkungsweise	8
1.2.2.2. Mepivacain	8
1.2.3. Hyaluronidase	9
1.2.4. Retrobulbäranästhesie	10
<b>2. Methodik</b>	<b>11</b>
2.1. Patientengut	11
2.2. Studienzentren	13
2.3. Operateure	13
2.4. Operation	13

2.5.	Medikamente	14
2.5.1.	Lokalanästhetikum	14
2.5.2.	Studienmedikation	14
2.6.	Verblindung	14
2.7.	Mischungsverhältnis und Darreichungsform	15
2.8.	Gruppeneinteilung	15
2.9.	Injektion des Lokalanästhetikums	16
2.10.	Untersuchungsparameter	16
2.10.1.	Demographische Daten	16
2.10.1.1.	Alter	16
2.10.1.2.	Geschlecht	16
2.10.2.	Kreislaufparameter	17
2.10.3.	Bulbusmotilität	17
2.10.4.	Nachinjektionen	18
2.10.5.	Ptosis	18
2.10.6.	Objektive Schmerzempfindung	19
2.10.7.	Subjektive Schmerzempfindung	19
2.10.8.	Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments	20
2.10.9.	Dokumentation unerwünschter Ereignisse	21
2.11.	Untersuchungsablauf	22
2.12.	Untersuchungsprotokoll	23
2.13.	Auswertung	26
2.13.1.	Datenverwaltung	26
2.13.2.	Statistische Methoden	26
2.13.2.1.	Deskriptive Methoden	27
2.13.2.2.	Induktive Methoden	27
2.13.2.3.	Verwendete Software	28

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1.	Allgemeine Parameter	29
3.1.1.	Patientengut	29
3.1.2.	Demographische Daten	29
3.1.2.1.	Alter	29
3.1.2.2.	Geschlecht	31
3.1.3.	Abweichungen vom Untersuchungsablauf	31
3.1.4.	Kreislaufparameter	32
3.1.4.1.	Herzfrequenz	32
3.1.4.2.	Blutdruck	32
3.2.	Spezielle Parameter	35
3.2.1.	Bulbusmotilität	35
3.2.2.	Nachinjektionen	38
3.2.3.	Unerwünschte Ereignisse	38
3.2.4.	Ptosis	38
3.2.5.	Objektive Schmerzempfindung	41
3.2.6.	Subjektive Schmerzempfindung	42
3.2.7.	Wirksamkeit des Medikaments	43
3.2.8.	Verträglichkeit des Medikaments	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1.	Allgemeine Parameter	53
4.2.	Spezielle Parameter	56
<b>5.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>

8.	Danksagung	76
9.	Lebenslauf	77

# Abkürzungsverzeichnis

AMG Arzneimittelgesetz

BSS Balanced Salt Solution (Ausgewogene Elektrolytlösung)

CRF Case Report Form (Patientendokumentation)

dpt Dioptrien

FDA Food and Drug Administration

GCP Good Clinical Practice

GMP Good Manufacturing Practice

ICH International Conference On Harmonisation Of Techniquial Requirements For Re-  
gistration Of Pharmaceuticals For Human Use

IOL Intraokularlinse

PMMA Polymethylmethacrylat

PVP-Jod Polyvinylpyrrolidon-Jod

VAS Visuelle Analogskala

# 1. Einleitung

## 1.1. Fragestellung

In Deutschland werden jährlich ungefähr 400.000 Kataraktoperationen durchgeführt [Dick et al. 1999]. Um eine so große Anzahl überwiegend ambulanter Eingriffe unter optimalen Bedingungen für den Operateur und die vor allem älteren Patienten zu ermöglichen, muss die Anästhesie am Auge schnell, wirksam und sicher erfolgen.

Die Mehrzahl ophthalmochirurgischer Eingriffe wird heute in Lokalanästhesie durchgeführt [Senn et al. 1993]. Die topische Anästhesie, die Peri- und Retrobulbäranästhesie, die sub-Tenon-Blockade, sowie die subkonjunktivale und die intrakamerale Anästhesie sind die möglichen Verfahren der Lokalanästhesie bei der Kataraktoperation. Sie unterscheiden sich in ihrer Technik, der Qualität der motorischen und der sensiblen Blockade, sowie der Invasivität und der Komplikationsrate [Eke and Thompson 2006, Weindler et al. 2004]. Aufgrund der einfachen Durchführung und der geringen Anästhesierisiken findet die topische Anästhesie immer mehr Verbreitung [Weindler et al.2004]. Bei schwierigen mikrochirurgischen Eingriffen bietet jedoch eine vollständige Bulbusakinesie dem Operateur eine größere Sicherheitsreserve [Naumann und Lang 1988, Ruprecht 1989]. In dieser Situation sind Injektionsverfahren wie die Retrobulbäranästhesie, die eine lange Wirkdauer der Anästhesie und der Bulbusakinesie garantiert, zu bevorzugen [Shriver et al. 1992]. Dabei erfolgt die Injektion in den Muskelkonus nahe dem Ganglion ciliare [Atkinson 1936]. Die Bulbusakinesie ist vollständiger ausgeprägt als bei der Peribulbäranästhesie [Hessemer 1994].

Vor allem bei kurz andauernden Eingriffen wie der Kataraktoperation muß eine vollständige motorische und sensible Blockade schnell erreicht werden. Dazu werden Lokalanästhetika mit einer kurzen Anschlagzeit, wie Mepivacain, Lidocain oder Etidocain, verwendet [Concepcion and Covino 1984]. Ausserdem wird diskutiert, dass die Nervenblockade durch eine Dosiserhöhung und durch eine Erwärmung des Lokalanästhetikums, sowie durch den Zusatz von Vasokonstriktoren, Bikarbonat und CO<sub>2</sub> beschleunigt werden kann [Hahn et al. 1999].

Basierend auf der Beobachtung, dass ein wässriger Hodenextrakt [Duran Reynals 1929], dessen wirksamer Bestandteil später als das Enzym Hyaluronidase identifiziert wurde [Chain and Duthie 1940], die Ausbreitung von Impfviren förderte, mischte Atkinson Procainhydrochlorid 2% mit 0.4% Kaliumchlorid, einem Tropfen Epinephrin (1:1000) und 30 trübungsreduzierenden Einheiten Hyaluronidase. Er hoffte, dass sich das Lokalanästhetikum durch den Zusatz von Hyaluronidase besser ausbreitete. In seiner 109 Fälle umfassenden Studie zog er den Schluss, dass es unter der Verwendung der oben genannten Mischung zu einer effektiveren Akinesie des M. orbicularis und der extraokulären Augenmuskeln kam. Allerdings gab es in seiner Arbeit keine Kontrollgruppe und die Ergebnisse waren nicht objektiv bestimmt [Atkinson 1949]. Breu entdeckte 1952, daß das Enzym Hyaluronidase Farbstoffe oder andere Substanzen im Gewebe verbreiten, sowie die Durchlässigkeit von Haut- und Bindegewebe durch den Abbau von Hyaluronsäure wesentlich erhöhen konnte [Breu 1952].

In prospektiven randomisierten Doppelblindstudien konnte eine bessere Bulbusakinesie bei der Retrobulbäranästhesie unter der Verwendung von Hyaluronidase belegt werden [Nicoll 1986, Thomson 1988]. Ausserdem tritt bei Zusatz des Enzyms die Anästhesie schneller ein [Mindel 1978, Costa et al. 1999], das analgesierte Gebiet ist größer [Atkinson 1985], Nachinjektionen sind seltener notwendig [Nicoll et al. 1986, Kersten et al. 2003] und intraoperative Schmerzen sind geringer [Kersten et al. 2003]. Allerdings gibt es auch Studien, welche die Wirksamkeit der Hyaluronidase nicht eindeutig belegen

können und daher einen positiven Effekt der Hyaluronidase bezweifeln [Mather et al. 1994, Crawford and Kerr 1994, Bowmann et al. 1997]. Ein schwerwiegendes Problem ist, dass die zahlreichen Arbeiten zur Beurteilung der Hyaluronidase bei der Lokalanästhesie am Auge nicht vergleichbar sind. Sie unterscheiden sich im Studiendesign, im Evidenzgrad, in der Injektionstechnik, in der Technik des operativen Eingriffes, im Zusatz von Vasokonstriktoren, in der Einstellung des pH-Wertes, sowie in der Art und Dosierung des Lokalanästhetikums und der Hyaluronidase.

Die vorliegende Studie ist daher die einzige Studie, die den Evidenzgrad I nach Sackett erfüllt [Sackett et al. 2000]. Der vor Studienbeginn festgelegte primäre klinische Parameter zum festgelegten Zeitpunkt, 5 min nach der retrobulbären Injektion, war die Bulbusmotilität. Ziel der Studie ist allein durch diesen Parameter 5 min nach der Injektion den Unterschied zu belegen, den der Zusatz von 75 I.E. Hyaluronidase zu 5 ml Mepivacain 1% bei der Retrobulbäranästhesie für die Kataraktoperation bewirkt. Als weitere Vergleichsgrößen zwischen der Gruppe mit Hyaluronidase und der Kontrollgruppe dienen allgemeine Kreislauf- und spezielle studienbezogene Parameter. Es werden Patientenalter und Geschlecht beider Gruppen verglichen. Ein potentieller Einfluss der Hyaluronidase auf die Kreislaufparameter während der Operation wird überprüft. Die speziellen Parameter zu mehreren Zeitpunkten von der Injektion bis zu drei Stunden nach der Operation sind: die Bulbusmotilität, die Anzahl der Nachinjektionen, das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die Ptosis des Oberlides, die objektive Schmerzempfindung bzw. die Dauer bis zum Erreichen vollständiger konjunktivaler Anästhesie sowie die subjektive Schmerzempfindung des Patienten. Letztlich wird nach der Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit des Medikaments durch den Operateur und durch den Patienten gefragt.

## **1.2. Hintergrund**

### **1.2.1. Kataraktoperation**

#### **1.2.1.1. Einteilung der Katarakte und Indikationen zur Operation**

Unter einer Katarakt versteht man jede kongenitale oder erworbene Trübung der Linsenkapsel oder -substanz, unabhängig von deren Auswirkung auf das Sehen. Angeborene Katarakte treten zu ungefähr 25 % isoliert hereditär mit meist autosomal-dominantem Erbgang auf. Bei den übrigen Fällen liegen oft systemische Ursachen zu Grunde. Dazu zählen Chromosomen-Anomalien, wie das Down-Syndrom, metabolische Erkrankungen, wie die Galaktosämie, und intrauterine Infektionen, wie die Rötelnembryopathie. Die Indikation zur Operation ist bei den kongenitalen Formen vor allem bei dichten Katarakten gegeben, um einer Amblyopie vorzubeugen.

Erworbene Katarakte kommen vor allem in hohem Lebensalter vor, wenn der Wassergehalt der Linse abnimmt. Diese altersbedingte Form lässt sich anhand ihres Reifegrades, als auch morphologisch nach der Lokalisation der Trübung weiter klassifizieren. Außerdem kann die Katarakt durch einen Diabetes mellitus, traumatisch, medikamentös - unter anderem durch Steroide, oder durch andere okuläre Erkrankungen, wie etwa die chronische Uveitis anterior, das akute Winkelblockglaukom oder die hochgradige Myopie erworben entstehen. Die Operation ist zur Verbesserung des Visus indiziert.

#### **1.2.1.2. Intraokularlinsen**

Die Kataraktextraktion ist die chirurgische Entfernung der Augenlinse. Das aphake Auge ist stark hyperop. Während früher der Ausgleich der fehlenden Brechkraft der Linse von 20 Dioptrien (dpt) durch eine Brille erfolgte, wird dies in der modernen Kataraktchirurgie durch Implantation einer Kunstlinse (Intraokularlinse = IOL) korrigiert. Diese setzt sich aus einer Optik und einer Haptik, mit der die Linse im Auge fixiert wird,

zusammen. Man unterscheidet harte von weichen Intraokularlinsen. Erstere bestehen aus Polymethylmethacrylat (PMMA) und benötigen eine 5-6 mm langen Schnitt, um in den Kapselsack eingeführt zu werden. Das Material der weichen Linsen kann Silicon, Acryl, Hydrogel oder Collamer sein. Sie können gefaltet über ein Injektor-Implantations-System durch einen 2,5-3 mm langen Schnitt inseriert werden. Idealerweise wird die Linse im Kapselsack der Hinterkammer positioniert. Wenn dieser bei der Operation rupturiert, kann die Haptik der IOL auch im Sulcus ciliaris der Hinterkammer oder im Kammerwinkel der Vorderkammer fixiert werden. Je nach Lokalisation, spricht man von einer Hinterkammerlinse oder einer Vorderkammerlinse. Um die erforderliche Brechkraft der IOL berechnen zu können, wird präoperativ eine biometrische Vermessung des Auges durchgeführt. Dabei wird erstens die Krümmung der Hornhautoberfläche durch eine Keratometrie und zweitens die anteroposteriore Achsenlänge des Bulbus durch eine A-Scan-Ultraschalluntersuchung bestimmt. Mit Hilfe z.B. der SRK-Formel nach Sanders, Retzlaff und Kraff  $P = A - 2,5L - 0,9K$  kann man nun die Linsenbrechkraft berechnen [Retzlaff 1980]:

- $P$  ist die Stärke der IOL in dpt.
- $A$  ist eine für die jeweilige IOL spezifische Materialkonstante zwischen 114 und 119.
- $L$  ist die Achsenlänge des Bulbus in mm.
- $K$  ist das durchschnittliche Keratometrieergebnis in dpt, gebildet aus dem steilsten und dem flachsten Meridian.

Es existieren noch einige andere Formeln, wie zum Beispiel die Formel nach Haigis [Haigis 1995] oder Holladay [Holladay et al. 1988], die weitere Parameter, wie die Vorderkammertiefe und die Position der IOL im Auge mit berücksichtigen. Ziel der komple-

xeren Formeln ist, das postoperative Ergebnis möglichst genau vorhersagen zu können und damit die geeignete IOL auszuwählen.

### **1.2.1.3. Prinzipien der Kataraktchirurgie**

Die altersbedingte Katarakt stellt die häufigste aller Kataraktformen dar. Die bevorzugte Operationsmethode ist heute die Phakoemulsifikation. Der Phakostift, eine feine Hohnadel aus Titan, an der sich ein piezoelektrischer Kristall befindet, wird zur longitudinalen Schwingung mit Ultraschallfrequenz angeregt und kann so die Kernsubstanz verflüssigen. Das verflüssigte Material wird durch die Hohnadel abgesaugt. Die Rindenanteile werden mittels Irrigation und Aspiration ohne Ultraschall entfernt.

Viele Details der Operation variieren und unterliegen dem ständigen Wandel, so dass hier lediglich die Prinzipien erläutert werden. Der Eingriff erfolgt unter aseptischen Bedingungen, meist ambulant in Lokalanästhesie, seltenst in Vollnarkose. Die Pupille wird präoperativ mit Tropicamid oder anderen Mydriatica erweitert. Nach Einsetzen eines Lidsperrers in das zu operierende Auge, wird der Bindehautsack mit Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Jod ausgespült. Über einen 2,5-2,8 mm breiten selbst schließenden Schnitt im Bereich der temporalen klaren peripheren Hornhaut oder eine superiore Skleratunnelinzision wird eine Verbindung zur Vorderkammer geschaffen, in welche nun ein Viskoelastikum, wie Natrium-Hyaluronsäure oder Hydroxymethylpropylcellulose injiziert wird. Dadurch wird die Vorderkammer stabil gehalten und das Hornhautendothel geschützt. Zwei weitere Stichinzisionen werden im rechten Winkel zum Tunnel gesetzt, eine rechts und eine links. Nun erfolgt mit einer gebogenen Kanüle eine kontinuierliche Kapsulorhexis. Das bedeutet, dass das vordere Kapselblatt kreisförmig eröffnet wird. Durch eine Hydrodissektion, der Injektion von Balanced Salt Solution (BSS) zwischen Kapsel und Linsenkern wird dieser mobilisiert. Bei der klassischen „divide and conquer“-Technik wird mit dem Phakostift der Kern in vier Teile geteilt, die nun emulgiert und aspiriert werden. Nach Aspiration noch vorhandener Rindenreste wird der Kapselsack mit einem

Viskoelastikum gefüllt und die gefaltete IOL wie in 1.2.1.2 beschrieben inseriert. Das Viskoelastikum wird abgesaugt. Ein Wundverschluß durch Naht ist nicht erforderlich. Der Patient erhält einen Uhrglasverband.

#### **1.2.1.4. Operative Komplikationen**

Intraoperativ kann es zur Ruptur der hinteren Kapsel kommen. Dies birgt die Gefahr des Glaskörperverlustes oder der Dislokation der IOL in den Glaskörperraum. Sehr selten ist eine expulsive Blutung, vermutlich ausgelöst durch eine Hypotonie des Bulbus. Dies wurde früher häufiger beobachtet, da der Schnitt größer war und während der Operation der Augeninnendruck für geraume Zeit bei 0 mmHg lag. Durch den sich selbst verschließenden Tunnel wird diese Komplikation heute sehr selten beobachtet. Postoperative Komplikationen sind eine akut oder verzögert chronisch auftretende Endophthalmitis, ein Hornhautödem, ein Irisprolaps, eine IOL-Verlagerung oder eine Netzhautablösung. Manchmal kommt es zu einem zystoiden Makulaödem. Viel später kann sich ein fibrotischer oder regenerativer Nachstar bilden.

#### **1.2.1.5. Postoperative Refraktion**

Da mit der IOL eine Akkomodation nicht mehr möglich ist, wird postoperativ vom Patienten eine Myopie besser toleriert als eine Hyperopie. Zur Korrektur eventueller Fehler in der Biometrie wird von den meisten Chirurgen daher eine Myopie von etwa 0,25-0,50 dpt angestrebt. Der Patient benötigt trotzdem eine Brille für die Naharbeit. Außerdem sollte die postoperative Refraktion nicht mehr als 2 dpt von der des anderen Auges abweichen, um Probleme beim Binokularsehen zu vermeiden [Kanski und Menon 2004].

## **1.2.2. Lokalanästhetika**

### **1.2.2.1. Eigenschaften und Wirkungsweise**

Lokalanästhetika sind Arzneimittel zur Erzeugung einer örtlich begrenzten, vorübergehenden Ausschaltung der Schmerzempfindung [Kuschinsky und Lüllmann 1984]. Das Wirkprinzip der Lokalanästhetika beruht auf einer Hemmung des Natriumeinstroms in die Nervenfasern. Dies hat zur Folge, dass von der Peripherie ankommende Aktionspotentiale nicht mehr weitergeleitet werden. Dadurch wird die Weiterleitung afferenter Schmerzimpulse blockiert [White 1987].

### **1.2.2.2. Mepivacain**

Mepivacainhydrochlorid (Scandicain<sup>®</sup> 1% AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, Deutschland) ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Es ist ein Anästhetikum mit mittlerer Wirkungsdauer, das eine Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens bewirkt. Bei einer 1%igen Lösung fällt die motorische Blockade geringer aus und die Wirkungsdauer ist kürzer als bei einer 2%igen Lösung. Mepivacain bewirkt eine Herabsetzung der Membranpermeabilität für Kationen. Dadurch setzt sich konzentrationsabhängig die Erregbarkeit der Nervenfasern herab, da der zur Ausbildung des Aktionspotentials notwendige plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität fehlt. Der pH-Wert der Substanz und der pH-Wert des Milieus bestimmen die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums.

Mepivacain ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Amidtyp, Störungen des Reizleitungssystems des Herzens, dekompensierter Herzinsuffizienz und zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie). Nach 2-4 Minuten beginnt das Lokalanästhetikum zu wirken. Die Wirkung endet nach 1-4 Stunden. Nach Resorption wird Mepivacain in der Leber metabolisiert und renal ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung beträgt zwi-

schen 65 % und 78 %. In Abbildung 1.1 wird die chemische Struktur von Mepivacain dargestellt [AstraZeneca Fachinformation Scandicain<sup>®</sup> 1 % 2001].

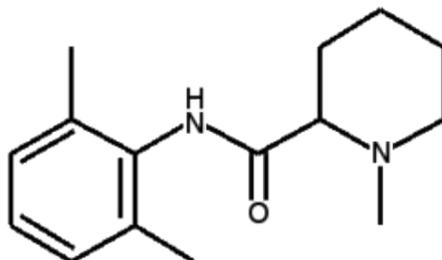


Abbildung 1.1.: Chemische Struktur von Mepivacain

### 1.2.3. Hyaluronidase

Der Wirkstoff Hyaluronidase (Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 150 I.E., Riemser Arzneimittel AG, 17493 Greifswald - Insel Riems) wird Lokalanästhetika zur Resorptionserleichterung zugesetzt. Dieses Enzym vermag Hyaluronsäure, ein Mukopolysaccharid, zu depolymerisieren. Hyaluronsäure findet sich in hohen Konzentrationen in der Nabelschnur, in der Haut, im Knochen und auch im Glaskörper des Auges. Da die Permeabilitätsbarrieren verändert werden, führt der Zusatz von Hyaluronidase zu einem schnelleren Wirkungseintritt des jeweiligen Lokalanästhetikums. Es wird außerdem der schmerzempfindliche Bezirk vergrößert. Die Schmerzen nach einem operativen Eingriff sind weniger stark. In der Augenheilkunde bewirkt der Zusatz von Hyaluronidase zum Lokalanästhetikum eine ausgeprägte Hemmung der Bulbusmotilität.

Kontraindiziert ist Hyaluronidase bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase oder Rinderproteine, bei Patienten mit angeborenem Herzfehler, venösem Stau oder Schocksymptomen (siehe Tabelle 2.2). Ferner darf es nicht in infiziertes Gewebe injiziert werden.

Hyaluronidase (Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 150 I.E.) liegt als Trockensubstanz in Ampullen

vor, die vor Anwendung aufgelöst werden muss [Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase® „Dessau“ 2003].

#### **1.2.4. Retrobulbäranästhesie**

Bei dieser häufig verwendeten intrakonalen Injektionstechnik („cone injection“) nach Atkinson [Atkinson 1936] wird die Kanüle transkutan temporal am Unterlid eingestochen, wobei das Auge während der Injektion nach nasal oben blickt. Die Kanüle wird unter dem Bulbus parallel zum Orbitaboden, bis hinter den Bulbusäquator vorgeschoben, leicht geschwenkt und in Richtung Orbitaspitze geführt. Die Injektionsnadel befindet sich dann innerhalb des Muskelkonus, wo die Injektion erfolgt [Hessemer 1994]. 1981 schlug Unsöld eine Modifikation der Technik nach Atkinson vor. Dabei soll das Auge in Primärposition stehen. Durch diese Modifikation wird eine Verletzung des Nervus opticus weniger wahrscheinlich. Auch bei Primärposition wird in den Muskelkonus injiziert, so dass prinzipiell kein Unterschied zur Atkinson-Methode besteht [Unsöld et al. 1981]. Die Retrobulbäranästhesie in dieser Arbeit erfolgte nach der modifizierten Methode nach Unsöld mit Applikation in Primärposition. Zum Schutz des Nervus opticus werden ausschliesslich abgestumpfte Kanülen verwendet, wobei die Nadel nicht länger als 40 mm sein soll [Galindo et al. 1990, Dick und Hessemer 1993].

## 2. Methodik

### 2.1. Patientengut

Es wurden 81 Patienten mit altersbedingter bzw. traumatischer Katarakt ausgewählt. Ein Patient erfüllte eines der unten genannten Ausschlusskriterien und wurde daher nicht in die Studie aufgenommen. Die übrigen 80 Patienten, 52 Frauen und 28 Männer im Alter von 23 bis 90 Jahren, wurden gemäß des Studienprotokolls behandelt und untersucht. Vor dem Eingriff erfolgte eine Anamneseerhebung, eine Herzfrequenz- und Blutdruckmessung, sowie eine ophthalmologische Untersuchung. Die Patienten wurden präoperativ über den rein wissenschaftlichen Charakter und die möglichen Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und belegten ihre Einwilligung schriftlich. Die vorgenommenen Untersuchungen wurden durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München überprüft und stehen im Einklang mit der Deklaration von Helsinki [Rickham 1964]. Für eine Teilnahme an der Studie mussten die in Tabelle 2.1 und 2.2 genannten Bedingungen erfüllt sein. Das behandelte Auge wurde im Untersuchungsprotokoll (siehe Kapitel 2.12 Methodik) dokumentiert. Ein zweimaliger Studieneinschluss eines Patienten war zulässig, wenn beide Augen nacheinander an zwei unterschiedlichen Operationstagen behandelt wurden. Jedes Auge wurde dann als einzelner Fall betrachtet.

### **Einschlusskriterien**

- Männer und Frauen über 18 Jahren
- Elektive Kataraktoperation (überwiegend senile Katarakte, aber Steroid-induzierte und kongenitale Katarakte ebenso zulässig)
- Keine aktive oder unkontrollierte ophthalmologische Begleiterkrankung
- Schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung über die Art, die Risiken und den Umfang der klinischen Studie, sowie zu erwartende erwünschte und unerwünschte Wirkungen des Medikaments

Tabelle 2.1.: Einschlusskriterien

### **Ausschlusskriterien**

- Bekannte Unverträglichkeit gegenüber Hyaluronidase, Rinderprotein oder Gelatinepräparaten
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Begleitmedikation oder -umstände, welche die Studienmedikation in ihrer Wirkung beeinträchtigen
- Traumatische Katarakt (oder bedeutsame Verletzung am zu operierenden Auge in der Anamnese)
- Unzuverlässigkeit oder mangelnde Kooperation des Patienten
- Klinische Anzeichen bedeutsamer körperlicher oder geistiger Erkrankung bis zu 4 Wochen vor Studieneintritt, mit Ausnahme von stabilen Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Unverträglichkeit gegenüber Lokalanästhetika in der Anamnese
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese
- Erkrankungen der Muskulatur oder des peripheren Nervensystems
- Sonstige Einwände für eine Studienteilnahme nach Ansicht des Untersuchers

Tabelle 2.2.: Ausschlusskriterien

## 2.2. Studienzentren

Die Patienten wurden an zwei Zentren ausgewählt und operiert:

- Klinik für Augenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, Mathildenstraße 8, 80336 München (18 Patienten)
- Augenzentrum München Ost, Bahnhofstraße 2c, 85540 Haar (62 Patienten)

## 2.3. Operateure

Die Eingriffe wurden von drei Operateuren durchgeführt. Für die Klinik für Augenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München:

- Prof. Dr. med. Arthur Mueller
- Priv.-Doz. Dr. med. Martin Grüterich

Für das Augenzentrum München Ost:

- Priv.-Doz. Dr. med. Carl-Ludwig Schönfeld

Der jeweilige Operateur führte auch die Injektion des Lokalanästhetikums durch.

## 2.4. Operation

Die Kataraktextraktion erfolgte stets in Phakoemulsifikationstechnik mit Implantation einer im Kapselsack fixierten Hinterkammerlinse (siehe Kapitel 1.2.1 Einleitung). Es wurden faltbare Intraokularlinsen der Firma Alcon (Alcon Pharma GmbH, 79108 Freiburg) eingesetzt.

## **2.5. Medikamente**

### **2.5.1. Lokalanästhetikum**

Es wurde Mepivacainhydrochlorid 1 % (Scandicain<sup>®</sup> 1 % AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, Deutschland) in Ampullen zu je 5 ml verwendet.

### **2.5.2. Studienmedikation**

Die Studienmedikation wurde von der Riemser Arzneimittel AG gemäß den Good Manufacturing Practice (GMP)-Anforderungen hergestellt und abgepackt. Insgesamt wurden 80 Ampullen an den Untersucher ausgeliefert. 40 Stück davon enthielten Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 150 I.E., die andere Hälfte das Placebo. Die Ampullen mit der Kontrollsubstanz enthielten keine pharmakologisch aktiven Substanzen und konnten vom Untersucher anhand des äußeren Erscheinungsbildes nicht von den Ampullen mit Hyaluronidase unterschieden werden. Die Beschriftung der Ampullen erfolgte gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Leitlinien der International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (ICH) und dem deutschen Arzneimittelgesetz (§10 AMG). Jedes Medikament wurde dabei mit einer Nummer von 1 bis 80 versehen. Die Studienmedikation wurde in einem Kühlschrank bei Temperaturen zwischen 2 °C und 8 °C gelagert. Die Entnahme von Medikamenten wurde in einem „drug dispensing log“ dokumentiert.

## **2.6. Verblindung**

Der Randomisierungscode wurde vom betreuenden Biometriker mit der entsprechenden Software generiert. Der Randomisierungsplan wurde dem Hersteller geschickt, um die Studienmedikation so zu verblinden, dass weder der Untersucher noch der Patient die Behandlung kannten. Zusätzlich erhielten der Untersucher und der Projektleiter Not-

fallkuverts, welche die jeweilige Behandlung für jeden Patienten enthielten. Falls ein Umschlag geöffnet worden wäre, hätte man den jeweiligen Patienten von der Studie wegen Entblindung ausgeschlossen. Dieser Fall trat in dieser Studie nicht ein.

Der Randomisierungscode und die Größe der Blöcke waren den klinischen Untersuchern, dem Projektleiter oder dem Monitor nicht bekannt. Nachdem der Code erstellt war, wurde er auf einer Diskette gespeichert und in einem versiegelten Umschlag gelagert bis die Datenbank gesperrt wurde.

Nach der Sperrung der Datenbank wurde der versiegelte Randomisierungsplan, der sich beim Biometriker befand, geöffnet, um die Daten zu entblenden.

## **2.7. Mischungsverhältnis und Darreichungsform**

Am Morgen eines jeden Tages wurden die Lokalanästhetika vorbereitet. Für die Lokalanästhesie wurde Mepivacain 1 % mit Hyaluronidase oder Placebo gemischt. Hyaluronidase oder das Placebo wurden mit 2 ml Mepivacain 1 % aufgelöst. 1 ml dieser Lösung wurde in einer 5 ml Einmalspritze aufgezogen und 4 ml Mepivacain zugesetzt. 5ml einer Spritze enthielten demnach 75 I.E. Hyaluronidase oder Placebo in Mepivacain 1 %. Nicht verbrauchte Lokalanästhetika wurden am Ende des Operationstages verworfen.

## **2.8. Gruppeneinteilung**

Entsprechend dem in 2.6 genannten Randomisierungscode erfolgte die Zuordnung der Patienten in zwei verschiedene Gruppen:

- Retrobulbäranästhesie mit 5 ml Mepivacain 1 % mit 75 I.E. Hyaluronidase
- Retrobulbäranästhesie mit 5 ml Mepivacain 1 % mit Placebo

Das Case Report Form (CRF) eines jeden Patienten wurde mit einem Aufkleber versehen, der dem jeweiligen Ampullenlabel der Studienmedikation identisch war. Jeder Num-

mer eines Medikamentes war also eindeutig ein Patient zugeteilt. Bei der Entblindung oder im Fall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung konnte somit die Zugehörigkeit des Patienten zu einer der beiden Gruppen nachvollzogen werden.

## **2.9. Injektion des Lokalanästhetikums**

Dem Operateur wurde eine 5 ml Spritze zur retrobulbären Injektion angereicht. Für die Retrobulbärinjektion wurden abgestumpfte Einmalkanülen, sogenannte Atkinson-Kanülen, mit den Maßen  $0,5 * 40 \text{ mm} \left(25 \text{ G} * 1\frac{1}{2}''\right)$  verwendet. Der Patient erhielt vor der Injektion zwei Tropfen Tetracain auf die Hornhaut und in den Bindehautsack im zeitlichen Abstand von 5 min. Danach wurde der Hautbereich des Unterlides mit Alkohol desinfiziert. Nach der Injektion wurde das Auge mit einem iodgetränkten (10 %) Baumwolltupfer 10 Minuten bedeckt. Nachinjektionen erfolgten intraoperativ durch den Operateur mit 5 ml Mepivacain 1 % immer mit 75 I.E. Hyaluronidase.

## **2.10. Untersuchungsparameter**

### **2.10.1. Demographische Daten**

#### **2.10.1.1. Alter**

Aus dem Untersuchungsprotokoll (siehe Kapitel 2.12 Methodik) wurde anhand des Geburtsdatums das Alter der Patienten in Jahren bestimmt.

#### **2.10.1.2. Geschlecht**

Im Untersuchungsprotokoll (siehe Kapitel 2.12 Methodik) wurde das Geschlecht der Patienten dokumentiert.

### 2.10.2. Kreislaufparameter

Herzfrequenz und Blutdruck wurden präoperativ bei Einschluss in die Studie, 5 und 15 Minuten nach Injektion des Anästhetikums, zu Beginn und am Ende der Operation, sowie 3 Stunden nach der Operation gemessen. Die Herzfrequenz wurde mit dem Pulsometer Sirecust 401 der Firma Siemens bestimmt. Die Bestimmung des Blutdrucks, mit dem Meßverfahren nach Riva-Rocci, wurde mit dem Gerät Dinamap der Firma Critikon durchgeführt.

### 2.10.3. Bulbusmotilität

Die Bulbusmotilität wurde 5 und 15 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation mit Hilfe eines modifizierten Kestenbaum-Limbustest [Kestenbaum 1961] bestimmt. Der Patient wurde gebeten nach links, rechts, oben und unten zu blicken. Jede der vier Blickrichtungen wurde dabei wie in Abbildung 2.1 dargestellt einzeln untersucht und die Bulbusmotilität jeweils mit einem Wert entsprechend Tabelle 2.3 beurteilt. Die vier Einzelwerte für jede Blickrichtung wurden dann zu einem Gesamtwert addiert, so dass sich ein Summenscore zwischen 0 und 8 ergab.

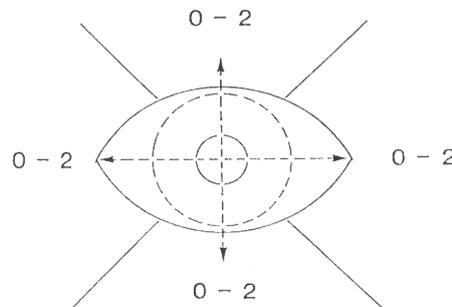


Abbildung 2.1.: Messung der Bulbusmotilität

<b>Bulbusmotilität</b>
<b>0 = keine Bewegung</b>
<b>1 = geringe Bewegung</b>
<b>2 = volle Bewegung</b>

Tabelle 2.3.: Einteilung der Bulbusmotilität

#### 2.10.4. Nachinjektionen

Nachinjektionen erfolgten wie in Kapitel 2.9 beschrieben aufgrund unvollständiger Akinesie 5 Minuten nach der Retrobulbäranästhesie und wurden im Untersuchungsprotokoll (siehe Kapitel 2.12 Methodik) dokumentiert.

#### 2.10.5. Ptosis

Die Ptosis wurde 5 und 15 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation bestimmt. Die Bewertung erfolgte entsprechend Tabelle 2.4.

<b>Ptosis</b>
<b>0 = vollständige</b>
<b>1 = nicht vollständige (Oberlidkante hebt sich bis zur Mitte der Kornea)</b>
<b>2 = keine</b>

Tabelle 2.4.: Einteilung der Ptosis

### 2.10.6. Objektive Schmerzempfindung

Die objektive Schmerzempfindung wurde 5 und 15 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang und am Ende der Operation bestimmt. Dazu wurde die konjunktivale Sensibilität im Bereich des lateralen Bulbus mit einer Pinzette geprüft. Die Bewertung erfolgte entsprechend Tabelle 2.5.

Objektive Schmerzempfindung
0 = komplette Anästhesie
1 = inkomplette Anästhesie

Tabelle 2.5.: Einteilung der objektiven Schmerzempfindung

### 2.10.7. Subjektive Schmerzempfindung

Die subjektive Schmerzempfindung wurde am Ende der Operation und 3 Stunden danach unter Verwendung der Visuellen Analog Skala (VAS) bestimmt. Letztere erstreckt sich vom Zahlenwert 0, das bedeutet „kein Schmerz“, bis zum Zahlenwert 100 das bedeutet „stärkster, jemals ertragener Schmerz“. Die Unterteilung wurde in Millimetern vorgenommen, so dass die Bewertungen auf  $\frac{1}{100}$  genau angegeben werden konnten. Die VAS wurde erstmals Anfang dieses Jahrhunderts angewendet. Eine wachsende Aufmerksamkeit und eine weite Verbreitung erfuhr sie durch die Abhandlungen von Aitken Ende der sechziger Jahre [McCormack et al. 1988]. Heute ist die VAS ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität. Bei der Anwendung der VAS wird der Patient gebeten, seinen aktuellen Schmerz auf der Skala einzuordnen. Bei mehreren Befragungszeitpunkten in der intra- und postoperativen Phase kann so ein Profil der Schmerzintensität für den jeweiligen Patienten erstellt werden. Die Aussagekraft der VAS wird bei individuellen Vergleichen größer als bei interindividuellen Vergleichen ein-

gestuft [Mitchell and Smith 1989, Philip 1990]. Zur statistischen Auswertung der VAS gibt es widersprüchliche Aussagen, ob sie als Ordinalskala anzusehen ist und somit nur mittels nichtparametrischer Methoden auszuwerten ist oder ob sie eher als Intervallskala zu betrachten ist und parametrische Methoden Anwendung finden können. Die Anwendung parametrischer Tests wird vom Vorhandensein einer Normalverteilung abhängig gemacht [Meyer 1990, Manta et al. 1993]. In dieser Arbeit wurde eine VAS der Firma Mundipharma verwendet.

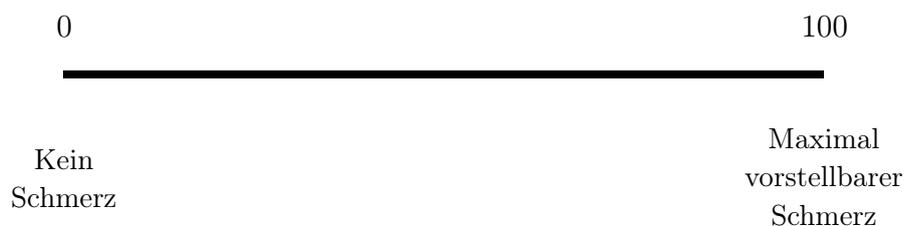


Abbildung 2.2.: Schema der verwendeten VAS-Skala

#### 2.10.8. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Medikaments wurden am Ende der Operation und 3 Stunden danach sowohl vom Operateur, als auch vom Patienten beurteilt. Die Bewertung erfolgte für die Wirksamkeit entsprechend Tabelle 2.6 und für die Verträglichkeit gemäß Tabelle 2.7.

<b>Wirksamkeit des Medikaments</b>
<b>0 = Große Verschlechterung</b>
<b>1 = Geringe Verschlechterung</b>
<b>2 = Keine Veränderung</b>
<b>3 = Geringe Verbesserung</b>
<b>4 = Große Verbesserung</b>

Tabelle 2.6.: Einteilung der Wirksamkeit

<b>Verträglichkeit des Medikaments</b>
<b>0 = Ernste Beeinträchtigung des Wohlbefindens</b>
<b>1 = Mittelmäßige Beeinträchtigung des Wohlbefindens</b>
<b>2 = Geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens</b>
<b>3 = Keine Veränderung des Wohlbefindens</b>
<b>4 = Verbesserung des Wohlbefindens</b>

Tabelle 2.7.: Einteilung der Verträglichkeit

#### **2.10.9. Dokumentation unerwünschter Ereignisse**

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde gemäß den Leitlinien der ICH für Good Clinical Practice 5 und 15 Minuten nach der Injektion, sowie am Anfang, am Ende und 3 Stunden nach der Operation dokumentiert.

## 2.11. Untersuchungsablauf

Tabelle 2.8 gibt eine Übersicht über den Ablauf der Untersuchung. Im Untersuchungsprotokoll (siehe Kapitel 2.12 Methodik) wurden Abweichungen vom Untersuchungsablauf dokumentiert.

Messung	Messpunkt 1 Vor der Injektion	Messpunkt 2 5 Minuten nach der Injektion	Messpunkt 3 15 Minuten nach der Injektion	Messpunkt 4 Beginn der Operation	Messpunkt 5 Ende der Operation	Messpunkt 6 3 Stunden nach der Operation
Herzfrequenz, Blutdruck	•	•	•	•	•	•
Bulbusmotilität		•	•	•	•	
Ptosis		•	•	•	•	
Objektive Schmerzempfindung		•	•	•	•	
Subjektive Schmerzempfindung					•	•
Dokumentation unerwünschter Ereignisse		•	•	•	•	•
Wirksamkeit des Medikaments					•	•
Verträglichkeit des Medikaments					•	•

Tabelle 2.8.: Untersuchungsablauf

## 2.12. Untersuchungsprotokoll

Patienteninitialien

Patientennummer

Datum

Operateur

### Demographische Daten

Geburtsdatum:

Geschlecht:

männlich

weiblich

### Anamnestiche Daten

Erkrankungen:

Allergien / Medikamentenunverträglichkeit: nein  ja  .....

Ophthalmologisch: nein  ja  .....

Kardiovaskulär: nein  ja  .....

Respiratorisch: nein  ja  .....

Endokrin / Metabolisch: nein  ja  .....

Psychiatrisch: nein  ja  .....

Begleitmedikation: nein  ja  Medikament: ..... Dosis: ..... [mg]

Zu Grunde liegende Erkrankung: .....

von  bis

Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2.1) erfüllt: nein  ja

Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2.2) erfüllt: nein  ja

### Injektion des Lokalanästhetikums

Patient in Behandlungsphase aufgenommen: nein  ja

Zeitpunkt der Injektion:  Std  Std :  Min  Min

Seite der Injektion: .....

Medikamentenetikett

Nachinjektionen: nein  ja  Medikament: ..... Dosis: ..... [mg]  
 Uhrzeit:   :

**Operation**

Beginn:   :   Ende:   :

Technik: .....

Komplikationen: .....

Zusätzlicher intraoperativer Medikationsbedarf: nein  ja

Medikament: ..... Dosis: ..... [mg]

Uhrzeit:   :

**Kreislaufparameter** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

Herzfrequenz: ..... [1/ Min]

Blutdruck:    /    [mmHg]  
 systolisch diastolisch

**Bulbusmotilität** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

	0 (keine Bewegung)	1 (geringe Bewegung)	2 (volle Bewegung)
oben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
unten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Ptosis** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

0 = vollständige  1 = nicht vollständige (Oberlidkante hebt  
 2 = keine  sich bis zur Mitte der Kornea)

**Objektive Schmerzempfindung** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

0 = komplette Anästhesie  1 = inkomplette Anästhesie

**Subjektive Schmerzempfindung** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

Wert auf der Visuellen Analogskala (VAS): .....

**Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments**

(Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

Beurteilung durch den Operateur:

- Wirksamkeit: 0 = große Verschlechterung   
1 = geringe Verschlechterung   
2 = keine Veränderung   
3 = geringe Verbesserung   
4 = große Verbesserung

- Verträglichkeit: 0 = ernste Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
1 = mittelmäßige Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
2 = geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
3 = keine Veränderung des Wohlbefindens   
4 = Verbesserung des Wohlbefindens

Beurteilung durch den Patienten:

- Wirksamkeit: 0 = große Verschlechterung   
1 = geringe Verschlechterung   
2 = keine Veränderung   
3 = geringe Verbesserung   
4 = große Verbesserung

- Verträglichkeit: 0 = ernste Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
1 = mittelmäßige Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
2 = geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens   
3 = keine Veränderung des Wohlbefindens   
4 = Verbesserung des Wohlbefindens

**Unerwünschte Ereignisse** (Messpunkte gemäß Tabelle 2.8)

Auftreten unerwünschter Ereignisse:    nein     ja

## 2.13. Auswertung

### 2.13.1. Datenverwaltung

Die Daten aus den CRFs wurden von zwei unterschiedlichen Personen in jeweils eine von zwei identischen Datenbanken eingegeben. Bei der Dateneingabe auftretende Fragen wurden umgehend dokumentiert. Nach dem Vergleich beider Datenbanken wurden aufgetretene Unterschiede im Sinne des CRFs in beiden Datenbanken korrigiert. Ungeklärte Fragen wurden an den leitenden Untersucher weitergeleitet. Die beiden Datenbanken wurden dann nochmals entsprechend korrigiert. Daraufhin erfolgte eine Durchsicht der verblindeten Daten, wobei diese auf ihre Plausibilität überprüft wurden. Nun wurde eine der beiden Datenbanken geschlossen und auf eine CD gebrannt. Von dieser CD wurden Kopien für die Auswertung erstellt.

### 2.13.2. Statistische Methoden

Die primäre Zielgröße war der Summenscore für die Bulbusmotilität zu Messpunkt 2. Der Vergleich von Placebo und Verum wurde unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben und nicht normalverteilte Merkmale durchgeführt.

Die Nullhypothese  $H_0$  lautet: 
$$\mu_{Hydase} = \mu_{Placebo}$$

und entsprechend die Alternativhypothese  $H_1$ :  $\mu_{Hydase} \neq \mu_{Placebo}$

Das Signifikanzniveau zur Testung der Bulbusmotilität beträgt  $\alpha < 0,05$ .

Die anderen Parameter wurden rein explorativ mit deskriptiven und induktiven statistischen Methoden ausgewertet.

### 2.13.2.1. Deskriptive Methoden

Für die qualitativen Merkmale wurden absolute bzw. relative Häufigkeiten in Prozent angegeben. Für die quantitativen Merkmale wurden unterschiedliche Lagemaße, wie der arithmetische Mittelwert, der Median, die Quartile, das Minimum und das Maximum angegeben. Streuungsmaße waren die Varianz und die Standardabweichung.

Teilweise erfolgte eine graphische Darstellung. Dabei wurden Säulendiagramme für quantitative Merkmale verwendet. Bei quantitativen Merkmalen wurden Box-and-Whiskers-Plots mit Extremwerten und Ausreißern oder Diagramme, die den arithmetischen Mittelwert mit zwei Standardabweichungen darstellen verwendet.

### 2.13.2.2. Induktive Methoden

Die statistische Testung der primären Zielgröße, dem Summenscore für die Bulbusmotilität zu Messpunkt 2, wurde wie in Kapitel 2.13.2 bereits erwähnt unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben und nicht normalverteilte Merkmale durchgeführt.

Teilweise wurden auch andere Parameter rein explorativ getestet. Für unverbundene Stichproben und nicht normalverteilte Merkmale wurde der entsprechende Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Die Nullhypothese  $H_0$  lautet: 
$$\mu_{Hylase} = \mu_{Placebo}$$

und entsprechend die Alternativhypothese  $H_1: \mu_{Hylase} \neq \mu_{Placebo}$

Das Signifikanzniveau zur Testung beträgt  $\alpha < 0,05$ .

Nach Vorliegen der Messergebnisse wurde rein explorativ getestet, ob zwischen Messpunkt 1 und Messpunkt 3 bzw. zwischen Messpunkt 4 und Messpunkt 6 signifikante systolische oder diastolische Blutdruckdifferenzen in der Gesamtpopulation bestehen. Dazu wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben und symmetrisch verteilte Merkmale verwendet.

Die Nullhypothesen  $H_0$  lauten:

$$\mu_{RR \text{ Messpunkt } 1} = \mu_{RR \text{ Messpunkt } 3}$$

$$\mu_{RR \text{ Messpunkt } 4} = \mu_{RR \text{ Messpunkt } 6}$$

und entsprechend die Alternativhypothesen  $H_1$ :

$$\mu_{RR \text{ Messpunkt } 1} \neq \mu_{RR \text{ Messpunkt } 3}$$

$$\mu_{RR \text{ Messpunkt } 4} \neq \mu_{RR \text{ Messpunkt } 6}$$

Das Signifikanzniveau zur Testung beträgt  $\alpha < 0,05$ .

### 2.13.2.3. Verwendete Software

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS Version 10.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeine Parameter**

Zunächst werden allgemeine Parameter wie das Patientengut, demographischen Daten, Abweichungen vom Untersuchungsablauf, sowie die Kreislaufparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck gezeigt.

#### **3.1.1. Patientengut**

Es wurden 81 Patienten in die Studie aufgenommen. Ein Patient erfüllte ein Ausschlusskriterium und wurde von der Studie ausgeschlossen. 80 Patienten erfüllten das gesamte Studienprotokoll. Es gab keine Studienabbrecher. Bei zwölf Patienten wurde die Katarakt an beiden Augen extrahiert. Die Behandlung erfolgte für jedes Auge getrennt an unterschiedlichen Operationstagen, so dass diese Patienten insgesamt zweimal - einmal für das linke Auge und einmal für das rechte Auge - in die Studie aufgenommen wurden. Da die Zuteilung zu einer der Behandlungsgruppen dabei randomisiert erfolgte, wurden die jeweiligen Daten voneinander unabhängig ausgewertet. Insgesamt wurden 39 rechte (49 %) und 41 linke (51 %) Augen operiert.

#### **3.1.2. Demographische Daten**

##### **3.1.2.1. Alter**

Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 90 Jahren. Der Median des Alters aller Patienten betrug 78 Jahre. Abbildung 3.1 zeigt die Altersverteilung in beiden Gruppen.

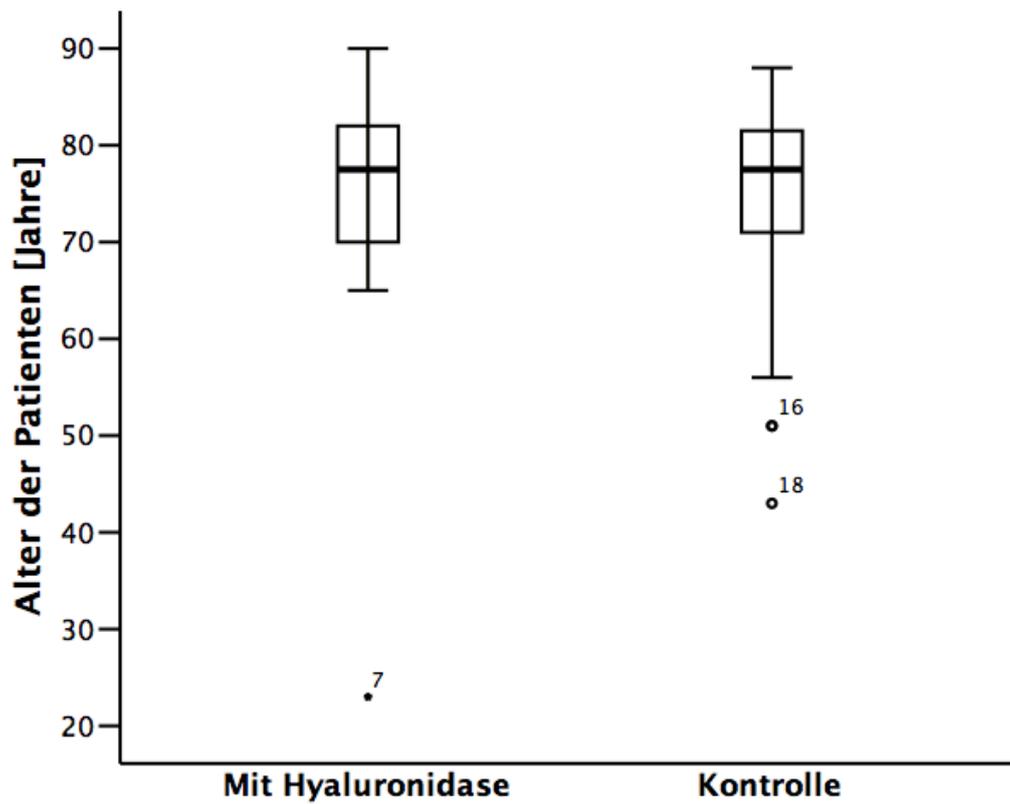


Abbildung 3.1.: Median und Abweichungen des Alters der Patienten in den beiden Gruppen

### 3.1.2.2. Geschlecht

Insgesamt wurden 52 (65%) Frauen und 28 (35%) Männer operiert. Die Verteilung des Geschlechts innerhalb der beiden Gruppen ist in Form eines Säulendiagramms in Abbildung 3.2 dargestellt.

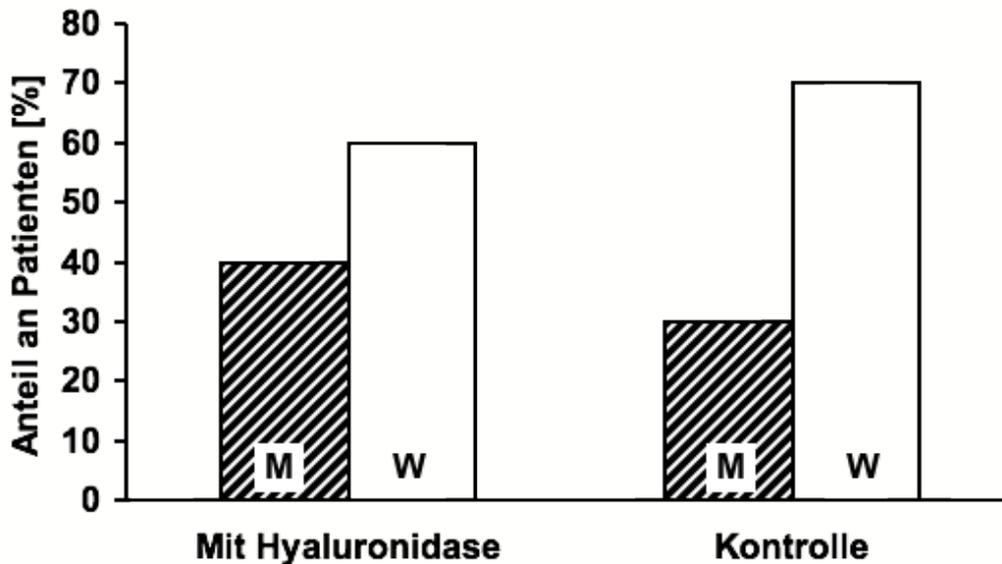


Abbildung 3.2.: Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen

### 3.1.3. Abweichungen vom Untersuchungsablauf

Bei zwölf Patienten erfolgten Abweichungen vom Untersuchungsablauf (Tabelle 2.8). Bei sechs Patienten aus der Kontrollgruppe und sechs Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase, lag Messpunkt 4 (Beginn der Operation) vor Messpunkt 3 (15 Minuten nach der Injektion). Darunter waren vier Patienten aus der Kontrollgruppe und drei Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase, bei denen Messpunkt 3 entfiel. Bei weiteren zwei Patienten aus der Kontrollgruppe und drei Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase konnte lediglich die Messung der Bulbusmotilität, der Ptosis und die Beurteilung der objektiven Schmerzempfindung zum genannten Zeitpunkt nicht durchgeführt werden,

da zu Beginn der Operation der Lidsperrer bereits eingesetzt worden war.

### 3.1.4. Kreislaufparameter

#### 3.1.4.1. Herzfrequenz

Die arithmetischen Mittelwerte der Herzfrequenz aller Studienpatienten lagen zu jedem Messpunkt im Normbereich bei Werten um 70 Schlägen/Minute. In Abbildung 3.3 ist der Verlauf der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit Hyaluronidase anhand des arithmetischen Mittelwertes und der zweifachen Standardabweichungen dargestellt. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen Unterschied der Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen.

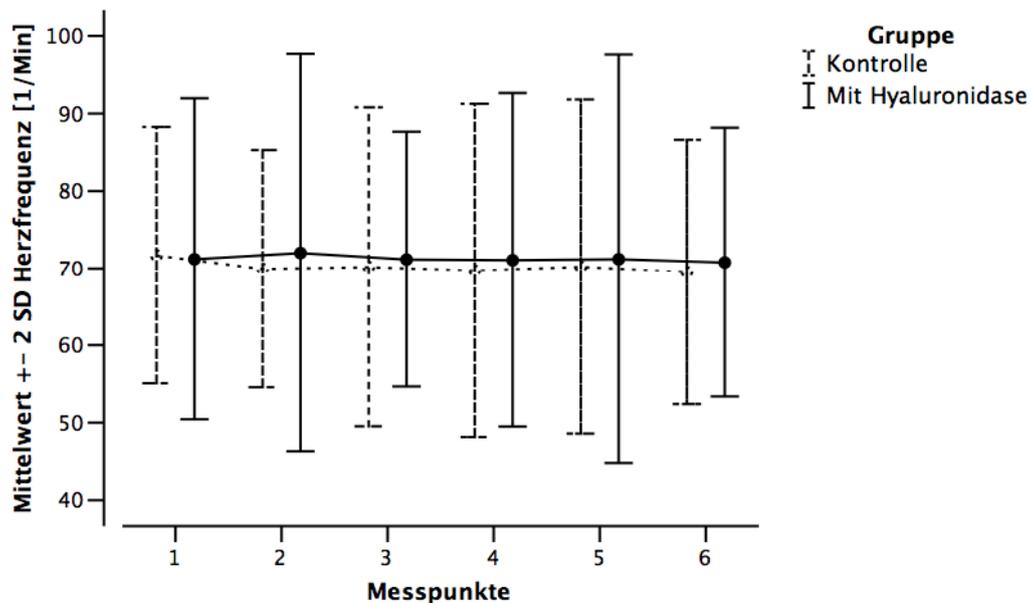


Abbildung 3.3.: Herzfrequenz mit 2 SD in den beiden Gruppen

#### 3.1.4.2. Blutdruck

Die arithmetischen Mittelwerte des systolischen Blutdrucks aller Studienpatienten lagen zu jedem Messpunkt oberhalb des Normbereichs bei Werten um 155 mmHg, während die

Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks stets im Normbereich bei Werten um 82 mmHg lagen. Wie in den Abbildungen 3.4 und 3.5 dargestellt ist, waren vor der retrobulbären Injektion (Messpunkt 1) sowohl der systolische ( $p = 0.015$ ) als auch der diastolische ( $p = 0.001$ ) Blutdruckwert mit 157/85 mmHg signifikant höher gegenüber dem Wert von 153/80 mmHg 15 Minuten nach der Injektion (Messpunkt 3). Ausserdem waren der systolische ( $p = 0.007$ ) und der diastolische ( $p < 0.001$ ) Blutdruckwert vor Beginn der Operation (Messpunkt 4) mit 157/84 mmHg signifikant höher gegenüber dem Wert von 153/80 mmHg drei Stunden nach der Operation (Messpunkt 6). In den Abbildungen 3.6 und 3.7 sind die Verläufe des systolischen und des diastolischen Blutdrucks jeweils für die Kontrollgruppe und für die Gruppe mit Hyaluronidase anhand des arithmetischen Mittelwertes und der zweifachen Standardabweichungen dargestellt. Es war zu keinem Zeitpunkt ein deutlicher Unterschied des systolischen und des diastolischen Blutdrucks zwischen den Gruppen feststellbar.

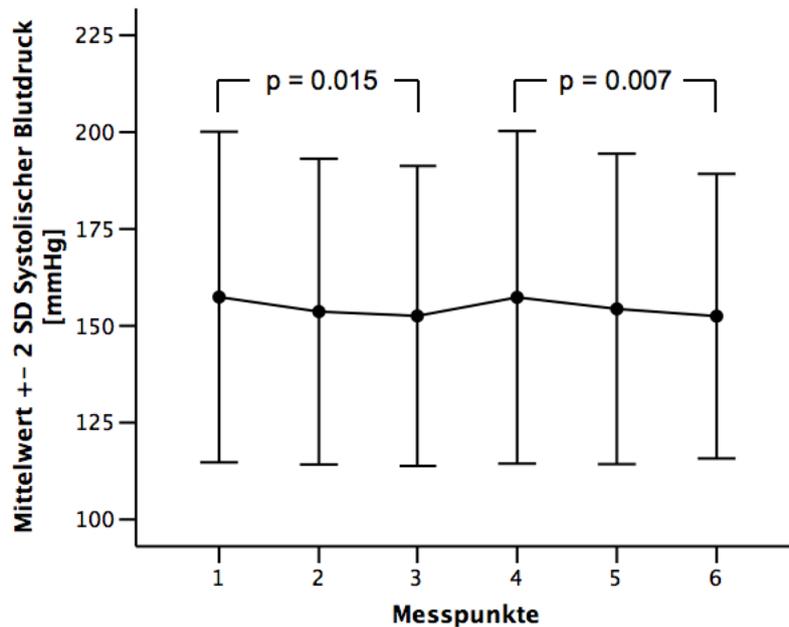


Abbildung 3.4.: Systolischer Blutdruck mit 2 SD aller Patienten (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben)

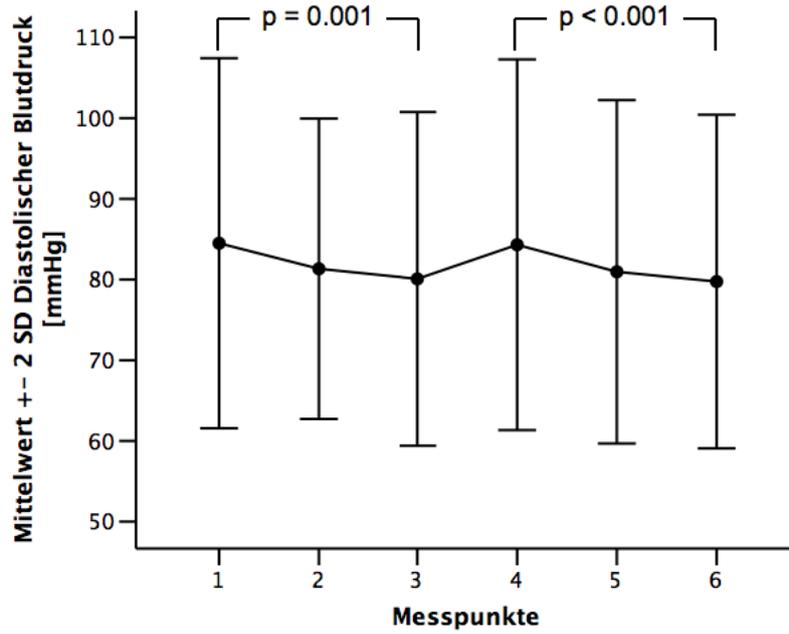


Abbildung 3.5.: Diastolischer Blutdruck mit 2 SD aller Patienten (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben)

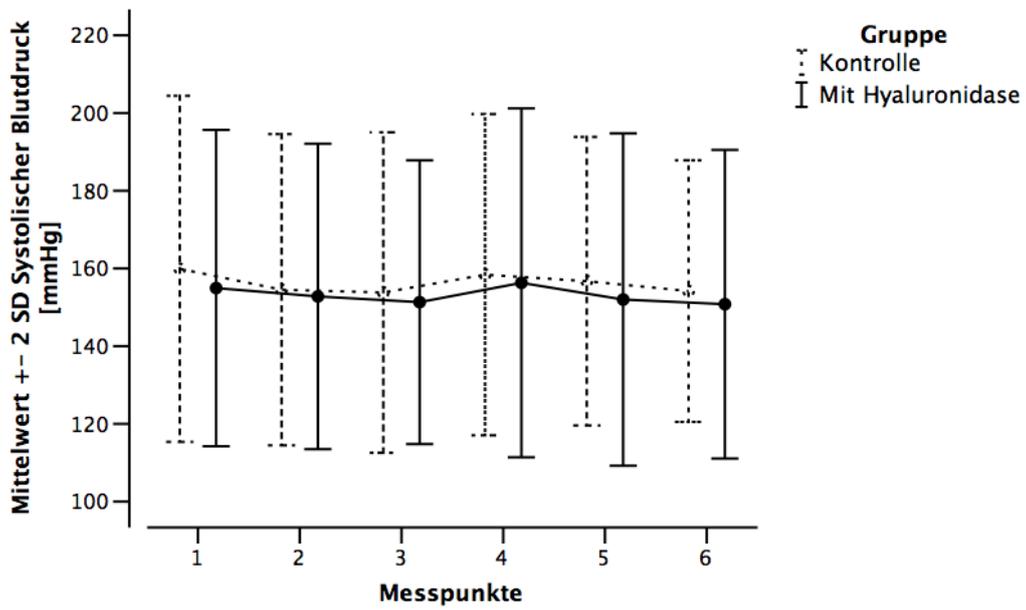


Abbildung 3.6.: Systolischer Blutdruck mit 2 SD in den beiden Gruppen

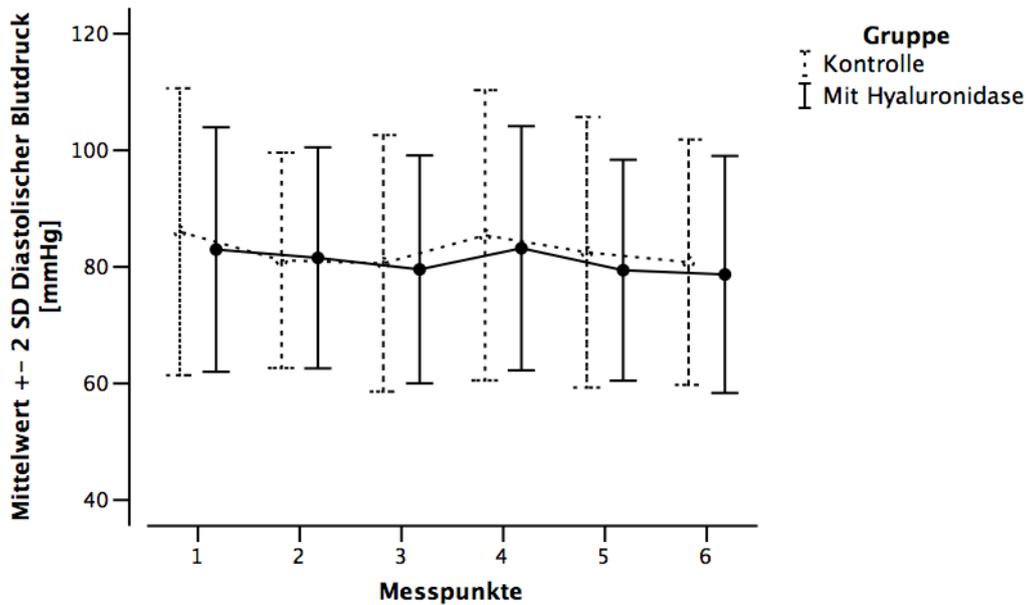


Abbildung 3.7.: Diastolischer Blutdruck mit 2 SD in den beiden Gruppen

## 3.2. Spezielle Parameter

Im folgenden werden die speziellen Parameter Bulbusmotilität, unerwünschte Ereignisse, Ptosis, objektive und subjektive Schmerzempfindung, sowie die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit dargestellt.

### 3.2.1. Bulbusmotilität

In Abbildung 3.8 wird die Akinesie 5 Minuten nach der Injektion (Messpunkt 2) dargestellt. In der Gruppe mit Hyaluronidase tritt diese signifikant ( $p < 0.001$ ) häufiger als in der Kontrollgruppe auf. Die Abbildungen 3.9 bis 3.11 zeigen die Häufigkeiten des Summenscores der Bulbusmotilität 15 Minuten nach der Injektion (Messpunkt 3), zu Beginn der Operation (Messpunkt 4) und am Ende der Operation (Messpunkt 5) für die Gruppe mit Hyaluronidase und die Kontrollgruppe.

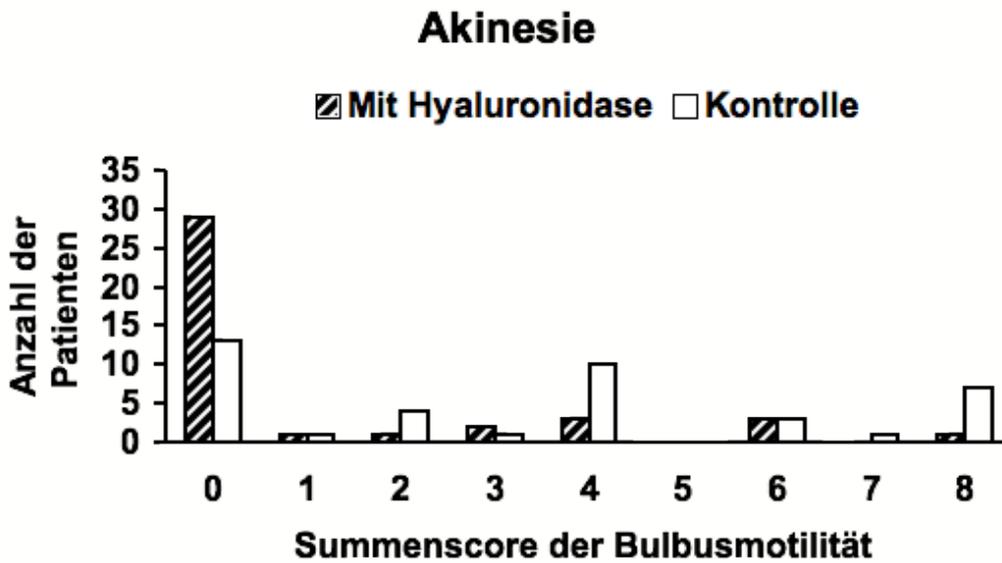


Abbildung 3.8.: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der Bulbusmotilität in den beiden Gruppen 5 Minuten nach der Injektion (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.001$ )

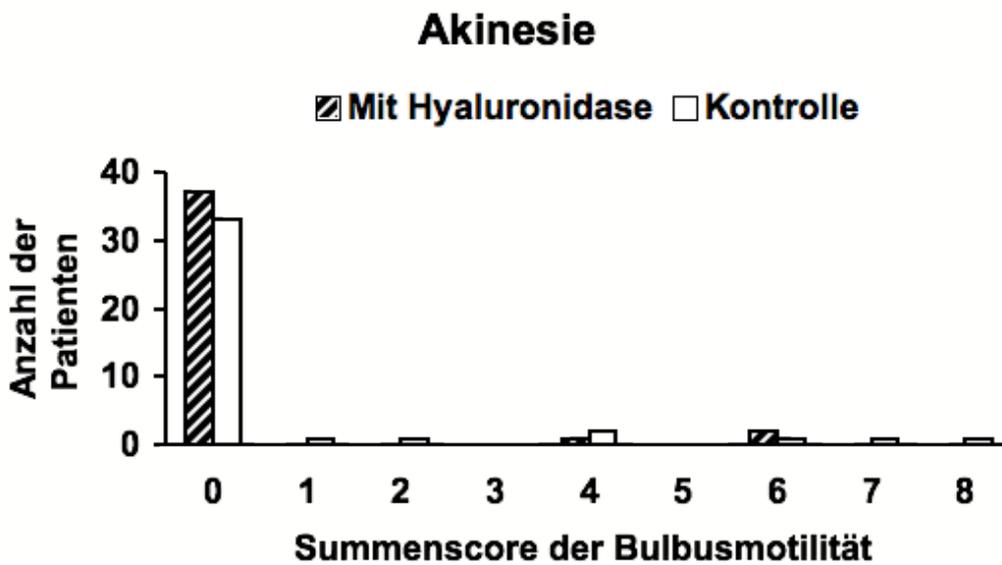


Abbildung 3.9.: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der Bulbusmotilität in den beiden Gruppen 15 Minuten nach der Injektion

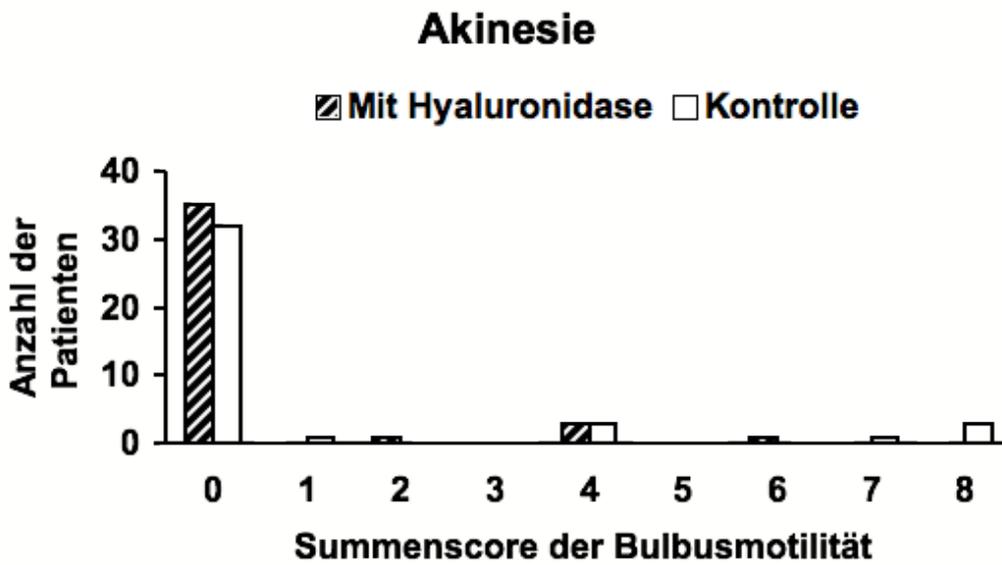


Abbildung 3.10.: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der Bulbusmotilität in den beiden Gruppen zu Beginn der Operation

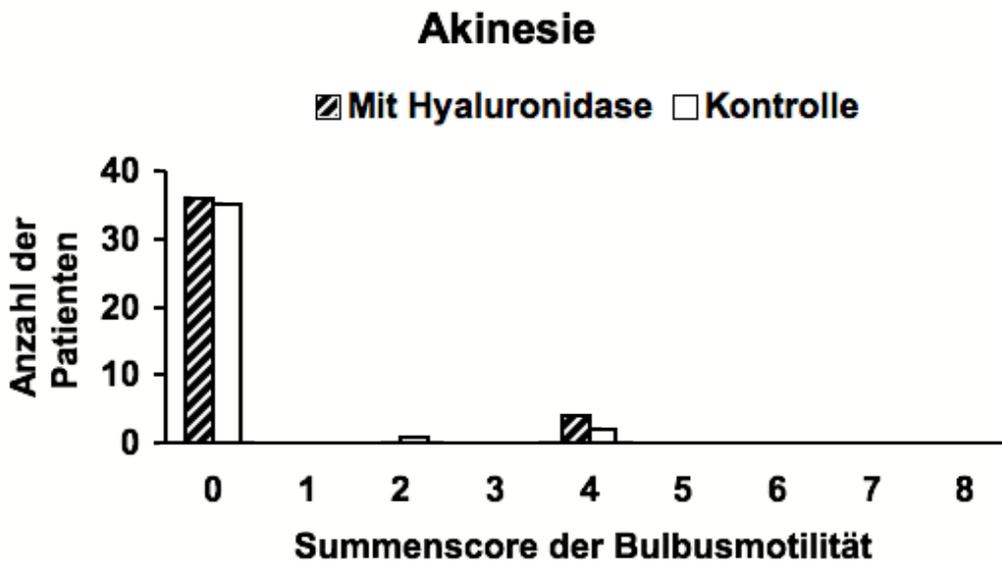


Abbildung 3.11.: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der Bulbusmotilität in den beiden Gruppen am Ende der Operation

### 3.2.2. Nachinjektionen

Abbildung 3.12 zeigt, dass bei fünf Patienten aus der Kontrollgruppe und bei keinem Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase 5 Minuten nach der Retrobulbäranästhesie eine Nachinjektion aufgrund unvollständiger Akinesie erforderlich war.

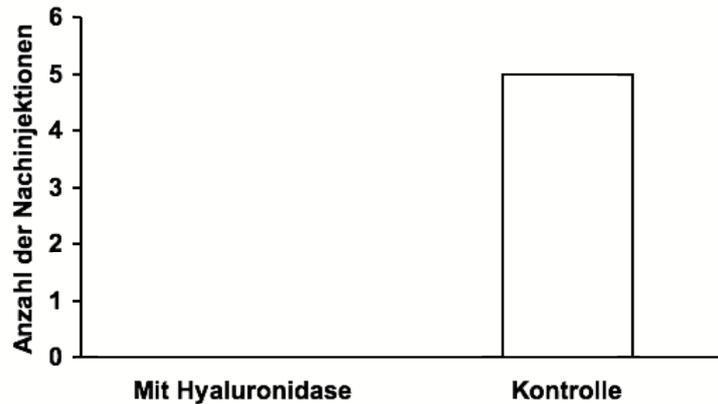


Abbildung 3.12.: Anzahl der Nachinjektionen in den beiden Gruppen

### 3.2.3. Unerwünschte Ereignisse

Während der gesamten Studie traten bei keinem der 80 Patienten unerwünschte Ereignisse auf.

### 3.2.4. Ptosis

Die Abbildungen 3.13 bis 3.16 zeigen die Häufigkeiten des Scores der Ptosis gemäß Tabelle 2.4 5 Minuten nach der Injektion (Messpunkt 2), 15 Minuten nach der Injektion (Messpunkt 3), zu Beginn der Operation (Messpunkt 4) und am Ende der Operation (Messpunkt 5) für die Gruppe mit Hyaluronidase und die Kontrollgruppe. Zu den Messpunkten 2 ( $p < 0.001$ ), 3 ( $p = 0.006$ ) und 4 ( $p = 0.023$ ) ergab sich eine signifikante vollständige Ptosis in der Gruppe mit Hyaluronidase.

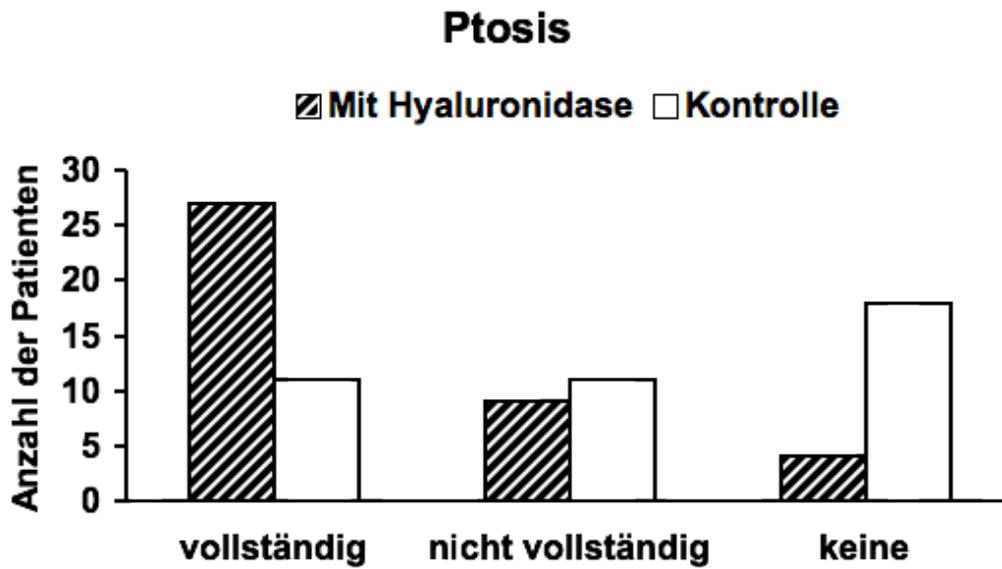


Abbildung 3.13.: Häufigkeitsverteilung des Scores der Ptosis in den beiden Gruppen 5 Minuten nach der Injektion (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.001$ )

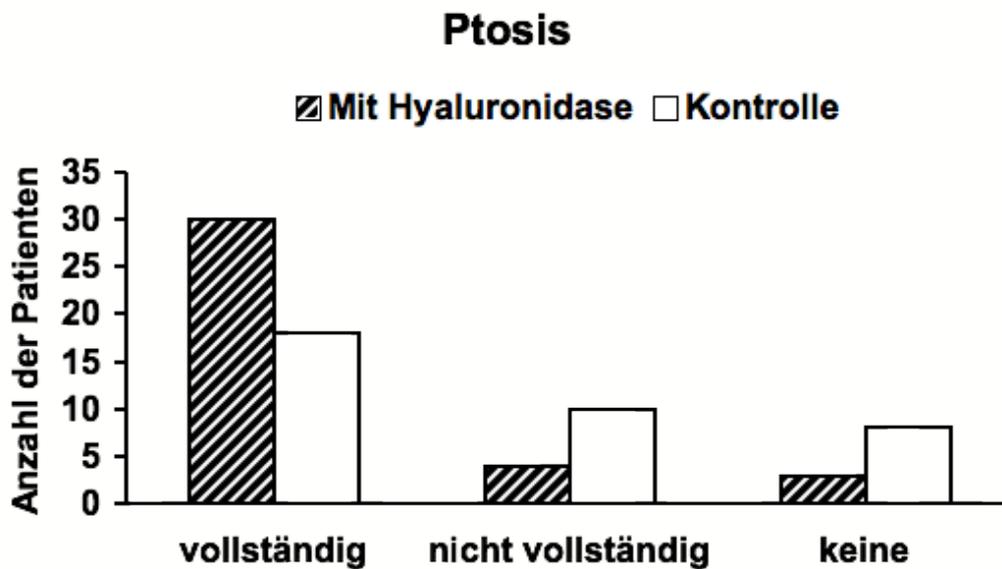


Abbildung 3.14.: Häufigkeitsverteilung des Scores der Ptosis in den beiden Gruppen 15 Minuten nach der Injektion ( $p = 0.006$ )

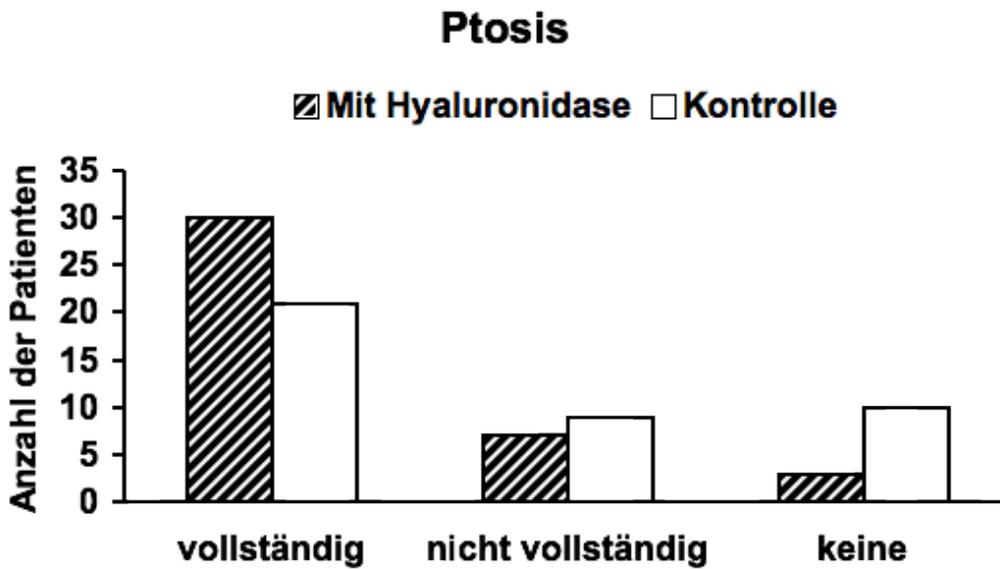


Abbildung 3.15.: Häufigkeitsverteilung des Scores der Ptosis in den beiden Gruppen zu Beginn der Operation ( $p=0.023$ )

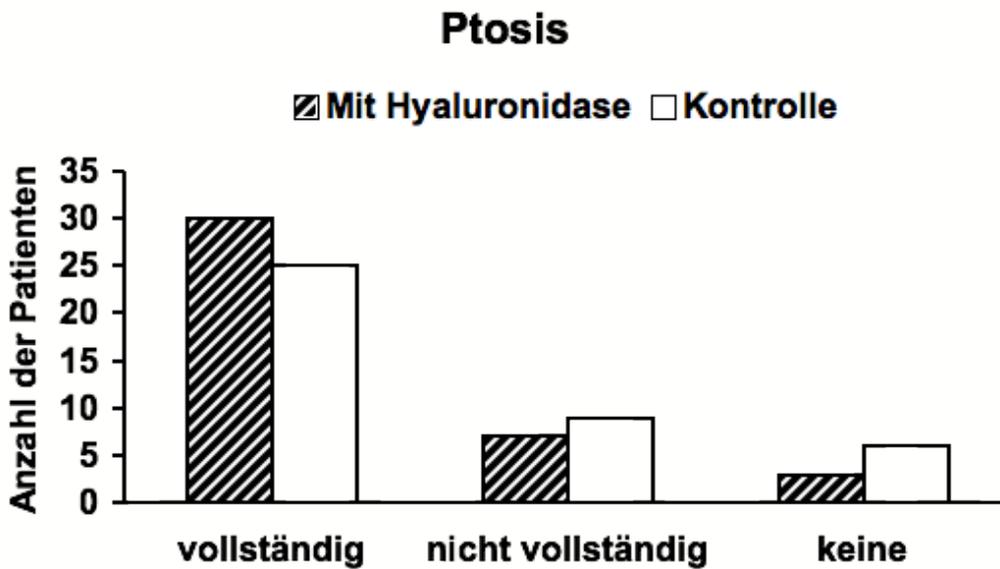


Abbildung 3.16.: Häufigkeitsverteilung des Scores der Ptosis in den beiden Gruppen am Ende der Operation

### 3.2.5. Objektive Schmerzempfindung

Bei der Auswertung wurde die Dauer (Minuten) vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Erreichen vollständiger Anästhesie (Score 0) betrachtet. In der gesamten Studienpopulation erfolgte dies durchschnittlich 9 Minuten nach der Injektion. Wie in Abbildung 3.17 dargestellt ist, war der Median der Dauer bis zum Erreichen vollständiger Anästhesie in der Gruppe mit Hyaluronidase mit 5 Minuten signifikant ( $p < 0.001$ ) geringer gegenüber dem Median von 15 Minuten in der Kontrollgruppe.

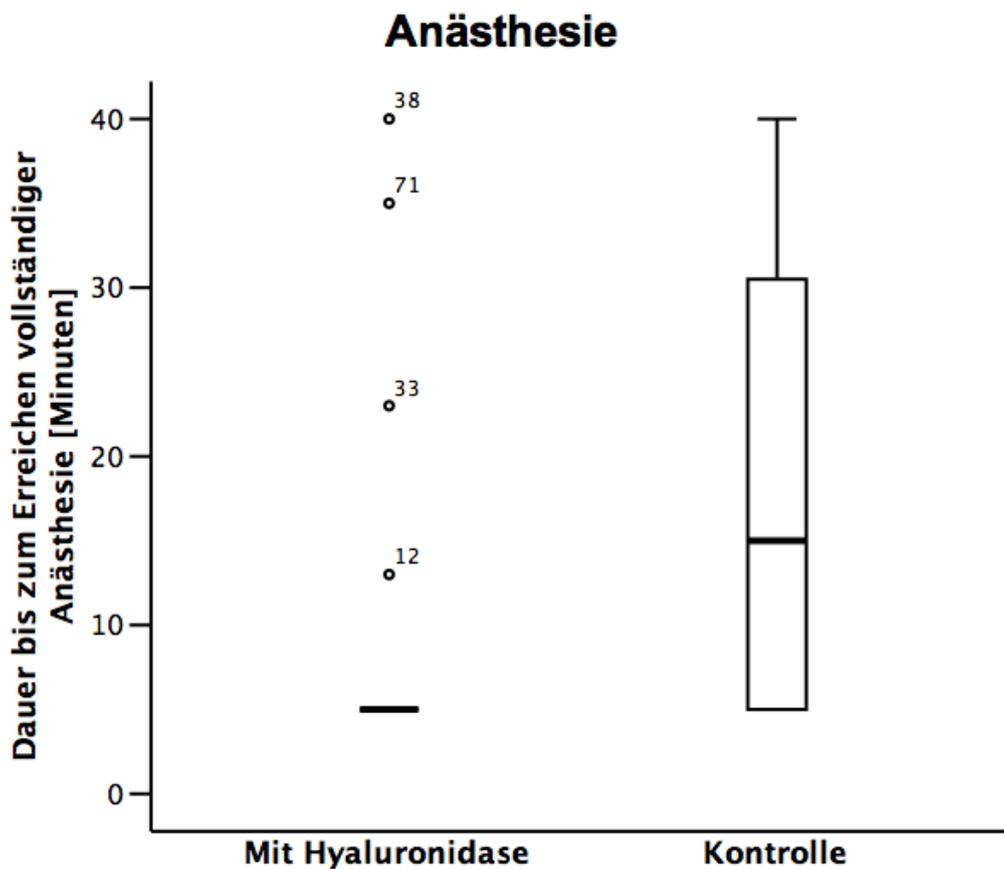


Abbildung 3.17.: Dauer zum Erreichen der vollständigen Anästhesie in den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.001$ )

### 3.2.6. Subjektive Schmerzempfindung

Bei der Ermittlung der subjektiven Schmerzempfindung mit der visuellen Analogskala gaben insgesamt 52 (65%) Patienten unmittelbar nach der Operation an, keine Schmerzen (VAS-Wert 0 mm) zu haben. Drei Stunden postoperativ waren 56 (70%) Patienten schmerzfrei. Die übrigen VAS-Werte lagen mit einer Ausnahme (40 mm) zu beiden Zeitpunkten in der Gesamtpopulation unter 20 mm. Aus den Abbildungen 3.18 und 3.19 ist ersichtlich, dass unmittelbar nach der Operation ( $p = 0.010$ ) bzw. drei Stunden danach ( $p = 0.004$ ) 31 (39%) bzw. 34 (43%) Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase und nur 21 (26%) bzw. 22 (28%) aus der Kontrollgruppe subjektiv schmerzfrei (0 mm) waren. Die Signifikanz dieser Unterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen.

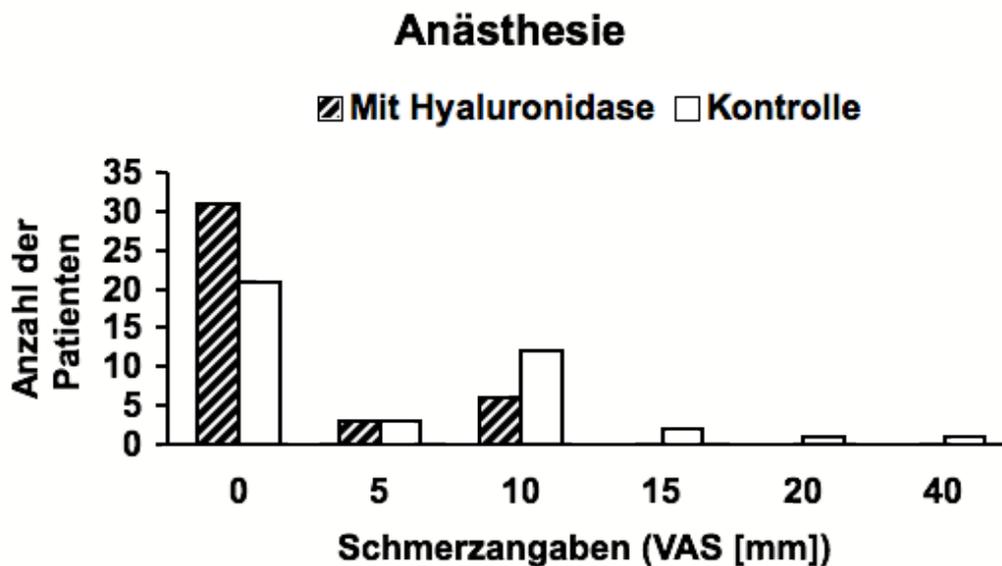


Abbildung 3.18.: Häufigkeitsverteilung der Werte auf der VAS in den beiden Gruppen am Ende der Operation (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0.010$ )

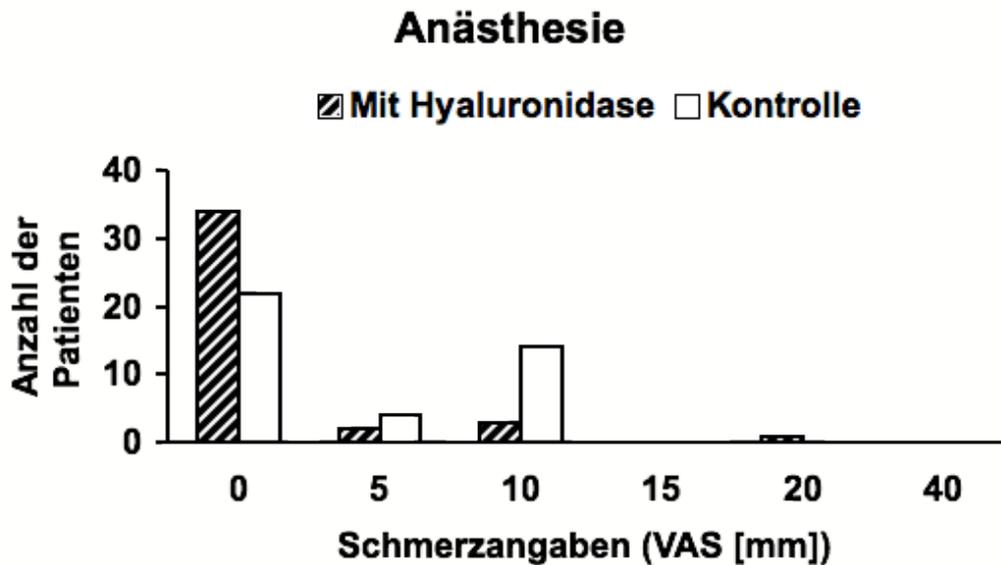


Abbildung 3.19.: Häufigkeitsverteilung der Werte auf der VAS in den beiden Gruppen drei Stunden nach der Operation (p=0.004)

### 3.2.7. Wirksamkeit des Medikaments

Die Wirksamkeit des Medikaments wurde unmittelbar nach der Operation durch den Operateur insgesamt in 35 Fällen (44%) mit „große Verbesserung“, in 23 Fällen (29%) mit „geringe Verbesserung“, in 21 Fällen (26%) mit „keine Veränderung“ und einmal (1%) mit „geringe Verschlechterung“ beurteilt. Drei Stunden nach der Operation hatte sich diese Einschätzung in nur einem Fall verändert. Es wurde vom Operateur in 35 Fällen (44%) „große Verbesserung“, in 22 Fällen (27.5%) „geringe Verbesserung“, in 22 Fällen (27.5%) „keine Veränderung“ und einmal (1%) „geringe Verschlechterung“ angegeben. Die Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments durch die Patienten war nahezu identisch. Sowohl der Operateur, als auch die Patienten, schätzten zu beiden Messpunkten die Wirksamkeit des Medikaments in der Gruppe mit Hyaluronidase besser ein als in der Kontrollgruppe. Die Signifikanz ( $p < 0.001$ ) dieser Unterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen. Die entsprechenden Häufigkeiten des Scores der

Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments (siehe Tabelle 2.6 Methodik) unmittelbar postoperativ und drei Stunden postoperativ sind in den Abbildungen 3.22 und 3.21 graphisch dargestellt.

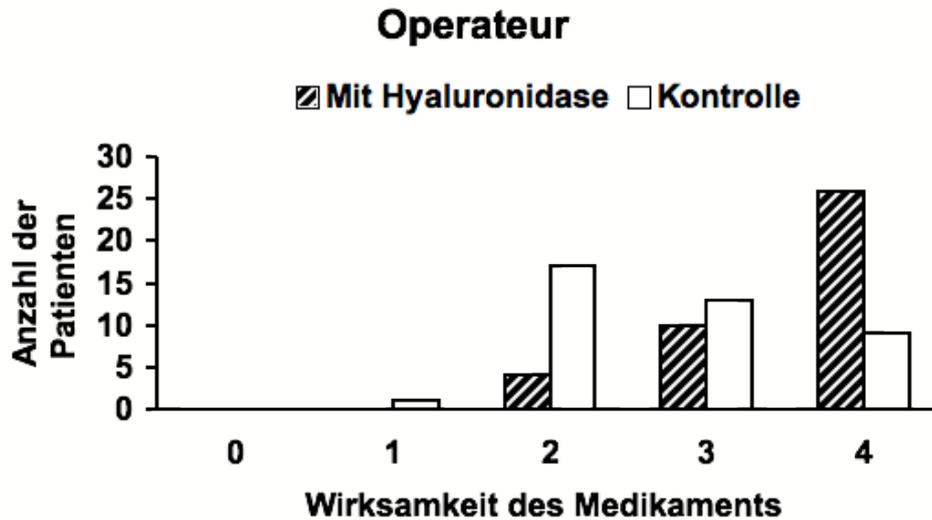


Abbildung 3.20.: Beurteilung der Wirksamkeit des Medikamentes durch den Operateur in den beiden Gruppen am Ende der Operation (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0.001$ )

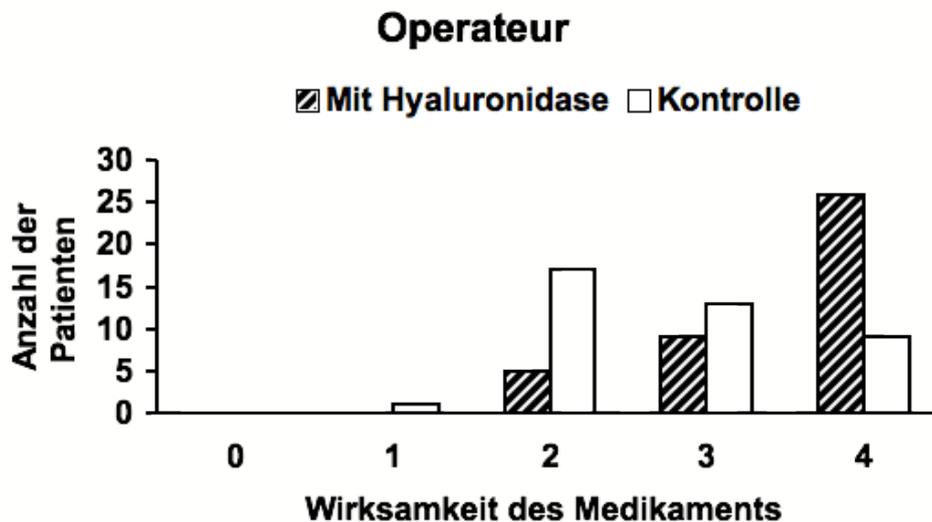


Abbildung 3.21.: Beurteilung der Wirksamkeit des Medikamentes durch den Operateur in den beiden Gruppen drei Stunden nach der Operation ( $p < 0.001$ )

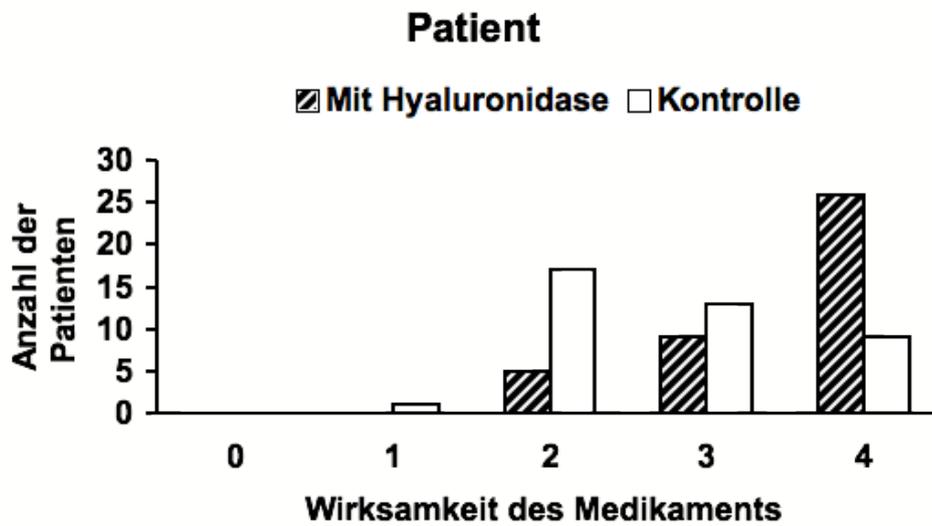


Abbildung 3.22.: Beurteilung der Wirksamkeit des Medikamentes durch den Patienten in den beiden Gruppen am Ende der Operation ( $p < 0.001$ )

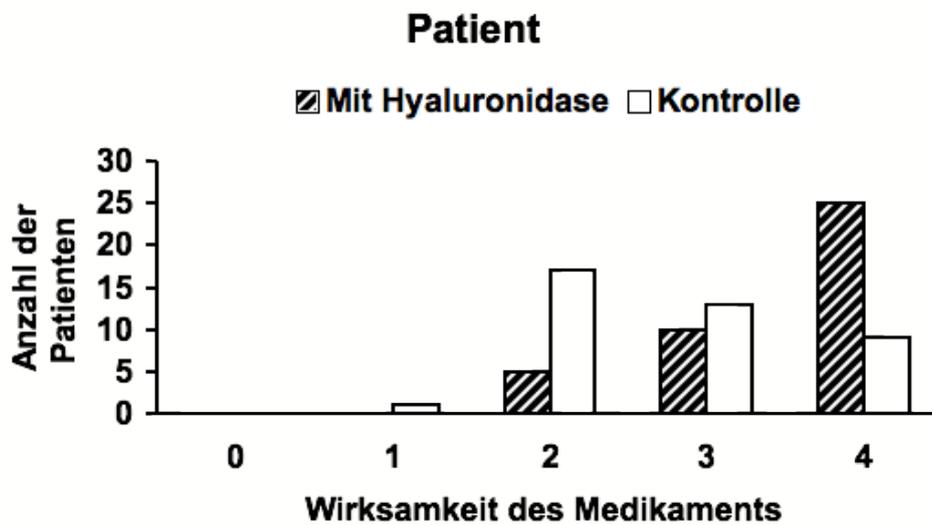


Abbildung 3.23.: Beurteilung der Wirksamkeit des Medikamentes durch den Patienten in den beiden Gruppen drei Stunden nach der Operation ( $p < 0.001$ )

### 3.2.8. Verträglichkeit des Medikaments

Die Verträglichkeit des Medikaments wurde vom Operateur unmittelbar nach der Operation und drei Stunden postoperativ identisch beurteilt. Es wurde vom Operateur in 5 Fällen (6%) „Verbesserung des Wohlbefindens“, in 74 Fällen (93%) „keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens“ und einmal (1%) „geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens“ angegeben. Die Patienten beurteilten die Verträglichkeit des Medikaments unmittelbar nach der Operation identisch zur Einschätzung des Operateurs. Drei Stunden postoperativ gaben sie in 4 Fällen (5%) „Verbesserung des Wohlbefindens“, in 75 Fällen (94%) „keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens“ und einmal (1%) „geringe Beeinträchtigung des Wohlbefindens“ an. Es zeigten sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede in der Beurteilung der Verträglichkeit des Medikaments durch den Operateur und durch die Patienten am Ende der Operation und drei Stunden danach. Die entsprechenden Häufigkeiten des Scores der Beurteilung der Verträglichkeit des Medikaments (siehe Tabelle 2.7 Methodik) sind unmittelbar postoperativ und drei Stunden postoperativ in den Abbildungen 3.26 bis 3.25 graphisch dargestellt.

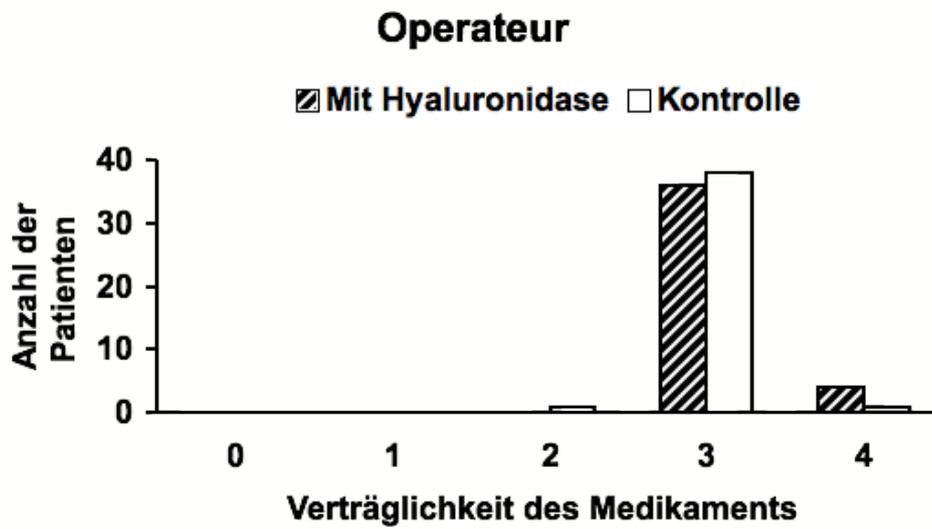


Abbildung 3.24.: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes durch den Operateur in den beiden Gruppen am Ende der Operation

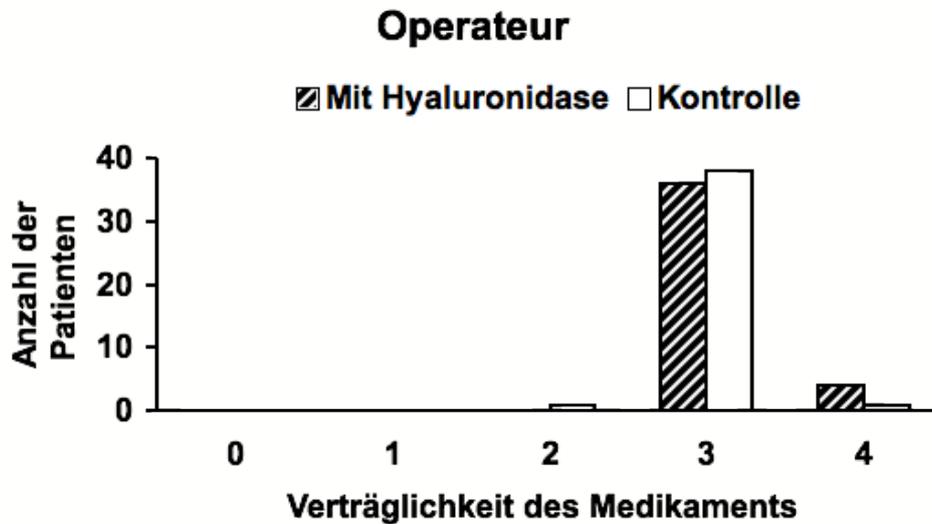


Abbildung 3.25.: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes durch den Operateur in den beiden Gruppen drei Stunden nach der Operation

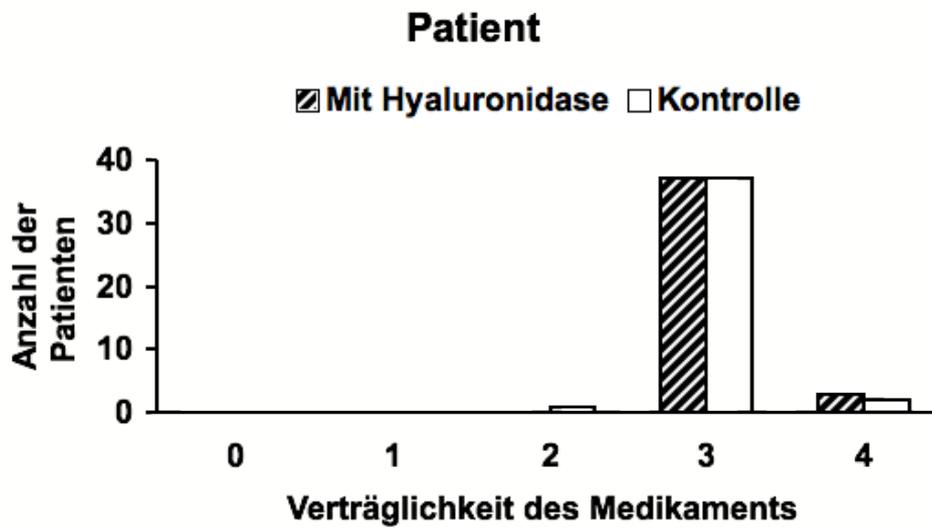


Abbildung 3.26.: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes durch den Patienten in den beiden Gruppen am Ende der Operation

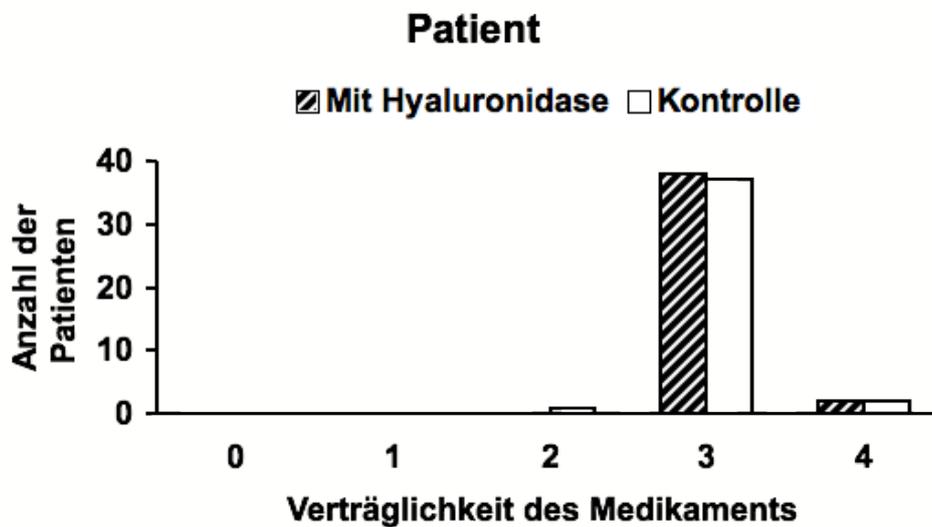


Abbildung 3.27.: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes durch den Patienten in den beiden Gruppen drei Stunden nach der Operation

## 4. Diskussion

Schon 1949 wurde von Atkinson über die Wirkung der Hyaluronidase bei der Lokalanästhesie am Auge berichtet [Atkinson 1949]. Der Effekt der „Auflockerung“ des Bindegewebes durch das Enzym Hyaluronidase erleichtert die Diffusion injizierter Substanzen [Watson 1993], vor allem im knöchern begrenzten Kompartiment der Orbita [Hessemer et al. 1991]. Die Anästhesie tritt schneller ein [Mindel 1978, Costa et al. 1999], die Akinesie ist vollständiger [Nicoll et al. 1986, Lange et al. 1989], das analgesierte Gebiet ist größer [Atkinson 1985], Nachinjektionen sind seltener notwendig [Nicoll et al. 1986, Kersten et al. 2003] und intraoperative Schmerzen sind geringer [Kersten et al. 2003]. Allerdings gibt es auch Studien, welche die Wirksamkeit der Hyaluronidase nicht eindeutig belegen können und daher einen positiven Effekt der Hyaluronidase bezweifeln [Mather et al. 1994, Crawford and Kerr 1994, Bowmann et al. 1997].

Die zahlreichen klinischen Untersuchungen, bei denen Hyaluronidase zur Lokalanästhesie am Auge verwendet wird, unterscheiden sich jedoch in vielen Gesichtspunkten. Die klinische Fragestellung ist in den Arbeiten sehr unterschiedlich. So wird zum Beispiel in einer Untersuchung nicht die Wirksamkeit und Sicherheit der Hyaluronidase, sondern der Einfluss des analgetischen Effekts durch die Retrobulbäranästhesie mit Hyaluronidase auf die perioperative Hämodynamik und den postoperativen Schmerz bei der Enukleation untersucht [Yeatts et al. 2004].

Betrachtet man Untersuchungen zur Wirksamkeit der Hyaluronidase, so zeigen sich in der Methodik bedeutende und weitreichende Unterschiede. Vor allem ältere Publikationen [Atkinson 1949] genügen vom Design her nicht den heutigen Anforderungen

des klinischen Wirksamkeitsnachweises. Es sei deshalb darauf hingewiesen, dass diese Arbeit gemäß den Leitlinien der International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (ICH) für Good Clinical Practice (GCP) prospektiv, randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde. Sie entspricht damit dem Evidenzgrad I nach heutigen Kriterien evidenzbasierter Medizin [Sackett et al. 2000].

Bereits während der Studienplanung wurde ein einzelner, genau definierter, Studienparameter als klinischer Endpunkt zur statistischen Evaluation festgelegt. Die primäre Zielgröße, bei der die statistische Auswertung konfirmativ erfolgte, war die Bulbusmotilität 5 Minuten nach der retrobulbären Injektion. Die Beurteilung der anderen Parameter erfolgte rein deskriptiv, um multiples Testen zu vermeiden [Bender et al. 2002]. In vielen Arbeiten, von denen hier nur einige exemplarisch genannt sind, ist ein einzelner, vor Studienbeginn festgelegter, primärer klinischer Endpunkt nicht ersichtlich [DeBroff et al. 1995, Lange et al. 1989, Nicoll et al. 1986].

Weiterhin ist die Art der Injektionstechnik bedeutungsvoll und daher zu berücksichtigen. Einige Operateure untersuchen - wie auch in dieser Studie - die Wirksamkeit der Hyaluronidase unter Retrobulbäranästhesie [Thomson 1988, Lange et al. 1989]. Andere Autoren untersuchen die Wirkung der Hyaluronidase unter Verwendung der Sub-Tenon-Technik [Moharib et al. 2002] oder der Peribulbäranästhesie [Prosser et al. 1996, Kersten et al. 2003].

Die Art und Dosierung des Lokalanästhetikums variiert in der Mehrzahl der Arbeiten und stellt das größte Problem beim Vergleich mit den anderen Studien und der Studien untereinander dar. In dieser Arbeit werden 5 ml Mepivacain 1 % verwendet. In der Literatur findet sich neben einigen seltener verwendeten Lokalanästhetika [Allman et al. 2002, Calenda et al. 2000, Fathi and Soliman 2002] vor allem der Gebrauch von Lidocain [Nevarre and Tzarnas 1998], Lignocain [Thomson 1988], Bupivacain [Kersten et al. 2003] und Ropivacain [Kallio et al. 1999] in unterschiedlichen Kombinationen und Dosierun-

gen. Das bevorzugte Lokalanästhetikum ist Bupivacain 0.5-0.75 % [Lange et al. 1989, Sarvela 1993, Mather et al. 1994]. Die mittlere Wirkdauer von Bupivacain ist mit circa 180-240 Minuten länger als die des Mepivacain [Covino 1986, Tucker 1986]. Es wird daher bevorzugt bei länger andauernden ophthalmochirurgischen Eingriffen wie der Vitrektomie eingesetzt. Dabei wird Bupivacain mit Mepivacain, das eine kürzere Anschlagzeit von etwa 2-4 Minuten aufweist, kombiniert. Bei kurzen Eingriffen wie der KatarktoperATION ist jedoch die circa 1,5-2 Stunden lang andauernde Wirkung von Mepivacain allein ausreichend. Daher wurde in dieser Studie Mepivacain verwendet.

Neben dem Lokalanästhetikum ist die Art und Dosierung der Hyaluronidase zu berücksichtigen. In dieser Studie wird das Präparat Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ der Firma Riemser Arzneimittel AG in einer Dosis von 75 I.E. entsprechend einer Konzentration von 15 I.E./ml injiziert. Gleichartige Hyaluronidase-Monopräparate sind zum Beispiel die US amerikanischen Medikamente Vitrase<sup>®</sup> der Firma ISTA Pharmaceuticals und Wydase<sup>®</sup> der Firma Wyeth-Ayerst. Für Letzteres existiert ebenfalls ein Wirksamkeitsnachweis [Hagan and Hill 2001], Wydase<sup>®</sup> ist allerdings derzeit nicht mehr verfügbar. Bei der Anwendung von Hyaluronidase werden Konzentrationen von 3,75 I.E./ml [Kallio et al. 2000] bis 300 I.E./ml [Woodward et al. 2000] angegeben, wobei die meisten Autoren Konzentrationen zwischen 15 I.E./ml [Nicholson et al. 2000] und 50 I.E./ml [Nociti et al. 2001] verwenden.

Weiterhin ist von Bedeutung, ob der Injektionslösung neben der Hyaluronidase Zusätze, wie Adrenalin oder Epinephrin beigemischt sind und wie der pH-Wert der Lösung eingestellt ist. Der vasokonstringierende Effekt von Katecholaminen verhindert die schnelle Resorption der Lokalanästhetika aus dem Gewebe in die Blutbahn, wodurch die Dauer des Leitungsblocks verlängert wird [Forth et al. 2001]. Außerdem macht man sich die durch die Vasokonstriktion bedingte blutungsstillende Wirkung im Injektions- bzw. Operationsgebiet zu Nutze. In dieser Arbeit werden keine Katecholamine zugesetzt. Der Zusatz von Epinephrin [Kersten et al. 2003] oder Adrenalin [Thomson 1988] ist in ande-

ren Untersuchungen beschrieben. Bei Verwendung von Adrenalin besteht das Problem, dass sich in Lösungen mit Hyaluronidase Trübungen bilden können [Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 2003]. Außerdem kann die Enzymaktivität der Hyaluronidase durch Adrenalin gesteigert werden [Farr et al. 1997], weshalb eine Mischung von Adrenalin und Hyaluronidase vermieden werden soll. Der pH-Wert der Injektionslösung hat sowohl auf das Lokalanästhetikum, als auch auf die Hyaluronidase Einfluss. In der nicht ionisierten, lipidlöslichen Form dringen Lokalanästhetika besser an ihren Wirkort, die Nervenfasern, vor. Dies ist aufgrund der chemischen Eigenschaften der Lokalanästhetika vor allem im basischen Milieu der Fall [Forth et al. 2001]. Die Beschleunigung der motorischen Blockade durch Zusatz von Natriumbikarbonat scheint daher naheliegend, konnte jedoch nicht eindeutig klinisch nachgewiesen werden [Zahl et al. 1991, Lewis et al. 1992]. Ferner kann die Hyaluronidase durch einen pH > 7,5 oder < 4,0 inaktiviert werden [Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 2003]. In dieser Studie wurde der pH-Wert nicht durch Zusätze verändert.

Betrachtet man die großen Unterschiede in der Methodik vorangegangener Studien, so ist der Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Studien trotz umfangreicher Datenlage schwierig. Die vorliegende Arbeit ist die einzige prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluronidase, Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 75 I.E. als Zusatz zu Lokalanästhetika bei der Kataraktoperation. Es werden 5 ml Mepivacain 1 % mit oder ohne Zusatz von 75 I.E. Hyaluronidase retrobulbär injiziert. Die Signifikanztestung erfolgt für den Summenscore der Bulbusmotilität 5 Minuten post injectionem. Unter diesen Gesichtspunkten werden die gefundenen Ergebnisse im folgenden diskutiert.

## 4.1. Allgemeine Parameter

Zunächst wird die Auswahl des Patientenguts diskutiert. 80 Patienten erteilten nach vorheriger Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und wurden bei Erfüllung der in in Tabelle 2.1 und 2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien in die Behandlungsphase der Studie aufgenommen. Unter diesen 80 eingeschlossenen Patienten gab es keine Studienausscheider, so dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll beendet wurde. Dies spricht für die Eignung und Compliance der Patienten sowie für die Sicherheit der Studienmedikation. Zwölf Patienten wurden an beiden Augen operiert. Da die Eingriffe an verschiedenen Operationstagen durchgeführt wurden, und die Zuteilung zu einer der Behandlungsgruppen randomisiert erfolgte, können die in diesen Fällen erhobenen Daten als voneinander unabhängig ausgewertet werden. In der 1992 von Lewis et al. durchgeführten Studie, die allerdings die Einstellung des pH-Wertes bei der Peribulbäranästhesie und nicht die Wirksamkeit der Hyaluronidase untersucht, erfolgt sogar ein direkter Vergleich von linkem und rechtem Auge bei Patienten, die beidseits operiert wurden [Lewis et al. 1992]. Insgesamt wurden in der vorgelegten Studie 39 rechte (49 %) und 41 linke (51 %) Augen operiert. Aufgrund dieser nahezu gleichen Anzahl, ist ein möglicher Einfluss der Körperhälfte auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Retrobulbäranästhesie nicht wahrscheinlich. Corboy und Jiang berichten von 31 Fällen linksseitiger postoperativer Hypotropie bei 2143 Kataraktoperationen. Es wurde beobachtet, dass der Anästhesist bei der Injektion mit seiner rechten Hand mit der Retrobulbärnadel in die Richtung der linken Orbita abwich. Nach Korrektur der Technik trat bei weiteren 3000 Operationen kein einziger Fall von Hypotropie auf [Corboy and Jiang, 1997]. Dies zeigt, dass methodisch bedingt durchaus Unterschiede bei der Lokalanästhesie am Auge auftreten können.

Bezüglich der anamnestischen Daten ist zu erwähnen, dass viele Patienten aufgrund ihres hohen Alters Begleiterkrankungen haben und dafür erforderliche Medikamente ein-

nehmen. Durch die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien, eine genaue Dokumentation der Anamnese gemäß des Studienprotokolls und die Beachtung der Anwendungshinweise und Gegenanzeigen der Fachinformation der Hyaluronidase werden störende Einflüsse durch Begleiterkrankungen auf ein Minimum reduziert, sowie die Sicherheit des Patienten und die Compliance gewährleistet. Bei der Begleitmedikation muss auf interagierende Substanzen geachtet werden. Wie weiter oben bereits erwähnt, kann die Aktivität der Hyaluronidase durch die in Tabelle 4.1 genannten Stoffe gehemmt oder gesteigert werden. Bei einem pH  $> 7,5$  oder  $< 4,0$ , sowie Temperaturen  $> 50^{\circ}\text{C}$  ist das Enzym vollständig inaktiviert [Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 2003]. Um dies zu vermeiden, wird der pH-Wert nicht verändert, die Studienmedikation in einem Kühlschrank bei Temperaturen zwischen  $2^{\circ}\text{C}$  und  $8^{\circ}\text{C}$  gelagert und unmittelbar nach der Entnahme aus dem Kühlschrank für die Retrobulbäranästhesie aufbereitet und injiziert [Farr et al. 1997]. Die in den CRFs dokumentierten Begleiterkrankungen und -medikationen werden in regelmäßigen Abständen durch den Monitor der Studie mit den Original-Krankenblättern verglichen und auf ihre Korrektheit überprüft.

Das Alter, das Geschlecht, die Herzfrequenz und der Blutdruck des Patienten können die Messung der Schmerzempfindung und die Beurteilung der Wirksamkeit der Anästhesie durch den Operateur und den Patienten beeinflussen. Die Behandlungsgruppen müssen daher auf ihre Vergleichbarkeit hinsichtlich dieser Parameter überprüft werden.

Das hohe Durchschnittsalter ist in der Tatsache begründet, dass überwiegend altersbedingte Katarakte operiert werden. Die altersbedingte Katarakt ist die häufigste Form der Linsentrübung. In der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren beträgt die Prävalenz der Katarakt circa 43%, in der Gruppe über 80 Jahren liegt sie bei 68% der Bevölkerung [The eye diseases prevalence research group, 2004]. Jüngere Patienten sind schmerzempfindlicher als ältere Patienten. In dieser Arbeit ist die Gruppe mit Hyaluronidase und die Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters gleich.

Aufgrund der höheren Lebenserwartung der Frauen in Deutschland und durch das

Inhibitoren	Aktivatoren
Antihistaminika	Adrenalin
Salicylate	Histamin
Heparin	Calcium
Morphin	Phosphate
Chondroitinsulfat B	
Gallensäuren	
Dicumarol	
Vitamin C	
Flavanoide	
Sulfonat-Detergenzien	
Schwermetallionen Fe, Mn, Cu, Zn, Hg	

Tabelle 4.1.: Inhibitoren und Aktivatoren der Hyaluronidase

hohe Durchschnittsalter der Patienten, waren in der gesamten Studienpopulation und in den Behandlungsgruppen mehr Frauen als Männer vertreten. Der Anteil beider Geschlechter war in beiden Gruppen gleich.

Wegen eventueller kardiotoxischer Effekte des Lokalanästhetikums und zur Überprüfung der Sicherheit der Prüfmedikation, erfolgte prä-, intra- und postoperativ die Messung und Dokumentation der Herzfrequenz und des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Goncalves betont die Bedeutung des Kreislauf-Monitorings zur Überwachung lebenswichtiger Kreislaufparameter während einer ophthalmologischen Operation. Bei lebensbedrohlichen Zuständen können dann sofort Gegenmaßnahmen eingeleitet werden [Goncalves et al. 1993]. Die Herzfrequenz liegt zu allen Messpunkten in der Gesamtstudien- und in den Behandlungsgruppen konstant im oberen Normbereich und ist im Verlauf stabil. Der systolische Blutdruck ist im Mittel bei allen Patienten erhöht.

Dies zeigt, dass die Patienten der Studie einerseits internistische Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung aufweisen und andererseits unter erhöhter Anspannung vor dem operativen Eingriff stehen. Der diastolische Blutdruck liegt zu allen Messpunkten bei den Patienten im Mittel im Normbereich. Sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck zeigt bei den Patienten einen ähnlichen Verlauf, der nur geringfügig variiert. Vor der retrobulbären Injektion und vor dem Beginn der Operation liegen die Mittelwerte des systolischen und des diastolischen Blutdrucks bei etwa 160/85 mmHg und fallen anschließend etwa auf 150/80 mmHg ab. Vor der Retrobulbäranästhesie und vor dem Beginn der Operation ist die Anspannung der Patienten besonders groß. Nach etwa 15 Minuten tritt eine Beruhigung der Kreislaufparameter ein. In der Studie von Lange et al. steigt der Mittelwert des Blutdrucks vor der Injektion von 151/84 mmHg auf 156/87 mmHg nach der Injektion. Vor dem Corneoscleralschnitt beträgt der Mittelwert des Blutdrucks 157/86 mmHg und steigt auf 163/90 mmHg nach dem Corneoscleralschnitt an. Am Ende der Operation liegt der Mittelwert des Blutdrucks mit 153/85 mmHg wieder im Bereich des Anfangswertes. Lange et al. finden, wie in dieser Arbeit, einen Blutdruckanstieg beim Anlegen der Retrobulbäranästhesie und zum Beginn der Operation, der anschließend bis zum Ende der Operation auf die Ausgangswerte abfällt [Lange et al.1989].

## **4.2. Spezielle Parameter**

Im folgenden wird die Retrobulbäranästhesie mit Hyaluronidase bzw. ohne Hyaluronidase hinsichtlich der speziellen Parameter verglichen. Diese sind die Bulbusmotilität bzw. die Akinesie der extraokulären Augenmuskeln, das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, die Ptosis des Oberlides, die objektive und die subjektive Schmerzempfindung sowie die Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Hyaluronidase durch den Operateur und durch den Patienten.

Eine vollständige Bulbusakinesie ist bei intraokularen Eingriffen die beste Voraussetzung für eine komplikationslose Operation. Die Bulbusmotilität 5 Minuten nach der retrobulbären Injektion war die primäre Zielgröße der vorgelegten Studie. Eine vollständige Akinesie ist zu diesem Zeitpunkt bei mehr Patienten in der Gruppe mit Hyaluronidase eingetreten als in der Kontrollgruppe. Auch 15 Minuten nach der retrobulbären Injektion des Lokalanästhetikums sowie am Beginn und am Ende der Operation zeigt sich bei mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase eine vollständige Akinesie. Bei fünf Patienten, die alle ausnahmslos aus der Kontrollgruppe stammen, muß aufgrund der unvollständigen Akinesie nachinjiziert werden. All diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Doppelblind-Studie von Nicoll et al. In dieser Studie wird retrobulbär mit 3 ml Bupivacain 0.5 % und 2 ml Lidocain 2 % mit bzw. ohne 75 I.E. Hyaluronidase injiziert. In der Gruppe mit Hyaluronidase finden sich 10, 15 und 20 Minuten nach der Injektion signifikant mehr Patienten mit vollständiger Akinesie [Nicoll et al. 1986]. Auch Lange et al. kann dies in einer „Observer-blind“-Studie an insgesamt 25 Patienten 25 Minuten nach der Retrobulbäranästhesie mit 5 ml Bupivacain 0.75 % mit Hyaluronidase nachweisen [Lange et al.1989]. Es existieren viele weitere Untersuchungen, von denen hier nur einige genannt werden, die eine vollständige aber schnelle Akinesie unter Verwendung von Hyaluronidase belegen, in denen wie eingangs erwähnt unterschiedliche Dosierungen des Lokalanästhetikums bzw. der Hyaluronidase oder andere Lokalanästhetika eingesetzt wurden [Alwitry et al. 2002, Dempsey et al. 1997, Kersten et al. 2003, Kallio et al. 2000, Mantovani et al. 2001, Thomson 1988]. Nachinjektionen nach Lokalanästhesie ohne Hyaluronidase werden häufiger in einigen Arbeiten berichtet [Kallio et al. 2000, Kersten et al. 2003, Moharib et al. 2002, Radhakrishna et al. 2004]. Nicht nur die Tatsache, dass die Bulbusakinesie in dieser Studie mit Hyaluronidase fast vollständig ist, sondern auch, dass sich dieser Effekt schon 5 Minuten nach der Injektion zeigt, ist aus zwei Gründen von Vorteil. Erstens verkürzt eine kurze präoperative Wartezeit die Stressbelastung für den Patienten. Zweitens lassen sich die Abfolgen der Operationen eines Tages besser

planen, da Wartezeiten für den Operateur vermieden werden. Nachinjektionen erhöhen nicht nur das Risiko durch die zusätzlichen Injektionen, sondern verzögern auch den Ablauf der Operationen im Operationssaal. Eine signifikante Verkürzung der Dauer des Eintrittes der kompletten sensorischen und motorischen Blockade unter Verwendung von Hyaluronidase ist auch in zwei weiteren Studien belegt [Mindel 1978, Costa et al. 1999].

In unserer Studie treten zu keinem Zeitpunkt unerwünschte Nebenwirkungen auf. Kersten et al. finden ebenfalls keine statistische Häufung intraoperativer Komplikationen bei der Peribulbäranästhesie unter Verwendung von Hyaluronidase [Kersten et al. 2003]. Unter den in Kapitel 2.6 genannten möglichen unerwünschten Arzneimittelreaktionen der Hyaluronidase ist aus klinischer Sicht das insgesamt seltene Risiko allergischer Reaktionen zu nennen. In einzelnen Fallberichten wird das Auftreten lokaler Reizerscheinungen der Haut bis zum periorbitalen Ödem erwähnt [Kirby et al. 2001, Eberhart et al. 2004]. Die Häufigkeit von Allergien, zu denen Anaphylaxie-ähnliche Reaktionen gehören, liegt nach Angaben der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) aus dem Jahr 2004 unter 0.1 %. Der Zusatz der Hyaluronidase erleichtert die Diffusion des Lokalanästhetikums innerhalb des orbitalen Gewebes. Die Absorption des Lokalanästhetikums wird nicht beeinflusst. Letzteres wird als mögliche Nebenwirkung bei Verwendung höherer Konzentrationen von Lokalanästhetika diskutiert [Nicoll et al. 1986, DeBroff et al. 1995].

Eine vollständige Ptosis des Oberlides findet sich 5 und 15 Minuten nach der retrobulbären Injektion sowie am Beginn und am Ende der Operation bei mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase als in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Anzahl der Patienten mit einer vollständigen Ptosis zwischen den beiden Gruppen ist 5 Minuten nach der Injektion am größten und nimmt bis zum Ende der Operation kontinuierlich ab. Lokalanästhesie mit Hyaluronidase führt schon in den ersten 5 Minuten post injectionem zu einer vollständigen Ptosis des Oberlides. Auch Kersten et al. finden eine signifikant bessere Lidakinesie nach Peribulbäranästhesie mit 3 ml Lidocain 2 %, 3 ml

Bupivacain 0,5 %, Epinephrin 0,0005 % und 150 I.E. Hyaluronidase [Kersten et al. 2003]. In der Studie von Mantovani et al. wird die Ptosis 8 Minuten nach der peribulbären Injektion mit 7-10 ml Lidocain 2 %, Ropivacain 1 % und 15 oder 150 I.E. Hyaluronidase nicht besser eingeschätzt als in der Kontrollgruppe ohne Hyaluronidase [Mantovani et al. 2001]. Beide Studien verwenden das gleiche Anästhesieverfahren. Während Kersten et al. 207 Patienten in die Studie einschließen, beträgt die Fallzahl bei Mantovani et al. nur 90 Patienten. Letztere Arbeitsgruppe verwendet ausserdem ein anderes Lokalanästhetikum sowie Hyaluronidase in zwei verschiedenen Dosierungen. Die Bestimmung der Ptosis 8 Minuten post injectionem erfolgt möglicherweise zu spät, um den Einfluss der Hyaluronidase noch nachzuweisen.

Eine vollständige konjunktivale Anästhesie tritt bei der Hälfte der Patienten mit Hyaluronidase schon nach 5 Minuten auf, während dies in der Gruppe ohne Hyaluronidase nach 15 Minuten erfolgt. Auch Thomson berichtet in seiner Studie von mehr Patienten mit vollständiger Anästhesie, wenn Hyaluronidase verwendet wurde [Thomson 1988]. In einer anderen Studie zeigt sich bis zum Erreichen der vollständigen Anästhesie kein Unterschied, wenn mit oder ohne Hyaluronidase injiziert wurde [Mantovani et al. 2001]. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Studie wird bei Mantovani et al. nicht retrobulbär, sondern peribulbär injiziert. Ausserdem wird nicht Mepivacain, sondern eine Kombination aus Lidocain und Ropivacain verwendet.

Bei der Ermittlung der subjektiven Schmerzempfindung mit der visuellen Analogskala (VAS) am Ende der Operation und drei Stunden postoperativ geben fast alle Patienten keine Schmerzen an. Jacobi et al. finden für die subjektive intraoperative Schmerzempfindung mit der VAS einen Mittelwert von 0.84 mm bei der Retrobulbäranästhesie mit 3.5-5.5 ml Bupivacain 0.75 % und Lidocain 0,5 % mit Hyaluronidase zur Kataraktoperation von 238 Patienten [Jacobi et al. 2000]. Die Retrobulbäranästhesie mit Hyaluronidase schaltet die Schmerzen intra- und postoperativ sicher aus. In der vorliegenden Arbeit wird nachgewiesen, dass unter der Verwendung von Hyaluronidase am Ende der Opera-

tion und drei Stunden postoperativ mehr Patienten als in der Kontrollgruppe angeben keine Schmerzen zu haben. Auch Kersten et al. finden dies für die subjektive Schmerzempfindung während der Operation [Kersten et al. 2003].

Die Retrobulbäranästhesie mit Hyaluronidase erhöht die Herzfrequenz und den Blutdruck der Patienten nicht. Das schnelle Eintreten der vollständigen konjunktivalen und bulbären Anästhesie ist die optimale Vorbereitung für die Operation, so dass die Patienten keine Schmerzen haben. Daher schätzen mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase als in der Kontrollgruppe die Wirksamkeit des Medikaments unmittelbar postoperativ und drei Stunden danach positiv ein. In einer nicht vergleichenden Studie zur Peribulbäranästhesie mit einem Gemisch aus Lignocain, Bupivacain und Hyaluronidase zur penetrierenden Keratoplastik bei 124 Patienten geben 120 (97 %) Patienten an mit der Anästhesie zufrieden zu sein [Agrawal and Tharoor 2002].

Die Schmerzfreiheit und die bestmögliche präoperative Vorbereitung der Patienten schafft eine ruhige Atmosphäre im Operationssaal. In der vorliegenden Studie tritt schon 5 Minuten nach der Retrobulbäranästhesie bei mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase als in der Kontrollgruppe eine vollständige Bulbusakinesie und eine vollständige Ptosis ein. Nachinjektionen, die den Operationsablauf verzögern und Risiken [Kluxen 2001] mit sich bringen, sind mit Hyaluronidase nicht erforderlich. Kersten et al. weisen nach, dass unter Verwendung von Hyaluronidase seltener eine „Vis a tergo“ auftritt, die Anzahl der Instrumentenein- und ausgänge geringer und die Operationsdauer kürzer ist [Kersten et al. 2003]. All dies schafft optimale Bedingungen für den Operateur. Auch in der vorliegenden Untersuchung wird die Wirksamkeit des Medikaments unmittelbar postoperativ und drei Stunden danach positiv eingeschätzt. In der Arbeit von Agrawal und Tharoor gibt der Operateur bei 98 % der Eingriffe (n=124) an, mit dem gewählten Anästhesieverfahren unter guten Bedingungen operieren zu können [Agrawal and Tharoor 2002].

## 5. Ausblick

Insgesamt lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Studie unter der Verwendung von Hyaluronidase als Zusatz zur Retrobulbäranästhesie bei der Kataraktoperation die Akinesie der extraokulären Augenmuskeln und die Ptosis des Oberlides vollständiger und schneller eintritt, keine Nachinjektionen erforderlich sind, keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten, eine vollständige Anästhesie schneller erreicht wird, mehr Patienten postoperativ schmerzfrei sind und der Operateur und der Patient die Wirksamkeit und die Sicherheit des Medikamentes positiv einschätzen. Die Ergebnisse sprechen eindeutig für den Zusatz der Hyaluronidase zur Retrobulbäranästhesie bei der Kataraktoperation.

Es bleibt daher die Frage zu klären, warum in anderen Untersuchungen der Nutzen des Enzyms nicht belegt werden konnte [Mather et al. 1994, Crawford and Kerr 1994, Bowmann et al. 1997]. Das Studiendesign, der Evidenzgrad, die Injektionstechnik, die Technik des operativen Eingriffes, der Zusatz von Vasokonstriktoren, die Einstellung des pH-Wertes, sowie die Art und Dosierung des Lokalanästhetikums und der Hyaluronidase beeinflussen den Wirksamkeitsnachweis.

Die Enzymaktivität der Hyaluronidase kann durch aktivierende und inhibierende Substanzen, den pH-Wert und die Temperatur verändert werden [Farr et al. 1997]. Die Hyaluronidase wurde in der vorliegenden Studie daher gemäß der Fachinformation des Herstellers gekühlt, gelagert, aufbereitet und ohne Verzögerung injiziert [Riemser Arzneimittel Fachinformation Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 2003]. Dies ist in den oben genannten Studien, die keine Wirksamkeit der Hyaluronidase finden, nicht dokumentiert [Mather et al. 1994, Crawford and Kerr 1994, Bowmann et al. 1997]. Es wäre daher sinnvoll die Enzymak-

tivität der Hyaluronidase zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Aufbereitung der Injektionslösung zu messen. Somit könnten Hinweise auf den Einfluss der Dauer der Lagerung und der Art der Aufbereitung der Injektionslösung auf die Enzymaktivität der Hyaluronidase gewonnen werden.

An der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Augenklinik Herzog Carl Theodor (Nymphenburgerstraße 43, 80335 München) wird eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluronidase, Hylase<sup>®</sup> „Dessau“ 75 I.E. als Zusatz zu Lokalanästhetika bei der Pars-Plana-Vitrektomie durchgeführt. Die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht. 80 Patienten, die sich einer Pars-Plana-Vitrektomie unterziehen müssen, erhalten eine Retrobulbäranästhesie mit oder ohne Zusatz von 75 I.E. Hyaluronidase zu einer Mischung aus 5 ml Bupivacain 0.75 % und 2 ml Mepivacain 1 %. Der vor Studienbeginn festgelegte primäre klinische Parameter zum festgelegten Zeitpunkt, 5 Minuten nach der retrobulbären Injektion, ist die Bulbusmotilität. Als weitere Vergleichsgrößen zwischen der Gruppe mit Hyaluronidase und der Kontrollgruppe dienen allgemeine Kreislauf- und spezielle studienbezogene Parameter. Es werden Patientenalter und Geschlecht beider Gruppen verglichen. Ein potentieller Einfluss der Hyaluronidase auf die Kreislaufparameter während der Operation wird überprüft. Die speziellen Parameter zu mehreren Zeitpunkten von der Injektion bis zu drei Stunden nach der Operation sind: die Bulbusmotilität, die Anzahl der Nachinjektionen, das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die Ptosis des Oberlides, die objektive Schmerzempfindung bzw. die Dauer bis zum Erreichen vollständiger konjunktivaler Anästhesie sowie die subjektive Schmerzempfindung des Patienten. Letztlich wird nach der Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit des Medikaments durch den Operateur und durch den Patienten gefragt. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den oben genannten (siehe Kapitel 2.1 Methodik). Die Studie zur Wirksamkeit der Hyaluronidase bei der Pars-Plana-Vitrektomie ist vom Studiendesign mit der vorliegenden Arbeit zur Kataraktoperation gut vergleichbar. Un-

terschiede bestehen im Wesentlichen in folgenden Aspekten: Die Pars-Plana-Vitrektomie ist eine invasiverer und länger andauernder operativer Eingriff als die Kataraktoperation. Es handelt sich bei der Vitrektomie um andere ophthalmologische Grunderkrankungen. Ausserdem wird neben Mepivacain, das in geringerem Volumen zugesetzt wird, auch Bupivacain verwendet. Der Wirkungseintritt von Bupivacain beträgt ungefähr 10 min und erfolgt später als bei Mepivacain [Concepcion and Covino 1984], das eine kurze Anschlagzeit von 2-4 min (siehe Kapitel 1.2.2.2 Einleitung) aufweist. Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Wirksamkeit der Hyaluronidase für die Bulbusmotilität 5 Minuten nach der retrobulbären Injektion könnte unter einer höheren Dosierung von Bupivacain bei einer gleichzeitigen Reduktion der Dosis von Mepivacain deshalb geringer ausgeprägt sein. Weiterhin ist das gesamte Injektionsvolumen um 2 ml größer bzw. die Konzentration der Hyaluronidase in der Spritze geringer. Aus den Ergebnissen der Studie zur Pars-Plana-Vitrektomie sind also Rückschlüsse auf den Einfluss der genannten Parameter auf den Wirksamkeitsnachweis der Hyaluronidase für die Bulbusmotilität 5 min nach der retrobulbären Injektion zu erwarten.

## 6. Zusammenfassung

Es wurde in einer 80 Patienten umfassenden Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der Hyaluronidase als Zusatz zu Lokalanästhetika bei der Kataraktoperation untersucht. Die Studie war prospektiv angelegt. Die Zuteilung der Hyaluronidase bzw. des Placebos erfolgte randomisiert und doppel-blind. Beurteilungskriterien für die Wirksamkeit waren allgemeine und spezielle Parameter, die prä-, intra- und postoperativ bestimmt wurden.

Allgemeine Parameter waren das Alter und das Geschlecht des Patienten, der systolische und der diastolische Blutdruck, sowie die Herzfrequenz.

Spezielle Parameter waren die Bulbusmotilität bzw. die Akinesie der extraokulären Augenmuskeln, die Anzahl der Nachinjektionen, das potentielle Auftreten unerwünschter Ereignisse, die Ptosis der Lider, die objektive und die subjektive Schmerzempfindung des Patienten, sowie die Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit des Medikaments durch den Patienten und den Operateur.

Zwischen der Gruppe mit Hyaluronidase bzw. ohne Hyaluronidase (Kontrollgruppe) gab es bezüglich des Geschlechts und des Alters der Patienten keine Unterschiede. Auch hinsichtlich der Kreislaufparameter gab es keine Unterschiede. Der systolische und der diastolische Blutdruck stieg in beiden Gruppen vor der retrobulbären Injektion und vor dem Beginn der Operation geringfügig an. In der Gruppe mit Hyaluronidase wurde eine vollständige Akinesie und eine komplette Ptosis der Lider früher als in der Kontrollgruppe erreicht. Zu jedem Messpunkt, also 5 Minuten nach der Injektion bis zum Ende der Operation, hatten mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase eine vollständige Akinesie und eine komplette Ptosis, als Patienten der Kontrollgruppe. Bei 5 Patienten

aus der Kontrollgruppe und bei keinem Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase war eine Nachinjektion erforderlich. Neben den motorischen Parametern wurde durch den Zusatz von Hyaluronidase auch die Dauer bis zum Erreichen einer vollständigen Anästhesie verkürzt. Direkt nach der Operation und drei Stunden danach waren mehr Patienten aus der Gruppe mit Hyaluronidase schmerzfrei. Die Retrobulbäranästhesie mit Hyaluronidase wurde daher sowohl von den Patienten als auch vom Operateur zu diesen beiden Zeitpunkten wirksamer eingeschätzt als die Retrobulbäranästhesie ohne Hyaluronidase.

Während der gesamten Studie traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Die Verträglichkeit der Anästhesie wurde vom Patienten und vom Operateur nach der Operation in beiden Gruppen überwiegend positiv bewertet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Retrobulbäranästhesie bei der Kataraktoperation durch den Zusatz der Hyaluronidase wirksamer ist. Die Akinesie der extraokulären Augenmuskeln und die Ptosis des Oberlides wird schneller und weitaus häufiger vollständig erreicht. Das Medikament ist sicher und ohne Nebenwirkungen.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Agrawal V. and Tharoor M. Peribulbar anaesthesia for penetrating keratoplasty. A case series. Indian J Ophthalmol, 2002; 50: 313-316
- [2] Allman K.G., Barker L.L., Werrett G.C., Gouws P., Sturrock G.D., Wilson I.H. Comparison of artiacaine and bupivacaine/lidocaine for peribulbar anaesthesia by inferotemporal injection. Br J Anaesth, 2002; 88: 676-678
- [3] Alwitry A., Chaudhary S., Gopee K., Butler T.K., Holden R. Effect of hyaluronidase on ocular motility in sub-Tenon´s anesthesia: randomized controlled trial. J Cataract Refract Surg, 2002; 28: 1420-1423
- [4] AstraZeneca GmbH. Fachinformation Scandicain® 1%, 2001
- [5] Atkinson W.S. Retrobulbar injection of anesthetic within the muscle cone (cone injection). Arch Ophthalmol, 1936; 16: 494-503
- [6] Atkinson W.S. Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology; preliminary report. Arch Ophthalmol, 1949; 42: 628-633
- [7] Atkinson R.S. Intravaskuläre Techniken und intravenöse Therapien. In: Lee J.A., Atkinson R.S. (Hrsg.) Volk und Gesundheit. Berlin. 2. Auflage, 1985: 984
- [8] Bender S., Lange S., Ziegler A. Multiples Testen. Dtsch Med Wochenschr, 2002; 127: T4-T7

- [9] Bowman R.J.C., Newman D.K., Richardson E.C., Callear A.B., Flanagan D.W. Is hyaluronidase helpful for peribulbar anesthesia? *Eye*, 1997; 11: 385-388
- [10] Breu W. Hyaluronidase. *Wien Klin Wschr*, 1952; 64: 435-437
- [11] Calenda E., Olle P., Muraine M., Brasseur G. Peribulbar anesthesia and sub-Tenon injection for vitreoretinal surgery: 300 cases. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000; 78: 196-199
- [12] Chain E. and Duthie E.S. Identity of hyaluronidase and spreading factor. *Br J Exp Pathol*, 1940; 21: 324-338
- [13] Concepcion M. and Covino B.G. Rational use of local anesthetics. *Drugs*, 1984; 27: 256-270
- [14] Costa P., Papurel Begin G., Coaloa M., Villa C., Ravera E., Hellmann F., Di Giovanni M., Bono D. Blocchi loco-regionali in oculistica: monofarmacologici o miscela con jaluronidasi? Studio prospettico randomizzato.; Loco-regional block in ophthalmic surgery: single drug or drug combination with hyaluronidase? Randomized prospective study. *Minerva Anestesiol*, 1999; 65: 775-783
- [15] Corboy J.M. and Jiang X. Postanesthetic hypotropia: a unique syndrome in left eyes. *J Cataract Refract Surg*, 1997; 23: 1394-1398
- [16] Covino B.G. Pharmacology of local anesthetic agents. *Br J Anesth*, 1986; 58: 701-716
- [17] Crawford M. and Kerr W.J. The effect of hyaluronidase on peribulbar block. *Anesthesia*, 1994; 49: 907-908

- [18] DeBroff B.M., Hamilton R.C., Loken R.G., Gimbel H.V., Ferensowicz M. Retrobulbar anesthesia with 7.5 vs 0.75 IU/mL of hyaluronidase. *Can J Ophthalmol*, 1995; 30: 262-264
- [19] Dempsey G.A., Barrett P.J., Kirby I.J. Hyaluronidase and peribulbar block. *Br J Anaesth* 1997; 78: 671-674
- [20] Dick B. und Hessemer V. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von 87 prae injectionem abgestumpften Retrobulbärkanülen. *Ophthalmologe*, 1993; 90: 372-375
- [21] Dick B., Schwenn O., Pfeiffer N. Einteilung der viskoelastischen Substanzen für die Ophthalmochirurgie. *Ophthalmologe*, 1999; 96: 193-211
- [22] Duran Reynals F. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of the vaccine virus. *J Exp Med*, 1929; 50: 327-339
- [23] Eberhart A.H., Weiler C.R., Erie J.C. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 2004; 138: 142-143
- [24] Eke T. and Thompson J.R. Serious complications of local anaesthesia for cataract surgery: a one-year national survey in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol*, 2006; Nov 23 [Epub ahead of print]
- [25] Farr C., Menzel J., Seeberger J., Schweigle B. Klinische Pharmakologie und Anwendungsmöglichkeiten von Hyaluronidase unter Berücksichtigung von Hylase „Dessau“. *Wien Med Wschr*, 1997; 147: 347-355
- [26] Fathi A.A. and Soliman M.M. Carticaine versus lidocaine for peribulbar anesthesia in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2002; 28: 513-516

- [27] Forth W., Hentschler D., Rummel W., Förstermann U., Starke K. (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer Verlag München-Jena. 8. Auflage, 2001: 267-275
- [28] Galindo A., Keilson L.R., Mondshine R.B., Sawelson H.I. Retro-Peribulbar-anesthesia. Special technique and needle design. *Ophthalmol Clin N Am*, 1990; 3: 71-81
- [29] Goncalves J.C., Turner L., Chang S. Monitored local anesthesia for pars plana vitrectomy. *Ophthalmic Surg*, 1993; 24: 63-64
- [30] Hagan J.C. 3rd and Hill W.E. Use of a compounding pharmacy hyaluronidase for ophthalmic injection anesthesia. *J Cataract Refract Surg*, 2001; 27: 1712-1714
- [31] Hahn M.B., McQuillan P.M., Sheplock G.J. (Hrsg.) Regionale Anästhesie. Ullstein Medical Verlag Wiesbaden, 1999: 3-17
- [32] Haigis W. Einfluss der Optikform auf die individuelle Anpassung von Linsenkonstanten zur IOL-Berechnung. In: Rochels R., Duncker G.I.W., Hartmann C. (Hrsg.) 9. Kongress der deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation 1995 in Kiel. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1996: 183-189
- [33] Holladay J.T., Musgrove K.H., Prager T.C., Lewis J.W., Chandler T.Y., Ruiz R.S. A three part system for refining intraocular lens calculations. *J Cataract Refract Surg*, 1988; 14: 17-24
- [34] Hessemer V., Hoppe O., Jacobi K.W. Einfluß von Hyaluronidase auf die okulären Kreislaufveränderungen durch Retrobulbäranästhesie. *Fortschr Ophthalmol*, 1991; 88: 196-200
- [35] Hessemer V. Peribulbäranästhesie versus Retrobulbäranästhesie mit Fazialisblock. *Klin Monatsbl Augenheilk*, 1994; 204: 75-89

- [36] Jacobi P.C., Dietlein T.S. Jacobi F.K. A comparative study of topical vs retrobulbar anesthesia in complicated cataract surgery. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118: 1037-1043
- [37] Kallio H., Puska P., Summanen P., Paloheimo M., Maunuksela E.L. Retrobulbar/peribulbar block with 0.2 % ropivacaine or 1 % lidocaine for transscleral cyclophotocoagulation or retinal panphotocoagulation. *Reg Anesth Pain Med*, 1999; 24: 341-346
- [38] Kallio H., Paloheimo M., Maunuksela E.L. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg*, 2000; 91: 934-937
- [39] Kanski J.J. und Menon J. *Klinische Ophthalmologie - Lehrbuch und Atlas*. Urban & Fischer Verlag München-Jena. 5. Auflage, 2004: 162-188
- [40] Kersten D., Motschmann M., Duncker G.I.W. Hyaluronidase als Adjuvans der Peribulbäranästhesie bei Kataraktoperationen. *Ophthalmo-Chirurgie*, 2003; 15: 77-82
- [41] Kestenbaum A. *Clinical methods of neuro-ophthalmologic examination*. Grune & Stratton, New York-London, 1961: 237-238
- [42] Kirby B., Butt A., Morrison A.M., Beck M.H. Type I allergic reaction to hyaluronidase during ophthalmic surgery. *Contact Dermatitis*, 2001; 44: 52
- [43] Kluxen G. Komplikationen bei orbitaler Lokalanästhesie: Vorsicht bei Nachinjektionen. *Ophthalmo-Chirurgie*, 2001; 13: 25-28
- [44] Kuschinsky G. und Lüllmann H. (Hrsg.) *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Georg-Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1984: 228-234

- [45] Lange W., von Denffer H., Honis M. Wirkungsvergleich von Bupivacain 0.75 % mit Bupivacain 0.75 %/Mepivacain 2 % zur Retrobulbäranästhesie und Auswirkungen des Zusatzes von Hyaluronidase. *Fortschr Ophthalmol*, 1989; 86: 312-315
- [46] Lewis P., Hamilton R.C., Brant R., Loken R.G., Maltby J.R., Strunin L. Comparison of plain with pH-adjusted bupivacaine with hyaluronidase for peribulbar block. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 555-558
- [47] Manta S., Thisted R., Foss J., Ellis J.E., Roizen M.F. A proposal to use confidence intervals for Visual Analog Scale data for pain measurement to determine clinical significance. *Anesthesia and Analgesia*, 1993; 77: 1041-1047
- [48] Mantovani C., Bryant A.E., Nicholson G. Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001; 86: 876-878
- [49] Mather C., Hayden Smith J., Bloom P.A. The efficacy of 0.75 % bupivacaine with pH-adjustment and hyaluronidase for peribulbar blockade: the incidence of prolonged ptosis. *Eur J Ophthalmol*, 1994; 4: 13-18
- [50] Mc Cormack H.M., Horne D.J.L., Sheather S. Clinical applications of visual analog scale: A critical review. *Psychological medicine*, 1988; 18: 1007-1019
- [51] Meyer R.M. Ordinal data are not interval data. *Anesthesia and Analgesia*, 1990; 70: 569-570
- [52] Mindel J.S. Value of hyaluronidase in ocular surgical akinesia. *Am J Ophthalmol*, 1978; 85: 643-646
- [53] Mitchell R.W.D. and Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anesthesia*, 1989; 63: 147-158

- [54] Moharib M.M., Mitra S., Rizvi S.G. Effect of alkalization and/or hyaluronidase adjuvancy on a local anesthetic mixture for sub-Tenon 's ophthalmic block. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46: 599-602
- [55] Naumann G.O.H. und Lang G.K. Anästhesie in der Augenheilkunde. Pathophysiologische und operationstechnische Besonderheiten aus der Sicht des Ophthalmochirurgen. In: Rügheimer E. (Hrsg.) *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, Anästhesie für Operationen im Kopfbereich*, Bd 35. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1988: 104-120
- [56] Nevarre D.R. and Tzarnas C.D. The effects of hyaluronidase on the efficacy and on the pain of administration of 1 % lidocaine. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 101: 365-369
- [57] Nicoll J.M., Treuren B., Acharya P.A., Ahlen K., James M. Retrobulbar anesthesia: the role of hyaluronidase. *Anesth Analg*, 1986; 65: 1324-1328
- [58] Nicholson G., Sutton B., Hall G.M. Comparison of 1 % ropivacaine with 0.75 % bupivacaine and 2 % lidocaine for peribulbar anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 89-91
- [59] Niesel H.C. Geschichte der örtlichen Betäubung. In: Niesel H.C. (Hrsg.) *Regionalanästhesie-Lokalanästhesie, regionale Schmerztherapie*. Georg-Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1994: 1-6
- [60] Nociti J.R., Serzedo P.S., Zuccolotto E.B., Nunes A.M., Ferreira S.B. Intraocular pressure and ropivacaine in peribulbar block: a comparative study with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 45: 600-602
- [61] Philip B.K. Parametric statistics for Evaluation of the Visual Analog Scale. *Anesthesia and Analgesia*, 1990; 71: 710

- [62] Prosser D.P., Rodney G.E., Mian T., Jones H.M., Khan M.Y. Re-evaluation of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 827-830
- [63] Radhakrishna S., Shekawat F., Furlong G. Sub-Tenon´s block without hyaluronidase. *Anaesthesia*, 2004; 59: 1252-1253
- [64] Retzlaff J. A new intraocular lens calculation formula. *J Am Intraocul Implant Soc*, 1980; 6: 148-52
- [65] Rickham P.P. Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*, 1964; 5402: 177
- [66] Riemsler Arzneimittel GmbH. Fachinformation Hylase<sup>®</sup> „Dessau“, 2003
- [67] Ruprecht K.W. Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen der Lokalanästhesie am Auge. In: Piepenbrock S., Schäffer J. Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie, Bd. 72. Georg-Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1989: 64-69
- [68] Sackett D.L., Richardson W.S., Rosenberg W.M.C., Haynes R.B. Evidence-based medicine: how to practice and teach ebm. Churchill Livingstone. 2nd Edition, 2000: 108
- [69] Sarvela P.J. Comparison of regional ophthalmic anesthesia produced by pH-adjusted 0.75 % and 0.5 % bupivacaine and 1 % and 1.5 % Etidocaine, all with hyaluronidase. *Anesth Analg*, 1993; 77: 131-134
- [70] Senn P., Jöhr M., Kaufmann S., Schipper I. Kurznarkose mit Propofol/Ketamin für das Anlegen der Retrobulbäranästhesie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1993; 202: 528-532

- [71] Shriver P.A., Sinha S., Galusha H.J. Prospective study of the effectiveness of retrobulbar and peribulbar anesthesia for anterior segment surgery. *J Cataract Refract Surg*, 1992; 18: 162-165
- [72] The eye diseases prevalence research group. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122: 487-494
- [73] Thomson I. Addition of hyaluronidase to lignocaine with adrenaline for retrobulbar anaesthesia in the surgery of senile cataract. *Br J Ophthalmol*, 1988; 72: 700-702
- [74] Tucker G.T. Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesthesia*, 1986; 58: 717-731
- [75] Unsöld R., Stanley J.A., DeGroot J. The CT-topography of retrobulbar anaesthesia. *Graefes Arch Klin Ophthalmol*, 1981; 217: 125-136
- [76] Watson D. Hyaluronidase. *Br J Anaesthesia*, 1993; 71: 422-425
- [77] Weindler J., Weindler M., Ruprecht K.W. Lokalanästhesie in der Ophthalmochirurgie. *Ophthalmologe*, 2004; 101: 847-864
- [78] White P.F. Mishaps with patient-controlled analgesia. *Anesthesiology*, 1987; 66: 81-83
- [79] Woodward D.K., Leunq A.T., Tse M.W., Law R.W., Lam D.S., Kee W.D. Peribulbar anaesthesia with 1% ropivacaine and hyaluronidase 300 IU ml<sup>-1</sup>: comparison with 0.5% bupivacaine/2% lidocaine and hyaluronidase 50 IU ml<sup>-1</sup>. *Br J Anaesth*, 2000; 85: 618-620

- [80] Yeatts R.P., Doneyhue W., Scuderi P.E., Brasington C.R., James R. Effect of preemptive retrobulbar analgesia on perioperative hemodynamics and postoperative pain after enucleation. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2004; 20: 226-231
- [81] Zahl K., Jordan A., Mc Groarty J., Sorensen B., Gotta A.W. Effect of bicarbonate on mixtures of lidocaine, bupivacaine, and hyaluronidase with or without epinephrine. *Ophthalmology*, 1991; 98: 239-242

## 8. Danksagung

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik, dem Direktor der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Er vermittelte mich an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. C.-L. Schönfeld, den Referenten meiner Arbeit. Dieser überließ mir das Thema, zeigte ständiges Interesse, operierte die meisten Patienten und erleichterte das Arbeiten durch wertvolle Anregungen und fundierten wissenschaftlichen Rat. Mit Frau Dr. med. N. Kristin setzte er mir die wissenschaftliche Betreuerin an meine Seite, die mich vor allem bei der praktischen Durchführung der Studie unterstützte.

Ausserdem möchte ich mich bei den Operateuren der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität Herrn Prof. Dr. med. Arthur Mueller und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Grüterich bedanken, ohne deren Hilfe das Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Große Unterstützung durch die Patientenbetreuung vor, während und nach der Operation der Patienten wurde uns durch die Mitarbeiter der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Augenzentrums München Ost zuteil. Sie sorgten für einen reibungslosen Operationsablauf, für eine prompte Informationsübermittlung und für die Aufbewahrung und Bereitstellung der Studienmedikation.

Für die Beratung bei der Überarbeitung der statistischen Methoden und der Ergebnisse möchte ich dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München danken. Der betreuende Mitarbeiter Dr. med. A. Crispin unterstützte mich mit viel Engagement und wertvollen statistischen Ratschlägen zur Verbesserung der Arbeit.

## 9. Lebenslauf

Am 19. Mai 1979 wurde ich, Matthias Remy, in München als zweites Kind von Prof. Dr. med. Wolfgang Remy und seiner Frau Dr. med. Barbara Remy, geb. Leu, geboren.

1985-1988	Besuch der Grundschule Aschau im Chiemgau
1988/1989	Besuch der Grundschule Unterhaching
1989-1998	Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Unterhaching mit Ablegen der Hochschulreife
1998-1999	Grundwehrdienst in München
1999	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
2001	Ablegen der ärztlichen Vorprüfung
2002	Ablegen des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2003	Beginn der Promotionsarbeit in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München
2005	Ablegen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2006	Ablegen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
18.05.2006	Approbation als Arzt
1. Januar 2007	Beginn der ärztlichen Tätigkeit in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität bei Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik