

Aus der Klinik für Augenheilkunde am
Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS* in Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

**Entwicklung von Visus, Refraktion und Astigmatismus nach
Phototherapeutischer Keratektomie bei
Epithel-Basalmembran-Dystrophie
- Vergleich der Excimerlaser von Zeiss Meditec und Schwind Amaris -**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der

Universität des Saarlandes

2022

vorgelegt von: Christian Adams
geboren am: 04. Dezember 1987
in Neunkirchen / Saar

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung	5
2.1 Hornhaut	5
2.1.1 Funktion und Bedeutung der Hornhaut	5
2.1.2 Aufbau der Hornhaut	6
2.1.3 Regeneration des Epithels	11
2.2 Hornhautdystrophien	14
2.3 Epithel-Basalmembran-Dystrophie	16
2.3.1 Epidemiologie	16
2.3.2 Ätiologie und Pathogenese	17
2.3.3 Klinik & Symptome	19
2.3.4 Diagnostik	20
2.3.5 Therapie	20
2.4 Phototherapeutische Keratektomie	22
2.4.1 Entwicklung des Excimerlasers	22
2.4.2 Einsatzbereiche	22
2.4.3 Ziele der Laserintervention	23
2.4.4 Durchführung	24
2.4.5 Postoperativer Verlauf	25
2.4.6 Kontraindikationen	26
2.4.7 Komplikationen	26
2.4.8 Prognose & Rezidive	27
2.4.9 Auswirkungen auf die Berechnung von Intraokularlinsen	28
2.5 Zielsetzung der Arbeit	28
3 Patienten & Methoden	29
3.1 Patientenkollektiv (Geschlechts- & Altersverteilung)	29
3.2 Diagnostische Verfahren	30
3.2.1 Bestimmung von Visus, Refraktion sowie Astigmatismus	30
3.2.2 Oculus Pentacam HR	31
3.2.3 Tomey TMS-5	33
3.2.4 Tomey EM-3000 Specular Microscope	34

3.3	Verwendete Excimer-Laser	36
3.3.1	Zeiss Meditec MEL-70 Excimerlaser	36
3.3.2	Schwind Amaris 750S	37
3.4	Operatives Vorgehen	38
3.4.1	Präoperativ	39
3.4.2	Operation	39
3.4.3	Postoperativ	40
3.5	Zielparameter	40
3.5.1	Visus	40
3.5.2	Refraktion	41
3.5.3	Astigmatismus	41
3.6	Statistische Methoden und Datenverarbeitung	41
4	Ergebnisse	44
4.1	Patientencharakteristika	44
4.2	Visus	48
4.3	Refraktion & Astigmatismus	50
4.4	Pentacam	53
4.5	TMS-5	58
4.6	Endothelzellcount	59
5	Diskussion	61
5.1	Geschlechterverteilung	61
5.2	Altersverteilung	62
5.3	Entwicklung von Visus, Refraktion & Astigmatismus	63
5.4	Veränderungen der Hornhauttomographie	66
5.5	Hornhautdicke und Endothel	68
5.6	Schlussfolgerungen	69
6	Literaturverzeichnis	70
7	Publikationen	77
8	Danksagung	78
9	Lebenslauf	79

Abbildungsverzeichnis

1	Hornhaut des Auges	5
2	Schichten der Hornhaut	6
3	Aufbau der Basalmembran	9
4	Aufbau einer Kollagenfibrille des Stromas	9
5	XYZ-Hypothese	12
6	Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie (Fotografie)	16
7	Inserierende Basalmembran (Schemazeichnung)	18
8	Pentacam HR: Gerät mit Software	31
9	Tomey EM-3000: Gerät mit Software	34
10	Zeiss Meditec MEL-70 Excimerlaser	36
11	Schwind Amaris 750S Excimerlaser	37
12	Microsoft Access Datenbank	42
13	Citavi Quellenverwaltung	43
14	Laserverteilung	44
15	Geschlechterverteilung	46
16	Altersverteilung	47
17	Augenverteilung	48
18	Visusentwicklung: präoperativ und postoperativ im Vergleich	50
19	Entwicklung des sphärischen Äquivalents.	51
20	Astigmatismus-Entwicklung.	52

Tabellenverzeichnis

1	Bestandteile der Basalmembran	8
2	Verwendete Pentacam-Messwerte	33
3	Verwendete TMS-5-Messwerte	34
4	Verwendete Endothelzell-Messwerte	35
5	Zeiss Meditec MEL-70 - Spezifikationen	37
6	Schwind Amaris 750S - Spezifikationen	38
7	Patientencharakteristika	45
8	Altersverteilung	47
9	Visus-Messwerte	49
10	Messwerte Subjektive Refraktion	52
11	Pentacam-Messwerte	56
12	TMS-5-Messwerte	58
13	Endothelzellmessung	59

Abkürzungsverzeichnis

PTK	Phototherapeutische Keratektomie
MDF	Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie
EBMD	Epithel-Basalmembran-Dystrophie
RCE	Rezidivierende Erosio corneae
EDO	Einmaldosis-Ophtiole
TEM	Tränenersatzmittel
UCVA	Uncorrected Visual Acuity
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
SAI	Surface Asymmetrie Index
SRI	Surface Regularity Index
ISV	Index of Surface Variance
OCT	Optische Kohärenztomographie
dpt	Dioptrien

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund

Circa 1-5% aller Menschen leiden an Erosiones cornea, die durch ein schlecht haftendes Hornhautepithel bedingt sind. Betroffene Patienten klagen - vornehmlich in den Morgenstunden - über starke Schmerzen sowie Epiphora.

Mit einer Prävalenz von bis zu 42% stellt die Epithel-Basalmembran-Dystrophie (EBMD) (oder auch Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie (MDF)) neben Traumata die Hauptursache für dieses Beschwerdebild dar. Es kann zur Ausbildung eines Astigmatismus mit Visuseinschränkungen oder zu rezidivierenden Erosionen kommen.

In den vergangenen drei Jahrzehnten hat sich die Phototherapeutische Keratektomie unter Anwendung von Excimer-Laser-Systemen als Goldstandard in der Behandlung etabliert. In der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar, kamen Systeme der Hersteller *Zeiss Meditec* und *Schwind* zum Einsatz, die wir in dieser Studie bzgl. Visus, Refraktion und Astigmatismus sowohl präoperativ als auch postoperativ verglichen haben.

Patienten & Methoden

In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum 2007 - 2017 mit gesicherter Diagnose Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie einer Phototherapeutischen Keratektomie unterzogen wurden. Insgesamt wurden 268 Operationen an 251 Patienten durchgeführt - 170 mittels Zeiss-Laser (63,4%), 98 mittels Schwind-Amaris-Laser (36,6%). Operiert wurden 145 (54,1%) Frauen und 123 (45,9%) Männer. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei $54,3 \pm 13,2$ Jahren (Zeiss: $55,0 \pm 13,1$ Jahre; Schwind: $53,6 \pm 13,4$ Jahre).

Erhoben wurden prä- und postoperative Werte zu Visus, Refraktion und Astigmatismus. Der betrachtete Follow-Up-Zeitraum betrug im Mittel 8 Monate.

Ergebnisse

Patienten beider Gruppen zeigten postoperativ eine signifikant bessere Sehschärfe als vor der Intervention (Zeiss: $p < 0,001$; Schwind: $< 0,004$). Insgesamt fiel die Verbesserung der Sehschärfe in der Schwind-Gruppe geringer aus, weshalb ein signifikanter Unterschied zwischen den Lasersystemen mit Vorteil für mittels Zeiss-Laser operierten Patienten im postoperativen Vergleich bestand ($p < 0,017$). Zeiss-Patienten erreichten eine Sehschärfe von 0,12 logMAR (präoperativ 0,28 logMAR), Schwind-Patienten steigerten sich von 0,29 logMAR auf 0,20 logMAR.

Durch die Phototherapeutische Keratektomie (PTK) kam es postoperativ zu keinen Veränderungen der sphärischen Äquivalente zwischen beiden Lasersystemen ($p < 0,406$). Auch innerhalb der Systeme kam es zu keinen signifikanten Differenzen im Vergleich zu präoperativen Werten (Zeiss: $p < 0,870$; Schwind: $p < 0,380$).

Bezüglich eines Astigmatismus ergab sich postoperativ in der Zeiss-Gruppe eine signifikante Abnahme ($p < 0,042$) von $1,58 \pm 1,31$ dpt zu $1,04 \pm 0,80$ dpt, während sich bei mittels Schwind-Laser behandelten Patienten der Astigmatismus nicht signifikant veränderte ($p < 0,217$). Insgesamt führte dies postoperativ zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Lasersystemen mit einem Vorteil für Zeiss-Patienten ($p < 0,014$).

Bezüglich der Hornhauttomographie zeigte sich durch die Phototherapeutische Keratektomie eine hoch signifikante Reduktion der Hornhautdicke ($p < 0,001$) bei beiden Lasersystemen.

Schlussfolgerungen

In Zusammenschau aller Ergebnisse kann die Phototherapeutische Keratektomie im Einklang mit der bisherigen Literatur und unabhängig von den untersuchten Lasersystemen als eine effektive Behandlungsmethode bei Epithel-Basalmembran-Dystrophie empfohlen werden. Patienten profitieren von einer langen Rezidivfreiheit bei gebessertem oder gleichbleibendem Visus und stabiler Refraktion.

1.2 Summary

Development of visual acuity, refraction and astigmatism after phototherapeutic keratectomy for epithelial basement membrane dystrophy

— Comparison of excimer laser systems of Zeiss Meditec and Schwind Amaris —

Background

About 1-5% of the population suffer from Recurrent Corneal Erosion syndrome (RCE), which is caused by a poorly adhering corneal epithelium. Affected people are complaining about strong pain and severe tearing, which mostly occurs in the morning. With a prevalence of up to 42%, the Epithelial Basement Membrane Dystrophy (EBMD) - commonly also known as Map-Dot-Fingerprint-Dystrophy (MDF) - is the main reason of these complaints, along with traumatic causes. It can lead to astigmatism with reduced vision or to RCE.

In the past three decades, the Phototherapeutic Keratectomy (PTK) has been established as the gold standard for treating patients with MDF. Excimer laser systems from various manufacturers are used. At the Department of Ophthalmology, Saarland University Medical Center in Homburg/Saar, systems by *Zeiss Meditec* and *Schwind eye-tech-solutions* have been used. These systems were compared in this study with regard to vision, refraction and astigmatism both preoperatively and postoperatively.

Patients & Methods

The retrospective study included patients who underwent PTK with diagnosis of MDF between 2007 and 2017. A total of 268 operations were performed on 251 patients during this period. 170 patients were treated using an Excimer laser bei Zeiss (63.4%), 98 by using a Schwind-Amaris laser (36.6%). 145 (54.1%) women and 123 (45.9%) men were included. The mean age of all patients was 54.3 ± 13.2 years (Zeiss: 55.0 ± 13.1 years; Schwind: 53.6 ± 13.4 years).

Preoperative and postoperative values for visual acuity, refraction and astigmatism were collected. The follow-up period averaged 8 months.

Results

Patients treated with the Zeiss as well as those treated with Schwind laser system showed significantly better visual acuity postoperatively (Zeiss: $p < 0.001$; Schwind: $p < 0.004$). Improvement in visual acuity in Zeiss patients was achieved from an average of 0.28 logMAR to 0.12 logMAR, and in Schwind patients from 0.29 logMAR to 0.20 logMAR. The improvement in the Schwind group was less than in the Zeiss group, which is why there was a significant difference between the laser systems postoperatively ($p < 0.017$).

There were no significant changes regarding the spherical equivalent after performing PTK between both laser groups ($p < 0.406$). There were also no significant differences within both groups in comparison to preoperative measurements (Zeiss: $p < 0.870$; Schwind: $p < 0.380$). Regarding the astigmatism, there was a significant ($p < 0.042$) decrease in the Zeiss group postoperatively from 1.58 ± 1.31 dpt to 1.04 ± 0.80 dpt, while the astigmatism did not change significantly in patients treated with Schwind laser ($p < 0.217$). Overall, this led to a significant difference between the two laser systems with an advantage for Zeiss patients ($p < 0.014$).

Looking at corneal tomography there was a significant reduction of the corneal thickness for both laser systems ($p < 0.001$).

Conclusions

In accordance with previous literature PTK can be recommended as an effective treatment method for patients with EBMD - regardless of the laser systems being used. Patients benefit from long relief from recurrences with improved or constant visual acuity and stable refraction.

2 Einleitung

2.1 Hornhaut

Die Hornhaut ist der äußerste Teil des menschlichen Auges (siehe Abb. 1). Durch die uhrglasförmige Krümmung und der damit verbundenen Brechkraft findet das Licht seinen Weg auf die Netzhaut und trägt damit zur Fokussierung bei.

Trotz ihrer Vielschichtigkeit ist sie transparent und für das Licht passierbar.

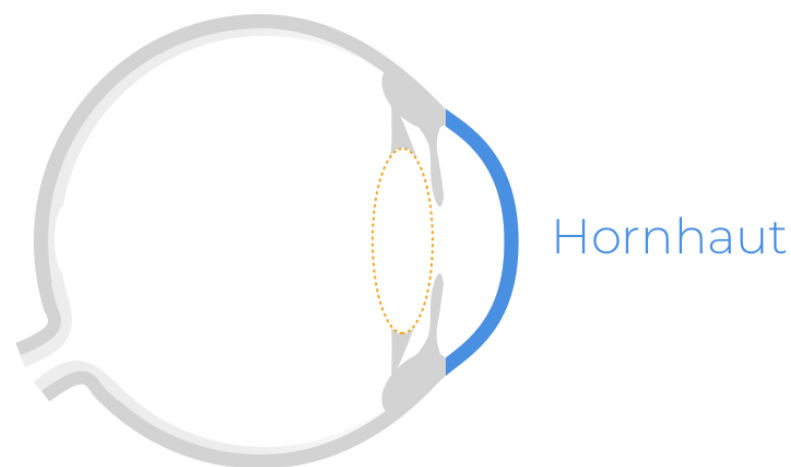


Abbildung 1: Die Hornhaut als äußerster Teil des Auges.

2.1.1 Funktion und Bedeutung der Hornhaut

Um einen scharfen Seheindruck zu erreichen, werden die Lichtstrahlen gebündelt und im gelben Fleck auf der Netzhaut vereint. Die Gesamtrefraktion des Auges liegt bei ca. 60 Dioptrien (dpt). Diese Brechkraft wird durch das Zusammenwirken des Tränenfilms, der Hornhaut, welche mit 43 dpt rund 70% und damit den größten Teil der Gesamtbrechkraft ausmacht, sowie der Linse erreicht.

Durch den Aufbau der Hornhaut mit regelmäßigen Abständen zwischen den Kollagenfibrillen ist eine hohe Transparenz gewährleistet. Ankommendes Licht kann nahezu ungehindert das Gewebe passieren und den Seheindruck auf der Netzhaut vermitteln.

Trotzdem ist das Augenninnere durch die Hornhaut vor äußeren Einflüssen geschützt. Insbesondere das Epithel sowie dessen Basalmembran begründet durch die Tight-Junctions eine Barriere-Funktion [33].

2.1.2 Aufbau der Hornhaut

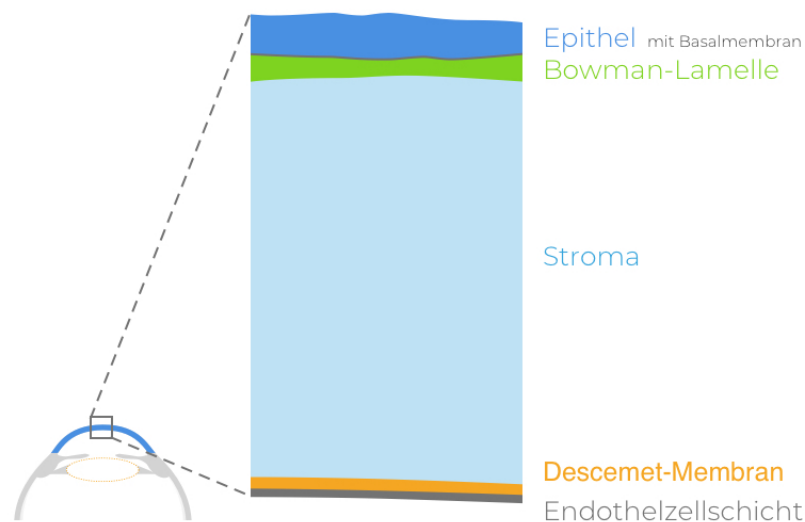


Abbildung 2: Schichten der Hornhaut.

Die Hornhaut hat einen Durchmesser zwischen 10 - 13 mm und besteht aus 5 Schichten (siehe Abb. 2): Von außen nach innen folgen dem Epithel mit Basalmembran und Bowman-Lamelle, das Stroma, die Descemet-Membran sowie die Endothelzellschicht [35]. Zusammen haben diese Schichten im Zentrum eine Dicke von $533 \pm 53 \mu\text{m}$ [65]. In Richtung der am Rand gelegenen Limbus-Stammzellen nimmt die Dicke der Hornhaut kontinuierlich zu, erreicht parazentral Werte von ca. $562 \pm 55 \mu\text{m}$ [35] und geht dann in die Lederhaut (Sklera) über. Insgesamt nimmt die Hornhaut eine Fläche von ca. $1,3 \text{ cm}^2$ ein. Dies entspricht in etwa $1/6$ der Bulbusoberfläche.

Die Hornhaut ist avaskulär. Die Nährstoffversorgung erfolgt ausschließlich per Diffusion aus dem Tränenfilm sowie dem Vorderkammerwasser, das bis an die Rückfläche der Endothelzellschicht heranreicht [16].

Epithelschicht

Das Hornhautepithel (Epithelium cornea) ist ein mehrschichtiges, nicht verhornendes und glykogenreiches Plattenepithel, welches aus 5-6 kernhaltigen Zellschichten besteht, die zusammen eine Dicke von ca. 50 μm erreichen.

Während alle übrigen Schichten der Hornhaut embryologisch dem Mesenchym entspringen, wird die Epithelschicht aus dem Ektoderm gebildet.

Als tiefst gelegene Schicht finden sich die direkt auf der Basalmembran aufliegenden Basalzellen. Darüber wandern die aus den Basalzellen hervorgehenden Flügelzellen in Richtung Oberfläche und werden dabei zu Schuppenzellen, die mit dem Tränenfilm abgeschilfert werden.

Diese oberste Zellschicht besitzt zudem apikal gelegene Mikrovilli. Durch deren regelmäßige Anordnung stabilisieren diese Zellen den Tränenfilm und sind an der Aufnahme von Nährstoffen beteiligt.

Das Epithel übernimmt neben der Nährstoffaufnahme auch als Barriere eine Schutzfunktion vor Infektionen durch Mikroorganismen [12].

Basalmembran

Die Basalmembran ist eine spezialisierte und zellfreie Extrazellulärmatrix, trennt das Epithel vom Hornhautstroma und besteht aus einer apikal gelegenen *Lamina lucida* und einer darunter liegenden *Lamina densa* (siehe Abb. 3).

Während die Membran aus vielen verschiedenen Komponenten aufgebaut ist, gibt es vier Hauptbestandteile, die sich alle in der zum Hornhautstroma hingewandten Seite befinden (siehe Tab. 1) [57].

Als Verbindungselement zwischen den Bestandteilen dienen die Hemidesmosomen, welche sich auf der basalen Seite der epithelialen Basalzellen befinden und mit der darunterliegenden Extrazellulärmatrix (Basalmembran) - und damit auch der Bowman-Lamelle sowie dem Stroma - verbunden sind. Als zusätzliches Anker-Filament fungiert Laminin-332, das eine Brücke

zwischen dem Zytoskelett der Basalzellen und der Lamina-Densa bildet [57].

Tabelle 1: Bestandteile der Basalmembran [57].

Kollagen	<ul style="list-style-type: none"> • Typ IV und Typ VII in Ankerfibrillen • Typ XV und XVIII als Elemente bei der aktiven Wundheilung • Typ XVII als Bestandteil der Hemidesmosomen
Laminin	<ul style="list-style-type: none"> • Heterotrimeres Glykoprotein • Einfluss auf die Epithelentwicklung: Bei Fehlen Störung der Basalmembransynthese mit Entstehung einer unorganisierten Extrazellulärmatrix
Heparansulfat-proteoglykane	<ul style="list-style-type: none"> • Perlecan als wichtigster Vertreter • Beteiligt bei Zellmigration, -proliferation und -differenzierung durch Regulierung des Fibroblast growth factor (FGF)
Nidogene	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfatierte Glykoproteine mit hoher Bindungsaffinität zu Kollagen Typ IV und Laminin • Wichtige Verknüpfungsmoleküle

Bowman-Lamelle

Die Bowman-Lamelle - Lamina limitans anterior - ist die nächst tiefer gelegene Schicht der Hornhaut. Sie wird durch ein Netz zufällig verlaufender Kollagenfibrillen gebildet und ist nur 8-20 μm dick. Sie trennt azellulär die Basalmembran vom Hornhautstroma. Eine Schädigung der Bowman-Lamelle ist irreversibel [29, 55].

Hornhautstroma

Mit $465 \pm 36 \mu\text{m}$ macht das Stroma (Substantia propria) rund 90% der Hornhautdicke aus. Es wird gebildet durch ein dicht gepacktes Netz aus Kollagenlamellen, einer Grundsubstanz aus Proteoglykanen, Keratinozyten sowie Kollagenfibrillen [35, 40, 43].

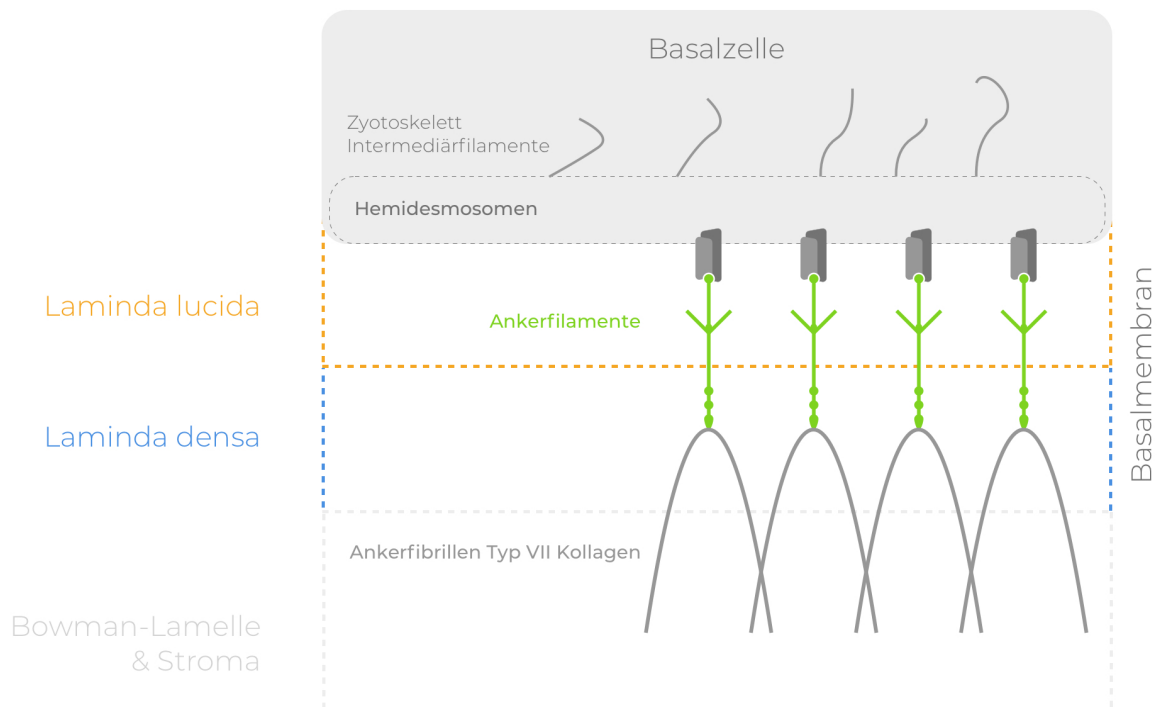


Abbildung 3: Aufbau der Basalmembran: Kollagene, Laminine, HSPGs sowie Nidogene bilden das Ankersystem der Basalmembran [57].

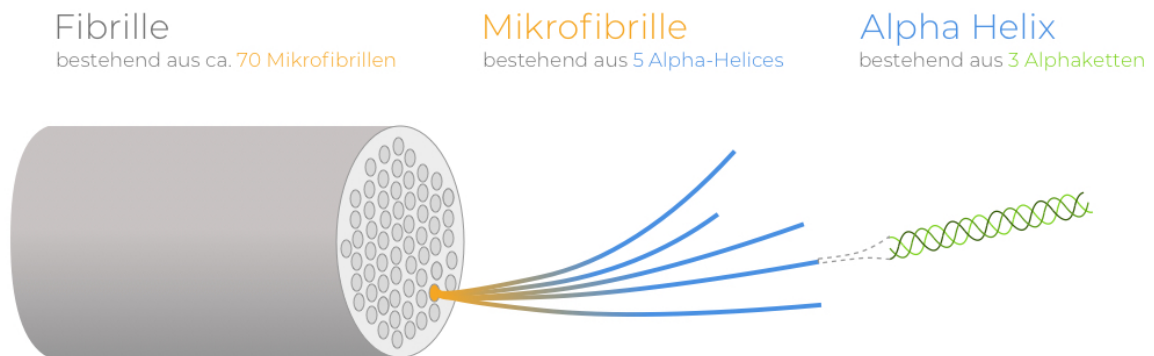


Abbildung 4: Aufbau einer Kollagenfibrille des Stromas: Eine Kollagenfibrille besteht aus weiteren Untereinheiten [35].

Wie Abb. 4 zeigt, stellen die Kollagenfibrillen mit einem Durchmesser von rund 30nm die größte Einheit dar. Sie bestehen aus ca. 70 Mikrofibrillen, die jeweils einen Durchmesser von ca. 4 nm aufweisen.

Auf Molekülebene winden sich fünf Alpha-Helices, die aus jeweils drei helikalen Alphaketten bestehen, um sich selbst und formen dadurch eine dieser Mikrofibrillen [35].

Die Hauptzellen des Stromas sind die Keratozyten. Sie synthetisieren Kollagenmoleküle, Proteoglykane und produzieren Metalloproteinasen. Sie sind die meiste Zeit inaktiv, können aber durch mechanische Eingriffe aktiviert werden und zu Narbenbildung führen.

Neben dem Kollagen, den Proteoglykanen und den Keratozyten finden sich im Stroma auch Ionen, die zur Transparenz des Stromas beitragen [24].

Diese Transparenz wird durch die Anordnung der Kollagenfibrillen in gleichmäßigen Abständen erreicht und ist ein Ergebnis des definierten Durchmessers der Mikrofibrillen, welcher durch den hohen Anteil an Kollagen Typ V bedingt ist [35].

Die Abstände entstehen mittels einer Quervernetzung durch Proteoglykane, welche die Fibrillen in ein hexagonales Wabenmuster bringen [34].

Descemet-Membran

Die Descemet-Membran - *Lamina limitans posterior* - ist als Basalmembran der Endothelzellen mit 10 μm die dickste Basalmembran des menschlichen Körpers.

Endothelzellschicht

Die bei Geburt ca. 5.000 Zellen/ mm^2 umfassende Endothelzellschicht (Endothelium cornea) ist für die Transparenz bedeutsam. Ihr Pumpmechanismus sorgt für eine gleichmäßige Hydratierung des Hornhautstromas und hierdurch für eine klare Sicht.

Nimmt die normale Endothelzelldichte von ca. 2.000 Zellen/ mm^2 im Alter ab und unterschreitet sie einen Wert von ca. 500 Zellen/ mm^2 , kann die Pumpleistung nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es kommt zur Eintrübung des Stromas und damit zu einer Transparenzmin- derung [69].

Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, werden apoptotische Zellen durch Polymorphismus und Polymegalismus der benachbarten Zellen ersetzt. Sie verlieren dabei ihre hexagonale Form

und es entsteht eine Schicht unterschiedlich großer und verschieden geformter Zellen [35].

2.1.3 Regeneration des Epithels

Eine schnelle und effektive Wundheilung nach Traumata sowie nach Intervention im Rahmen einer phototherapeutischen Keratektomie ist insbesondere im Hinblick auf die Erhaltung der Transparenz sowie eines guten Visus von Bedeutung. Das Hornhautepithel unterliegt zeitlebens einer ständigen Erneuerung, die von den Limbusstammzellen ausgeht. Diese bilden zur Regeneration des Epithels Progenitorzellen, die sich zu neuen Epithelzellen differenzieren [14].

Zunächst kommt es am Wundrand zu einer Hypertrophie der Zellen, die damit den Kontakt zu ihrer Unterlage verlieren. Wachstumsfaktoren werden sezerniert. Die Basalzellen bewegen sich amöboid in Richtung der Wundfläche: Kommt es zum Kontakt, stoppt die Migration.

Die Zellen beginnen mit der Bildung einer neuen Basalmembran, in der eine Verankerung mittels Hemidesmosomen stattfindet. Durch Mitosen kommt es zu einer Verdickung des Epithels, das an der Oberfläche durch Tight-Junctions verbunden ist [33].

Thoft et al. beschreiben die Heilungsphase des Epithels mittels der *XYZ-Hypothese* (Abb. 5). Durch das Zusammenspiel der Proliferation von Basalzellen (X), der zentripetal sowie nach anterior zur Hornhautoberfläche gerichteten Bewegung dieser neu gebildeten Zellen (Y) sowie der Zellabschilferung (Z) an der Oberfläche durch den Lidschlag, ist die Wundheilung möglich. Dabei muss die Summe aus X und Y gleich der Abschilferung Z sein. Kommt es hierbei zu einer verstärkten Zellproliferation oder ist die Zellmigration gestört, führt dies zu einer Zellvermehrung innerhalb des Epithels [56].

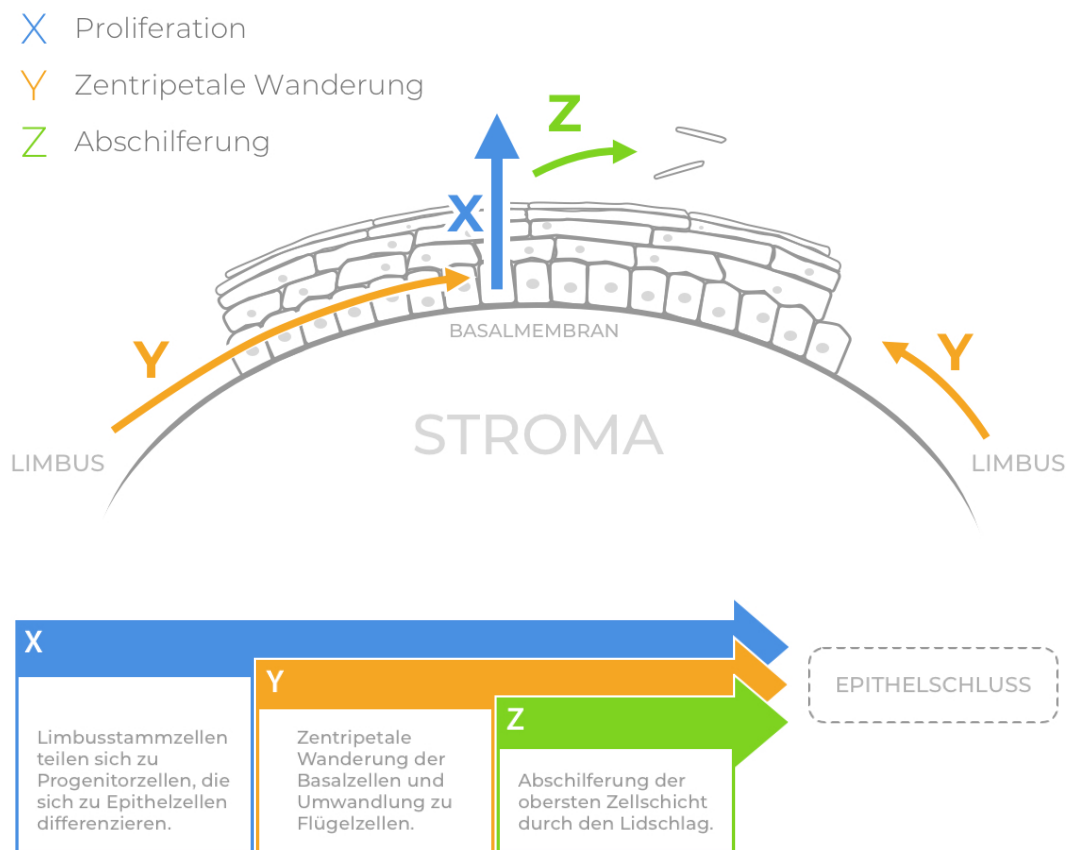


Abbildung 5: Thoft et al. beschreiben mittels der *XYZ-Hypothese* die Regeneration des Hornhautepithels [56].

Im Rahmen einer Untersuchung von Hornhautspender und Empfänger konnte gezeigt werden, dass die Zellen nach deren Neubildung in Richtung Oberfläche wandern. Geschlechtsspezifisches Chromatin des Spender-Epithels bei einer Hornhauttransplantation konnte nach einigen Monaten nicht mehr im Empfänger-Epithel nachgewiesen werden [56]. Mittels K14 Promoter, der vornehmlich in Limbusstammzellen vorkommt, konnten diese Zellen bei ihrer Migration zum Hornhautzentrum eindeutig verfolgt werden [1, 17].

Die Proliferationsrate der Limbuszellen steigt zu Beginn der Wundheilung um den Faktor 8-9 an, um einen möglichst schnellen Epithelschluss gewährleisten zu können. Nach 36-48 Stunden geht diese Rate zunächst limbusnah zurück, einige Stunden später auch im zentralen Epithelanteil [33].

Zum erneuten Epithelschluss - insbesondere nach Phototherapeutischer Keratektomie (PTK) - kommt es in Abhängigkeit der Grunderkrankung innerhalb weniger Tage. Nassaralla et al. erheben eine mittlere Reepithelisierungszeit von $4,6 \pm 1,1$ Tagen. Nach bereits durchschnittlich 3 Tagen ($3,5 \pm 0,6$ Tage) war das Epithel bei Pogorelov et. al. verschlossen [37, 41]. Geerling et. al. zeigte eine vollständige Reepithelisierung bei 89% der Patienten innerhalb einer Woche [20].

Bei gestörter Wundheilung wie bspw. durch rheumatoide Erkrankungen, Medikamente mit toxischer Wirkung oder einer vorgeschädigten Oberfläche, kann eine Limbusstammzelltransplantation zur Verbesserung der Wundheilung notwendig werden [47, 59].

2.2 Hornhautdystrophien

Hornhautdystrophien stellen eine Gruppe von Erkrankungen dar, die alle Schichten der Hornhaut betreffen können. Sie kommen familiär gehäuft vor und treten ohne exogene Einflüsse oder Anzeichen einer Entzündung meist im 1. oder 2. Lebensjahrzehnt erstmals in Erscheinung. Die Veränderungen sind meist bilateral sowie symmetrisch und zeigen eine langsame Progredienz [63]. Die Veränderungen können zu einer Visusbeeinträchtigung und auch zu weiterführenden Erkrankungen wie bspw. einer rezidivierenden Erosio corneae (RCE) führen. Folgende Gruppen werden unterschieden:

Epitheliale und Subepitheliale Dystrophien Die in dieser Arbeit untersuchte Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie (MDF) (siehe Seite 16) ist die wichtigste Erkrankung dieser Gruppe. Die Veränderungen spielen sich im Bereich des Epithels bzw. subepithelial ab. Weiter in diese Gruppe einzuordnende Dystrophien sind die *Meesmann-Epitheldystrophie*, *Lisch-Hornhautdystrophie* oder auch die *gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie*.

Epithelial-stromale TGF β I Dystrophien Dystrophien in diesem Bereich sind die *Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie*, *Granuläre Hornhautdystrophie*, *Gittrige Hornhautdystrophie* oder *Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie*.

Stromale Hornhautdystrophien Hier ist der dickste Teil der Hornhaut betroffen: das Stroma. Vertreter sind bspw. die *Schnyder Hornhautdystrophie* oder die *Makuläre Hornhautdystrophie*.

Endotheliale Hornhautdystrophien Die Problematik findet sich hierbei im Bereich des Endothels. Die häufigste Erkrankung in diesem Bereich stellt die *Fuchs'sche Endotheldystrophie* dar, die heute im Rahmen einer hinteren lamellären Keratoplastik gut und effektiv behandelbar ist und auch die häufigste Dystrophieart darstellt. Außerdem in diesem Bereich anzusiedeln ist die *Hintere polymorphe Hornhautdystrophie* sowie die *Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie*.

Patienten mit Hornhautdystrophien konsultieren den Augenarzt aus Gründen wie Sehver-

schlechterung, Schmerzen oder aufgrund von refraktiven Problemen.

Die Diagnosestellung erfolgt in aller Regel klinisch im Rahmen der Spaltlampenuntersuchung durch Beurteilung des Trübungsmusters. Dabei werden sowohl die flächige (horizontale) - im breiten Spalt - sowie die Ausdehnung in der Tiefe (vertikal) - im dünnen, hellen Spalt - und die Beschaffenheit der Hornhaut beurteilt. Im regredienten Licht bei weiter Pupille werden zudem die Trübungseinheiten bewertet [63].

Die Hornhautdystrophien können in jedem Lebensalter auftreten - für die einzelnen Erkrankungen sind zum Teil aber bestimmte Altersspannen der Erstmanifestation typisch.

2.3 Epithel-Basalmembran-Dystrophie



Abbildung 6: Hornhautveränderungen bei MDF.

Die Epithel-Basalmembran-Dystrophie (EBMD), die aufgrund ihres Erscheinungsbildes mit Mikrozysten, Fingerabdruck- und Landkarten-ähnlichen Gebilden (siehe Abb. 6) auf der Hornhaut auch als Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie (MDF) oder nach ihrem Erstbeschreiber (1964) David G. Cogan als *Cogan's Dystrophie* bezeichnet wird, ist eine erbliche, meist beidseitig auftretende und eher langsam fortschreitende Erkrankung des vorderen Hornhautabschnitts ohne äußere Einwirkungen [10, 11, 38]. Neben Traumata stellt sie mit rund 10% die häufigste Ursache für rezidivierende Hornhauterosionen dar [13, 31].

2.3.1 Epidemiologie

Die MDF ist eine variabel auftretende Erkrankung mit einer Prävalenz von 2% - 42% [41, 64]. Andere Studien wie bspw. die der *Corneal Fellowship-trained observers* sprechen von einer Prävalenz von 5% [25, 30, 30]. Die Erkrankung tritt in den meisten Fällen erst nach dem 50. Lebensjahr auf und betrifft dann bereits 76% der Menschen [64]. Ein früheres Auftreten ab dem 30. Lebensjahr ist jedoch ebenso möglich. Die meisten Patienten bleiben asymptomatisch und werden daher augenärztlich nicht vorgestellt.

Ein signifikanter Prävalenz-Unterschied der MDF zwischen Männern und Frauen konnte nicht nachgewiesen werden [64].

Unter den epithelialen Dystrophien der Hornhaut ist die MDF die häufigste Dystrophie [47].

2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathologie der MDF basiert auf einer untypisch gebildeten Basalmembran und spielt sich vor der Bowman-Lamelle ab [21, 28, 47]. Kobayashi konnte 2012 im Rahmen dieser Dystrophie mikrozystische Epithelveränderungen sowie zudem Veränderungen innerhalb des Stromas nachweisen [26].

Die Basalmembran ist verdickt, multilamellär und inseriert in das darüber liegende Epithel [26]. Diese Formations-Irregularitäten wurden bereits 1991 durch Payant et. al. mittels Elektronenmikroskop nachgewiesen [39].

Das Erscheinungsbild der abnormen Basalmembran kann „spitz“ endend, sich aufteilend oder zu ringähnlichen Formationen zusammengelagert sein [28].

Die überschüssigen Zelllagen der Basalmembran teilen das Epithelgewebe lokal in einen vorderen und hinteren Teil und verhindern somit die Wanderung neugebildeter Basalzellen zur Hornhautoberfläche (siehe Abb. 7). Durch deren Einschluss kommt es zur Bildung von Mikrozysten mit Zelldetritus, die ein wesentliches Merkmal der MDF darstellen [10, 31, 57, 62].

Die Mikrozysten und Fingerabdrücken gleichenden Formationen wurden bereits 1930 durch Vogt beschrieben, damals aber nicht im Zusammenhang mit einer Dystrophie gesehen. 1966 wurden durch Guerry zusätzlich Landkarten-ähnliche Veränderungen bei 9 Patienten mit Cogan's Mikrozystischer Dystrophie beschrieben [23]. Bläschenartige Veränderungen wurden 1971 durch Bron beschrieben [6, 31]. Der dystrophische Charakter der Veränderungen wurde 1976 durch Laibson et al. postuliert [30].

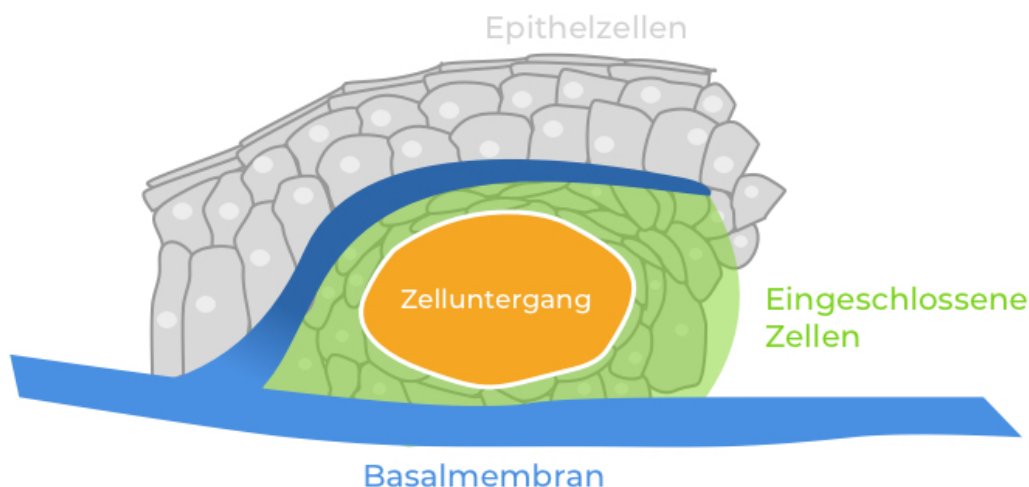


Abbildung 7: Die Basalmembran ist stellenweise multilamellär und inseriert in das Epithelgewebe [62].

Maps Bedingt durch eine Neuformation intraepithelialen und multilamellären Materials, ausgehend von der Basalmembran.

Dots Graue, intraepithelial liegende Pseudozysten mit zytoplasmatischem Material.

Fingerprints Fingerabdruck- oder Rippen-ähnliche intraepithelial liegende Veränderungen, ausgehend von der Basalmembran.

Die Bezeichnung MDF beinhaltet sowohl Cogan's Mikrozysten (Dots), Guerry's Maps und Vogt's Fingerprints als auch Bron's Bläschen. Alle Veränderungen treten nicht isoliert in Erscheinung, sondern sind zeitlich variabel und können auch gleichzeitig innerhalb eines Auges auszumachen sein [31], wobei die Häufigkeiten der Veränderungen in der Reihenfolge Fingerprints > Dots > Maps vorliegen [18, 64].

Die Karten- und Fingerabdruck-ähnlichen Gebilde sind durch die multilamelläre Basalmembran bedingt [31]. Befallen ist insbesondere die zentrale und parazentrale Hornhaut. Bei der Untersuchung lässt sich dies insbesondere unter Mydriasis im regredienten Licht darstellen [63]. Durch die fortwährend ablaufende Regeneration des Epithels können sich die genannten Hornhautveränderungen in einigen Fällen im Verlauf auch verändern oder gar

zeitweise zurückgehen [22].

Der Hauptmechanismus der Epithel-Basalmembran-Dystrophie ist auf eine funktionelle Einschränkung im Bereich des Adhäsions-Komplexes zurückzuführen. Durch die schlechte Verbindung zum Hornhautstroma kommt es zur Abhebung und Insertion der Basalmembran ins Epithelgewebe [66].

Über eine erbliche Komponente als Entstehungsursache wurde in der Vergangenheit diskutiert [5,62]. Jüngste Erkenntnisse zeigen Zusammenhänge mit einer Mutation von $TGF\beta I$, das auch bei anderen Dystrophien eine Rolle spielt. Es kodiert für das Extrazellulärmatrix-Protein *Keratoepithelin*, das an Fibrinogen und andere Kollagene bindet und damit Zellverbindungen begünstigt [5].

Die Mutation im $TGF\beta I$ -Gen ist durch einen Austausch von Leucin durch Valin an Position 559 des Chromosoms 5q31 bedingt. Dies führt zu einer Destabilisierung der Verbindungen [38].

Ein ebenfalls diskutierter Pathomechanismus ist die Hochregulierung der Metalloproteinase-Aktivität. Dadurch kommt es zur Degeneration des Ankersystems - insbesondere von Laminin und Kollagen Typ VII [15].

2.3.3 Klinik & Symptome

Betroffene Patienten klagen möglicherweise über eine Einschränkung der Sehschärfe. Diese ist auf die Abhebung des Epithels zurückzuführen, was einen irregulären Astigmatismus bedingen und zudem zu einer verkürzten Tränenfilmaufrisszeit führen kann [41,60]. Bei einigen Patienten fallen zudem variable Refraktionswerte auf. Dies kann auf die epithelialen Einschlüsse zurückgeführt werden [18,35]. Betroffene klagen außerdem über Schmerzattacken insbesondere nach dem Aufstehen, die durch Tränenträufeln begleitet sein können [21,41]. Ursächlich ist hierbei das Auftreten einer rezidivierenden Erosio corneae (RCE) durch die Epitheldefekte.

2.3.4 Diagnostik

Die Diagnose EBMD kann in aller Regel klinisch gestellt werden. Die Veränderungen der Hornhaut lassen sich mittels direkter oder auch indirekter Beleuchtung im Rahmen der Spaltlampenuntersuchung verifizieren und finden sich meist beidseitig, vermehrt im Bereich 4.30 Uhr bis 7.30 Uhr [41, 47, 64]. In manchen Fällen können die Veränderungen auch erst bei Retroillumination in Mydriasis sichtbar gemacht werden. Im Rahmen der Visuskontrolle kann eine verminderte Sehschärfe messbar sein [22].

Mittels des *Cellulose-Sponge-Tests* kann das schlecht haftende Epithel bei der Untersuchung nachgewiesen werden [8]. Im Rahmen einer Bildgebung können die Veränderungen möglicherweise auch durch eine Optische Kohärenztomographie (OCT) nachgewiesen werden: Ausläufer der Basalmembran in das Epithel sowie ein ausgedünntes Epithel sind hierbei mögliche Befunde [22, 27].

2.3.5 Therapie

Die Therapie der MDF kann je nach Ausprägung schrittweise erfolgen und zielt auf die Behandlung rezidivierender Erosionen - oder im weiteren Verlauf auf die Entfernung des mangelhaft adhäsiven Epithelgewebes ab. Treten Symptome auf, stellt die Phototherapeutische Keratektomie (PTK) die Therapie der Wahl dar [45].

Konservative Therapie

Zunächst wird eine konservative Therapie mittels Augentropfen (AT) begonnen, die bei nicht eintretendem Erfolg um eine Behandlung mit weichen Kontaktlinsen erweitert werden kann. Diese Behandlungsformen führten in vergangenen Studien zu ganz unterschiedlichen Erfolgen. So zeigte bspw. eine frühere Studie eine Rezidivrate von 11,5% nach 2 Jahren und 13,6% nach 5 Jahren bei einer Untersuchungsgruppe von 116 Augen [8, 46, 49, 67].

Manuelles Scraping

Vor Durchführung der Laserablation im Rahmen der Phototherapeutischen Keratektomie (PTK) wird zunächst ein manuelles Scraping mittels Hockey-Messer durchgeführt. Dabei

wird das überschüssige und nur leicht anheftende Epithelgewebe abgetragen. Itty et al. zeigen 2007, dass durch alleinige Anwendung dieser Therapieform eine Visusverbesserung von 20/44 präoperativ auf 20/33 nach 33 Monaten erzielt werden konnte. Im Hinblick auf andere interventionelle Therapiemöglichkeiten ist die isolierte manuelle Abtragung nicht nur einfacher, sondern auch kostengünstiger [25] und sollte daher vor einer PTK in Betracht gezogen werden [32].

Phototherapeutische Keratektomie

Die PTK mittels Excimer-Laser stellt im Behandlungsverlauf der MDF eine fortgeschrittene Modalität dar und kommt bei ausbleibendem Erfolg einer intensiven Hornhautpflege, dem Einsatz von Kontaktlinsen oder nach der Durchführung einer Abrasio zum Einsatz (siehe Kapitel 2.4). Hierbei stehen vor allem die Entfernung oberflächlicher Trübungen (o-PTK) sowie die Verbesserung der Epithelhaftung im Vordergrund (e-PTK) [45,63].

2.4 Phototherapeutische Keratektomie

2.4.1 Entwicklung des Excimerlasers

Nikolai Bassow, W. A. Danilitschew und Ju. M. Popow konstruierten am Lebedew - Physikinstitut in Moskau um 1970 den ersten Excimerlaser [2, 3]. Diese Erfindung führte in den nachfolgenden Jahren in der Ophthalmologie zur Entstehung neuer Behandlungsmöglichkeiten bei unterschiedlichen Erkrankungen - insbesondere bei Irregularitäten oder Trübungen der Hornhaut [41]. In den letzten Jahrzehnten wurden diese Behandlungsverfahren immer weiter verbessert und werden durch umfangreiche topographische Messsysteme unterstützt, welche die Ablationsmuster zielgenau auf das Patientenauge abstimmen können [2].

Trokel et al. beschrieben im Jahre 1983 zum ersten Mal den Einsatz eines Lasers mit 193nm Wellenlänge zur Abtragung von Hornhaut-Gewebe [58]. Das heute als PTK bezeichnete Verfahren wird seit 1989 regelhaft in der Augenheilkunde angewandt und entspricht bzgl. des Grundprinzips der photorefraktiven Chirurgie. Dabei werden oberflächliche Hornhautanteile planparallel und ohne größere Veränderungen in der Refraktion durch Laserimpulse abgetragen. Oberflächliche Hornhauttrübungen können entfernt und die Hornhaut geglättet werden [7, 50].

2.4.2 Einsatzbereiche

Die PTK ist als Behandlungsform verbreitet, eignet sich allerdings nicht für alle Patienten. Ob eine PTK angezeigt ist, hängt vom Dystrophie-Typ, den subjektiven Beschwerden des Patienten, der präoperativen Refraktion und auch von der Tiefe der Hornhautdystrophie ab [45]. Außerdem spielt die Behandlungsstrategie, die Beschaffenheit des Epithelgewebes und dessen generelle Eignung für eine Ablation eine Rolle [47].

Die Behandlungsmethode soll bei Augen zum Einsatz kommen, die bereits mehrfach Episoden von RCE sowohl traumatischen, aber auch dystrophischen Ursprungs durchgemacht haben und bei denen durch nicht-invasive Methoden über einen Zeitraum von 2 Wochen keine Besserung erreicht wurde [13].

Die Behandlungsmodalität der PTK eignet sich insbesondere zur Behandlung von Irregularitäten in den vorderen 20% der Hornhaut [42]. Im Gegensatz zu anderen Verfahren wie dem rein manuellen Debridement, zeichnet sich die Laserbehandlung durch eine hohe Genauigkeit, einfache Durchführung sowie eine geringe Gewebeschädigung aus [37]. Ferner kann durch die Behandlung eine schnelle Visusverbesserung erreicht werden - auch bei Kindern [52].

Die Ziele der Behandlung sind abhängig vom Krankheitsbild. Während bei der a-PTK die Regularisierung des Astigmatismus im Vordergrund steht, werden bei der o-PTK oberflächliche Trübungen entfernt und bei der e-PTK die Epithelhaftung verbessert. Insbesondere die beiden zuletzt genannten Effekte sind die Indikation zum Einsatz der PTK bei der MDF [45].

2.4.3 Ziele der Laserintervention

Das Ziel der Behandlung ist die Entfernung des überschüssigen, schlecht adhäsiven Epithels und der mit Zelldebris gefüllten Mikrozysten [15, 60]. Außerdem führt sie zur Glättung der Oberfläche, zur Verbesserung der Klarheit und zu einer Steigerung der Epitheladhäsion am darunterliegenden Gewebe durch stabilere Adhäsionskomplexe [15, 42, 47, 60]. Die Visusverbesserung wird zum einen durch eine homogenere Hornhautoberfläche und zum anderen durch eine Reduzierung des Astigmatismus erreicht, der auch rein epithelialen Ursprungs sein kann [61, 68]. Zudem führt eine gleichmäßige Oberfläche zu einem stabileren Tränenfilm bzw. zu einer verlängerten Tränenfilmaufrisszeit (Verbesserung um durchschnittlich 4-5 Sekunden [3]) und verbessert dadurch die Sehschärfe zusätzlich [42].

Eine Sehschärfe von 1,0 oder höher sollte nicht die primäre Zielsetzung sein und kann in den meisten Fällen auch nicht erreicht werden [47]. Die Verbesserung des Visus nach PTK um 0,3 - 0,4 ist ein realistisches Ziel. Im Vordergrund der Behandlungsmodalität steht vielmehr die Reduktion von Symptomen wie RCE und dem Erreichen einer langfristigen Rezidivfreiheit. Pogorelov et al. konnten eine Verbesserung der Sehschärfe in allen mit PTK behandelten MDF-Patienten nachweisen. Dabei kam es zu einem Anstieg des mittleren Visus von 0,7 auf 0,9. Das sphärische Äquivalent blieb konstant mit Werten um -0.5 präoperativ und -0.53 postoperativ [41].

Die größten Erfolgsaussichten der PTK wurden von diversen Autoren bei RCE oder MDF beschrieben [41]. Für letztere sind die meisten PTKs mit Verbesserungen im Outcome verbunden, Rezidive bleiben allerdings nicht aus [21]. Der Visus wird in den meisten Fällen verbessert, die Refraktion bleibt aufgrund der nur geringen Abtragung von ca. 15 μm stabil und die Zahl rezidivierender Erosionen nimmt ab. Zwar wird das abladierte Gewebe durch Dystrophie-Gewebe ersetzt, allerdings scheint die Behandlung zu einer Unterdrückung der Erkrankung für mehrere Jahre zu führen [18].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die PTK eine präzise, schonende und sichere Behandlungsmodalität darstellt [48].

2.4.4 Durchführung

Die PTK ist eine schnelle und einfach durchzuführende Behandlungsform und kann unter Lokalanästhesie (3x 1 Tropfen Proparacaine Hydrochloride 0,5% innerhalb von 5 Minuten) erfolgen. Mittels einer Lidklemme wird das Auge offen gehalten. Um das manuelle Debridement unter Zuhilfenahme eines Hockeymessers zu erleichtern, wird zuvor mittels Cocain-Tropfen ein Brechen der Hemidesmosomen-Verbindungen bewirkt [47].

Zur Glättung und insbesondere Stabilisierung der Hemidesmosomen wird im Anschluss ein 193-nm Argonfluorid Excimerlaser verwendet, der präzise Abtragungen im Submicrometer-Bereich durch die definierte Emittierung von UV-Licht und die gezielte Aufspaltung des Gewebes ermöglicht [41]. Mittels Eye-Tracking-Systemen kann - bei Fixierung einer Lichtquelle im Laser durch den Patienten - das Auge optimal nachverfolgt werden: die Ablation wird zur Vermeidung von Fehlablationen gegebenenfalls unterbrochen - kleinere Augenbewegungen können durch den Laser innerhalb weniger Millisekunden jedoch ausgeglichen werden.

Während Lasermodelle wie *Zeiss Meditec MEL 70* mit durch den Operateur eingestellten intendierten Werten und nach einem meanderförmigen Muster arbeiten, nutzt der modernere *Schwind Amaris* Laser Softwareunterstützung und arbeitet im Impulsverfahren, wobei pro

Impuls ca. $0,25 \mu\text{m}$ ablatiert werden [18]. Der Hauptteil der Behandlung wird im *High Fluence Level* durchgeführt, bei dem pro Quadratzentimeter mehr als 400 mJoule verwendet werden. Im Anschluss wird im *Low Fluence Level* ($<200 \text{ mJ/cm}^2$) eine Feinkorrektur durchgeführt. Durch diese Kombination kann die Behandlungszeit deutlich reduziert werden [4].

Maskierung Während die Maskierung beispielsweise bei oberflächlichen Hornhautnarben eine wichtige Rolle spielt, kommt sie im Rahmen der Behandlung der EBMD nur selten zum Einsatz.

2.4.5 Postoperativer Verlauf

Nach Durchführung der PTK konnte histologisch eine Erhöhung von Kollagen 7 sowie der Hemidesmosomendichte an der Basalmembran nachgewiesen werden [37, 54]. Ferner konnte stromales Kollagen als Ausläufer in den basalen Epithelzellen gefunden werden. Dies verbessert die Adhäsion zusätzlich [13].

Im Anschluss an die PTK kommt es zunächst zur Reepithelisierung innerhalb der ersten 3-4 Tage bis hin zu wenigen Wochen. Das stromale Remodeling findet in den nachfolgenden Monaten statt. Verbesserungen bzgl. der Refraktion und eine Stabilisierung der Hornhauttopographie treten ggfs. erst nach mehreren Monaten auf [47].

Postoperativ sollen keine nonsteroidalen Antirheumatika topisch zur Schmerztherapie angewandt werden, da diese nachweislich einen schlechten Effekt auf die Wundheilung des Hornhautepithels haben [47].

Eine Visusverbesserung wirkt sich postoperativ möglicherweise nur positiv auf die Best Corrected Visual Acuity (BCVA) aus, während die Uncorrected Visual Acuity (UCVA) auch abnehmen kann [47].

2.4.6 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen für die PTK gelten alle zum Zeitpunkt der Konsultation vorliegenden Infektionen, insbesondere eine Herpes-Keratitis, da es hierbei zu einer Reaktivierung mit der Gefahr der Ausbildung eines Hornhaut-Ulcus kommen kann. Um eine Destabilisierung der Hornhaut zu vermeiden, sollte eine PTK nur bei einer Hornhautdicke von mindestens $400\ \mu\text{m}$ durchgeführt werden [47].

2.4.7 Komplikationen

Wie nach anderen Operationen, können auch im Rahmen der PTK Infektionen, Wundheilungsstörungen sowie Rezidive der Grunderkrankung auftreten. Durch die Laser-Ablation des Epithelgewebes und des großen Anteils an der Gesamtbrechkraft des Auges durch die Hornhaut sind auch Refraktionsänderungen oder ein irregulärer Astigmatismus denkbar [20].

Gründe für diese Änderungen können zu kleine Ablationsdurchmesser, zu flache Lasereintrittswinkel in peripheren Bereichen oder unterschiedliche Ablationstiefen sein, wodurch es zu einer Änderung des Krümmungsradius kommt [12, 20, 67]. Um diesen Effekt zu minimieren, sollte daher eine eher flache und großflächige Ablation mit einer Tiefe von $10\ \mu\text{m}$ durchgeführt werden. Die Ablationstiefe korreliert nach Arfaj et al. mit dem Effekt der Hyperopisierung. Rashad et al. konnte diese bei 82% der Patienten feststellen, nur 18% waren nach dem Eingriff stärker myop als zuvor. Insbesondere bei einer größeren Ablationstiefe kann eine postoperative Hyperopie nachzuweisen sein [3, 8, 41].

Bei tieferen Ablationen kann es zudem zur Schädigung der Bowman-Lamelle und zur Aktivierung von bis dato inaktiven Keratozyten kommen, die zu Myofibroblasten differenzieren und den postoperativen "Haze"bedingen. Die Problematik verschwindet nach einigen Monaten typischerweise von selbst [9, 35, 47].

Itty et al. gibt eine Haze-Rate von 26% der Patienten [25] an, Zelikis et al. berichtet von vergleichbaren 23%. Neben der Bildung von Haze schildern Patienten gelegentlich Doppelbilder [51].

Aufgrund der geringen Ablationstiefe spielt Haze im Rahmen der Behandlung einer MDF aber in aller Regel keine Rolle.

Bis zum Epithelschluss ist das Infektionsrisiko erhöht. Insbesondere grampositive Streptokokken der Lidrandflora stellen eine häufige Infektionsentität dar [20]. Ein Wiederaufflammen einer Herpes-Keratitis postoperativ sollte mit lokaler und systemischer Aciclovir-Gabe behandelt werden [19,20].

Kommt es im Rahmen der Laserintervention zu einer Verletzung des subepithelialen Nervenplexus, kann eine vorübergehende Minderung der Hornhautsensibilität die Folge sein.

Postoperative Schmerzen über einen Zeitraum von gemittelt 3 Tagen wurden von Chow et al. als die Hauptkomplikation nach PTK beschrieben [9].

2.4.8 Prognose & Rezidive

Auch wenn die PTK eine effektive Behandlungsstrategie für die EBMD mit Erfolgsraten zwischen 74% und 100% darstellt, können - wenn auch eher selten - Rezidive auftreten [8,9,12,21]. Dies korreliert nicht mit Alter und Geschlecht, könnte aber ebenfalls von der Ablationstiefe und einer Schädigung bzw. Abtragung der Bowman-Lamelle abhängen [21].

Pogorelov et al. haben 2006 ein rezidivfreies Intervall von 9 Jahren für alle untersuchten Augen mit vorhandenen RCE beschrieben. Lediglich bei zwei Augen konnten Rezidive gezeigt werden - 3 und 6 Jahre nach Behandlung [41]. Bei mittleren Ablationsraten von 10 μm kam es zu keinen Rezidiven innerhalb von gemittelt 4,8 Jahren. Lagali et al. konnte eine Rezidivfreiheit für die ersten 25 Monate postoperativ bei einer Ablationstiefe von ca. 16 μm bestätigen und weist ebenfalls auf einen möglichen Zusammenhang einer partiell entfernten Bowman-Lamelle hin [29]. Örndahl und Fagerholm haben über ein aufgetretenes Rezidiv bei einer mittleren Ablationstiefe von 11 μm berichtet [18,29].

Auch wenn Rezidive nicht generell verhindert werden können, werden durch die Intervention mittels PTK zumindest die freien Intervalle verlängert [9].

Im Hinblick auf die lange Rezidivfreiheit und die Möglichkeit die Operation bei ausreichender Hornhautdicke wiederholen zu können, stellt die PTK eine effektive Behandlungsform mit einer guten Prognose dar [47].

2.4.9 Auswirkungen auf die Berechnung von Intraokularlinsen

Goerlitz-Jessen et. al. zeigten innerhalb einer Gruppe von 26 Patienten mit der Diagnose MDF, dass die Berechnung einer Intraokularlinse mittels IOL-Master vor und nach PTK signifikante Unterschiede aufweisen kann. So zeigte sich nach der PTK in 21 der 26 Fälle ein Anstieg der mittleren K-Werte sowie eine Veränderung in der berechneten Linsenbrechkraft, die ein postoperatives sphärisches Äquivalent nahe Null vorhersagte. Daher sollte bei geplanter Katarakt-Chirurgie zunächst die bestmögliche Hornhaut-Situation geschaffen werden und erst im Anschluss hieran die optimale Kunstlinse vermessen werden [22].

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Die PTK stellt bei der Therapie der MDF eine wichtige Behandlungsmodalität zur Verbesserung des Outcomes dar. Eine stetige Weiterentwicklung der eingesetzten Lasersysteme wäre daher wünschenswert.

Das Ziel der Arbeit ist es, die Entwicklung von Visus, Refraktion und Astigmatismus bei Patienten mit MDF nach PTK in Abhängigkeit des verwendeten Lasers zu untersuchen. Der Vergleich bezieht sich auf die an der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes verwendeten Lasermodelle der Firmen *Zeiss Meditec* und *Schwind*.

3 Patienten & Methoden

3.1 Patientenkollektiv (Geschlechts- & Altersverteilung)

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in die insgesamt 251 Patienten eingeschlossen wurden, die im Zeitraum 2007 bis 2017 im Rahmen einer Map-Dot-Fingerprint Dystrophie mittels Phototherapeutischer Keratektomie an der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg, behandelt wurden. Es wurden für diesen Zeitraum sowohl prä-, als auch postoperative Daten erfasst. Insgesamt wurden 268 Operationen durchgeführt, wovon 7 aufgrund eines Rezidives erfolgten.

Von Beginn des Beobachtungszeitraums bis einschließlich 13.11.2014 wurden alle Behandlungen mittels *MEL-70*-Laser aus dem Hause ZEISS Meditec (*Carl Zeiss Meditec Vertriebsgesellschaft mbH, Rudolf-Eber-Str. 11, 73446 Oberkochen, Deutschland*) durchgeführt. Nach diesem Datum erfolgte die Intervention mittels *SCHWIND Amaris 750S* (*SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Mainparkstrasse 6-10, 63801 Kleinostheim, Deutschland*).

Für die Auswertung wurden zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des verwendeten Lasers gebildet, die in der Folge bzgl. präoperativem Visus, der Refraktion sowie dem Astigmatismus mit dem postoperativen Outcome verglichen wurden.

Die Aufnahme in die Studie erfolgte aufgrund der Diagnose *Map Dot Fingerprint Dystrophie* bei gleichzeitig mindestens einer notwendigen operativen Intervention. Die Diagnose wurde bei Vorliegen von der für die Erkrankung typischen und bereits beschriebenen Hornhautveränderungen gestellt. Als Rezidiv gewertet wurde nicht das erneute Auftreten von Epithelveränderungen, sondern die Durchführung einer Re-Operation.

In die Studie eingeschlossene Patienten wurden präoperativ einer augenärztlichen Untersuchung an der Spaltlampe sowie weiterer Diagnostik mittels Pentacam, TMS-5 und Endothel-Zellzahl-Messung unterzogen.

Nach der operativen Intervention wurden alle weiteren Konsultationen erfasst. Diese fanden entweder im Rahmen der normalen Nachsorge statt oder waren anderweitig bedingt - bspw.

durch die Operation des Partnerauges. Zum Teil wurden Termine durch Patienten nicht wahrgenommen, was zum Ausschluss in nachfolgenden Beobachtungszeiträumen führte.

Nach Standard der Augenklinik erfolgte eine Kontrolluntersuchung innerhalb von 6-8 Wochen postoperativ - weitere Routinekontrollen wurden in Abhängigkeit des zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Befundes vereinbart. Dadurch bedingt waren unterschiedlich große Abstände zu weiteren Kontrolluntersuchungen. Erfolgte eine weitere Kontrolle, so wurde der späteste Follow-Up-Zeitpunkt verwendet.

Die erhobenen Daten wurden einem Patient, dem betroffenen Auge und der Operation zugeteilt. Der bei der Operation zum Einsatz kommende Laser wurde der Operation zugeordnet, wodurch auch eine Verknüpfung zum Patienten erfolgte.

Da im Rahmen der Kontrolltermine keine ganzheitliche Diagnostik mittels aller Geräte durchgeführt wurde und dadurch Untersuchungsparameter fehlten, wurden nur die in den Akten und in den Geräten gespeicherten Werte erfasst und dem Untersuchungstag zugeordnet.

Aus den Operationsdaten wurden zwei Gruppen gebildet, deren präoperative Werte und postoperative Verläufe miteinander verglichen wurden.

- Patienten mit PTK unter Verwendung von *Zeiss Meditec MEL-70*
(Operationen bis einschließlich 13.11.2014)
- Patienten mit PTK unter Verwendung von *Schwind Amaris 750S*
(Operationen ab 14.11.2014)

Die Geschlechts- und Altersverteilung wird im Ergebnis-Teil unter Punkt 4.1 auf Seite 44 erläutert.

3.2 Diagnostische Verfahren

3.2.1 Bestimmung von Visus, Refraktion sowie Astigmatismus

Visus

Die Visus-Bestimmung wurde mittels Sehtafeln (nach Snellen) im definierten Patient-Tafel-Abstand von 6 Metern durchgeführt. Hierbei wurde der Visus unkorrigiert oder bestkorrigiert

(mit Patientenbrille) ermittelt. In einigen Fällen lag kein subjektiver Wert vor. Hier wurde der objektive Wert (ermittelt durch Autorefraktometer Tomey Nidek) verwendet.

Refraktion

Die Refraktionswerte wurden mittels Autorefraktometer (Tomey Nidek) bestimmt.

Astigmatismus

Zylinder und Achse wurden mittels Autorefraktometer (Tomey Nidek) bestimmt. Zudem wurden Astigmatismus-Werte durch die Differenz der Pentacam-Messwerte $K1$ und $K2$ berechnet.

3.2.2 Oculus Pentacam HR



Abbildung 8: Pentacam HR: Gerät mit Software [Quelle: <https://www.oculus-onlineshop.de/de/pentacam/hr.html>, 01.12.18]

Die Oculus Pentacam HR (Abb. 8) ist eine auf dem Prinzip der Scheimpflug-Abbildungs-Bedingung basierende, rotierende Kamera des in Wetzlar ansässigen Herstellers *Occulus Optikgeräte GmbH* zur Vermessung des vorderen Augenabschnittes sowie der Augenlinse. Das

Gerät besteht aus einer Messeinheit sowie einem PC zur Auswertung der Messwerte, welche in der mitgelieferten Software in verschiedenen Diagrammen und Wertegruppen dargestellt werden.

Der Patient sitzt aufrecht vor der Messapparatur und legt seinen Kopf in die dafür vorgesehene Kinnablage, um eine ausreichende Stabilisierung zu erreichen und Fehler beim Messvorgang zu minimieren. Ein schwarzer Ring in einem blauen Balken muss für die Messung vom Patienten fixiert werden.

Bei der für den Probanden kontakt- und schmerzlosen Messung werden innerhalb von 2-4 Sekunden Daten zur Pachymetrie und Topographie der Hornhaut sowie der Vorder- und Rückfläche erhoben. Außerdem werden Werte zur Vorderkammertiefe und -volumen, dem Kammerwinkel und der Linse bestimmt.

Der Untersucher wird softwaregestützt geleitet, fokussiert lediglich auf das Auge und bittet den Patienten für kurze Zeit nicht zu blinzeln und die Augen möglichst ruhig zu halten. Der Messvorgang selbst läuft automatisch ab.

Kommt es dennoch zu Augenbewegungen oder blinzelt der Patient, wird dies erkannt und der Messvorgang als fehlerhaft markiert und mit einem Qualitäts-Wert versehen - softwareseitig können kleinere Störungen rechnerisch ausgeglichen werden.

Die Pentacam stellt im modernen prä- und postoperativen Management eine wichtige Untersuchungsmodalität dar: insbesondere im Bereich der Refraktiven Chirurgie, der Keratokonusdiagnostik oder auch der Katarakt- sowie Glaukomdiagnostik hat sich der Einsatz der Messmethode etabliert [44].

Unter den mittels Pentacam erhobenen Daten, waren für die Studie vor allem die in Tabelle 2 aufgeführten Parameter von Interesse.

Tabelle 2: Verwendete Pentacam-Messwerte.

RhV	Horizontaler Radius der Hornhaut-Vorderfläche
RvV	Vertikaler Radius der Hornhaut-Vorderfläche
Astigmatismus	Astigmatismus der Hornhaut-Vorderfläche
Kmax	Maximale Brechkraft der Hornhaut-Vorderfläche
Pachy Pupillenzentrum	Hornhautdicke im Zentrum
Pachy Apex	Hornhautdicke am Apex
Pachy Dünnsste Stelle	Hornhautdicke an der dünnsten Stelle
Korneavolumen	Gesamtvolumen der Hornhaut
ISV	Index of Surface Variance

3.2.3 Tomey TMS-5

Der **TMS-5** der *Tomey GmbH, Nürnberg* ist eine Messeinheit für den vorderen Augenabschnitt. Sie vereint die Erhebung der Hornhauttopographie mittels Placido-Ringen sowie die Messung mittels Scheimpflug-Kamera und eliminiert auf diese Weise die Nachteile der Einzelverfahren durch Kombination der erhobenen Daten.

Wie bei anderen Messungen sitzt der Patient auch hierbei vor der Messeinheit, den Kopf in der dafür vorgesehenen Vorrichtung aufstützend. Durch die sehr kurze Distanz werden die Auswirkungen der Augenbewegungen auf ein Minimum reduziert und auch die Umgebungsbeleuchtung spielt nahezu keine Rolle. Die Messung selbst dauert weniger als eine Sekunde und findet kontaktlos und schmerzlos statt.

Der Untersuchungsablauf erfolgt größtenteils automatisch: die Software leitet den Untersucher durch die verfügbaren Messungen. Mittels Joystick wird das Auge fokussiert und per Knopfdruck die Messung gestartet.

Die erhobenen Daten können zudem zur Berechnung der für den Patienten optimalen Intraokularlinsen genutzt werden, beispielsweise im Rahmen einer Katarakt-Operation. Vorangegangene refraktive Operationen können in die Berechnung automatisch mit einbezogen

werden. Verwendete Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verwendete TMS-5-Messwerte.

SAI	Surface Asymmetry Index
SRI	Surface Regularity Index

3.2.4 Tomey EM-3000 Specular Microscope



Abbildung 9: Tomey EM-3000: Gerät mit Software [Quelle: <http://www.tomeyusa.com/pdf/EM-3000.pdf>, 30.05.2020]

Der *EM-3000* aus dem Hause *Tomey* (Abb. 9) dient zur Messung der Endothelzellschicht der Hornhaut. Der Patient sitzt aufrecht vor dem Untersuchungsgerät und legt sein Kinn in die dafür vorgesehene Ablage. Der Messvorgang erfolgt nach grober Justierung der Messappara-

tur durch den Untersucher automatisch sowie kontakt- und schmerzlos.

Bei jeder Messung wird zunächst eine graphische Darstellung der Hornhautschicht durch das Gerät erfasst und anschließend mittels Zellerkennung und mathematischer Berechnungen ausgewertet. Es ergeben sich Werte hinsichtlich der Zellgröße, Zelldichte pro mm^2 , der Zellzahl sowie der Hornhautdicke.

Außerdem wird die vorliegende Struktur in Beziehung zur normalerweise regelmäßigen und hexagonalen Struktur gesetzt. Hieraus ergeben sich weitere Werte wie der prozentuale Anteil hexagonaler Zellen an der Gesamtzellzahl und damit verbunden auch beschreibende Werte für Polymegalismus (von einheitlicher Zellgröße abweichende Zellen) und Pleomorphismus (variable, von der hexagonalen Form abweichende Zellformen), die in Form von Balkendiagrammen bzgl. der Quantität dargestellt werden.

Die Anzahl der Endothelzellen spielt insbesondere für die Transparenz der Hornhaut durch ihre Pumpfunktion eine entscheidende Rolle. Gründe für Veränderungen oder Verlust dieser Zellen können eine Degeneration im Alter, Traumata, iatrogene Eingriffe oder Interventionen mittels Laser sein.

Unter den mittels EM-3000 erhobenen Daten, waren für die aktuelle Studie vor allem die in Tabelle 4 aufgeführten Parameter von Interesse.

Tabelle 4: Verwendete Endothelzell-Messwerte.

CT	Hornhautdicke in μm
CD	Zelldichte in Zellen/ mm^2

3.3 Verwendete Excimer-Laser

Zur Behandlung der Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie fand im Rahmen der PTK an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes UKS bis einschließlich 13.11.2014 der **Zeiss Meditec MEL-70 Excimerlaser** Verwendung. Ab 14.11.2014 kam der **Schwind Amaris 750S** zum Einsatz.

Beide Laser-Modelle arbeiten mit einer Wellenlänge von 193nm und einem Argonfluorid.

3.3.1 Zeiss Meditec MEL-70 Excimerlaser



Abbildung 10: Zeiss Meditec MEL-70 Excimerlaser
[Quelle: www.zeiss.es; www.youtube.com/watch?v=OMdJLYW0ILw, 01.12.2021]

Entwickelt wurde der Laser (Abb. 10) ursprünglich für die *Laser in situ Keratomileusis* (LASIK). Neben dieser Indikation und der PTK findet der Excimerlaser auch Verwendung bei der Femto-LASIK sowie der photorefraktiven Keratektomie (PRK).

Die Laserspezifikationen können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Zeiss Meditec MEL-70 - Spezifikationen [Quelle: www.medwov.com/med/laser-excimer/zeiss/mel-70-g-scan/50315.model-spec, 01.12.2021].

Erscheinungsjahr	1997
Typ	Argon Fluorid (ArF)
Wellenlänge	193 nm
Frequenz / Pulsrate	50 Hz
Laserspot Größe	1,2 mm - 10 mm (Gauss'sches Spotprofil)
Energie	15 mJ/Puls
Dauer / Puls	15 nsec
Fluenz im Behandlungsbereich	200 mJ/cm ²
Zielstrahldiode	635 nm

3.3.2 Schwind Amaris 750S



Abbildung 11: Schwind Amaris 750S Excimerlaser
[Quelle: www.eye-tech-solutions.com/amaris750, 01.12.2021]

Die Laserspezifikationen des Schwind Amaris 750S (Abb. 11) können Tabelle 6 entnommen werden. Durch die sehr hohe Frequenz der Laserspots ist die Ablationszeit pro Dioptrie mit

ca 1,5 Sekunden sehr kurz. Die Dauer, während dieser der Patient die Lichtquelle im Laser fixieren muss - und damit auch die Gesamtbehandlungszeit - verkürzt sich. Ferner wird die Gefahr der Hornhaut-Dehydrierung weiter vermindert.

Dank des Auto Fluence Level Adjustments (AFLA) erfolgen automatisch ca. 80% des Abtrags mit höherer Leistung, bei den restlichen 20% wird im Low Fluence Bereich eine noch präzisere Abtragung möglich.

Tabelle 6: Schwind Amaris 750S - Spezifikationen [Quelle: www.eye-tech-solutions.com/amaris750, 01.12.2021].

Erscheinungsjahr	2014
Typ	Argon Fluorid (ArF)
Wellenlänge	193 nm
Frequenz / Pulsrate	750 Hz
Laserspot Größe	0,54 mm (Super Gauss'sches Spotprofil)
Eye-Tracking	1050 Hz, 6D
Fluenzlevel	Automatisch
	80% High Fluence, 20% Low Fluence

3.4 Operatives Vorgehen

Die PTK wurde von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Die größte Zahl der 268 durchgeführten Operationen entfielen dabei auf 3 Operateure.

Operateur A führte 132 (49,81%) PTKs durch, Operateur B 60 (22,64%) und Operateur C 58 (21,89%).

Im Rahmen der 167 Operationen mittels Zeiss-Laser wurden 94 (56,29%) Operationen von Operateur A durchgeführt, 57 (34,13%) von Operateur C. Operateur B führte die PTK in 8 (4,79%) Fällen durch. 4,79% entfielen auf andere Operateure.

Unter den 98 mittels Schwind-Laser durchgeführten Operationen entfielen 52 (53,06%) auf Operateur B, 38 (38,78%) auf Operateur A und nur eine Operation auf Operateur C (1,02%). 7,14% entfielen auf weitere Operateure.

3.4.1 Präoperativ

Prämedikation

Zur Verengung der Pupille kommt in allen 268 Operationen Pilocarpin 1% AT zur Anwendung. Dieses wird unmittelbar vor dem Operationssaal verabreicht.

Alle Patienten erhielten zur Schmerzreduktion präoperativ auf Station Targin 10/5 mg (bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 70 kg) oder Targin 20/10 mg (über 70 kg) per os. Außerdem erhielten alle Patienten präoperativ vor dem Operationssaal Voltaren EDO AT.

Conjuncain AT kamen insgesamt in 264 Fällen zur Anwendung (98,5%). Bei Operationen mittels Zeiss-Laser erhielten 167 (98,24%) Patienten Conjuncain, bei Operationen mittels Schwind-Laser 97 (98,98%). Die Verabreichung erfolgt auf Station und im OP insgesamt 3 Mal.

Zum Aufbrechen der Hemidesmosomen wurde in 240 Fällen (89,55%) präoperativ Cocain 3% AT getropft. Diese Medikation kam bei Operationen mittels Zeiss-Laser 152 Mal (89,41%) und mittels Schwind-Laser 88 Mal (89,80%) zur Anwendung. 3 Tropfen wurden direkt im Operationssaal verabreicht. Bei Patienten mit RCE wurde auf die Instillation verzichtet.

Anästhesie

Alle Operationen wurden in lokaler Tropfanästhesie durchgeführt.

3.4.2 Operation

Nach Lagerung des Patienten wurde zunächst ein steriles Lochtuch angelegt und eine Lidsperre eingesetzt. Das manuelle Debridement erfolgte dann unter mikroskopischer Sicht mittels Hockey-Messer. Durch die vorausgehende Behandlung mit Cocain kann das Epithelgewebe leicht entfernt werden. Im Anschluss werden die Patienten unter dem Lasersystem im gleichen Raum positioniert und die Laserablation durchgeführt.

3.4.3 Postoperativ

Therapeutische Verbandskontaktlinse

Das operierte Auge wurde postoperativ in allen Fällen mit einer therapeutischen Verbandskontaktlinse bis zum Epithelschluss versorgt.

Postoperative Medikation

Die postoperative Medikation erfolgte nach Standard mit Ofloxacin AT 5x täglich sowie Cyclopentolathydrochlorid AT. Außerdem kam Natriumhyaluronat 8x täglich zur Anwendung. Diese Therapie wurde bis zum vollständigen Epithelschluss fortgeführt.

Zur Schmerztherapie erhielten 150 Patienten (55,97%) Tramadol, 104 Patienten Ibuprofen 800mg 2x täglich (38,81%), 118 Patienten Oxycodon/Naloxon 10mg 2x täglich (44,03%) und 65 Patienten 20 Tropfen Metamizol 4x täglich (24,25%).

Bei Patienten der Zeiss-Gruppe wurde Tramadol 110 Mal (64,71%), Ibuprofen 69 Mal (40,59%), Oxycodon/Naloxon 60 Mal (35,29%) und Metamizol 42 Mal (24,71%) verabreicht. In der Schwind-Gruppe erhielten 40 Patienten (40,8%) Tramadol, 35 Ibuprofen (35,7%), 58 Oxycodon/Naloxon (23,5%) und 23 Metamizol (23,5%).

3.5 Zielparameter

Messungen für Visus, Refraktion und Astigmatismus wurden prä- und postoperativ untersucht und verglichen.

3.5.1 Visus

Die Visus-Bestimmung wurde mittels Sehtafeln (nach Snellen) im definierten Patientenabstand von 6 Metern durchgeführt. Hierbei wurde zunächst der Visus unkorrigiert oder korrigiert (mit Patientenbrille) ermittelt. Als Zielwert diente der mittels Phoropter ermittelte Best-korrigierte Visus.

3.5.2 Refraktion

Die Refraktionswerte wurden zunächst orientierend mittels Autorefraktometer (Tomey Nidek) bestimmt und anschließend durch den Augenarzt mittels Phoropter und Snellentafel verifiziert.

3.5.3 Astigmatismus

Zylinder und Achse wurden ebenfalls zunächst orientierend bestimmt und anschließend durch den Augenarzt ermittelt.

Der Astigmatismus wurde zudem durch die Differenz der Pentacam-Messwerte $K1$ und $K2$ ermittelt.

3.6 Statistische Methoden und Datenverarbeitung

Die Erfassung der Daten erfolgte mittels einer *Microsoft Access* Datenbank (siehe Abb. 12). Darin wurden Patienten, Augen, Operationen und Untersuchungen hinterlegt und entsprechend mittels Relationstabellen miteinander verknüpft. Die statistische Auswertung erfolgte anschließend mit dem „*Statistical Package for the Social Sciences*“ (SPSS, Version 21.0, 2018).

Abbildung 12: Microsoft Access Datenbank

Erfassung aller Daten in einer relationalen Datenbank.

Zur Recherche und Quellenverwaltung wurde *Citavi 6.4* (2018) genutzt (siehe Abb. 13), die schriftliche Ausarbeitung erfolgte mittels des Softwarepaketes *LaTeX*, welches den Einsatz des Textsatzsystems *TeX* ermöglicht. Grafiken wurden mittels der Software *Sketch* (Version 52.6) erstellt. Diagramme wurden in *Apple Numbers* (Version 11.0) erstellt.

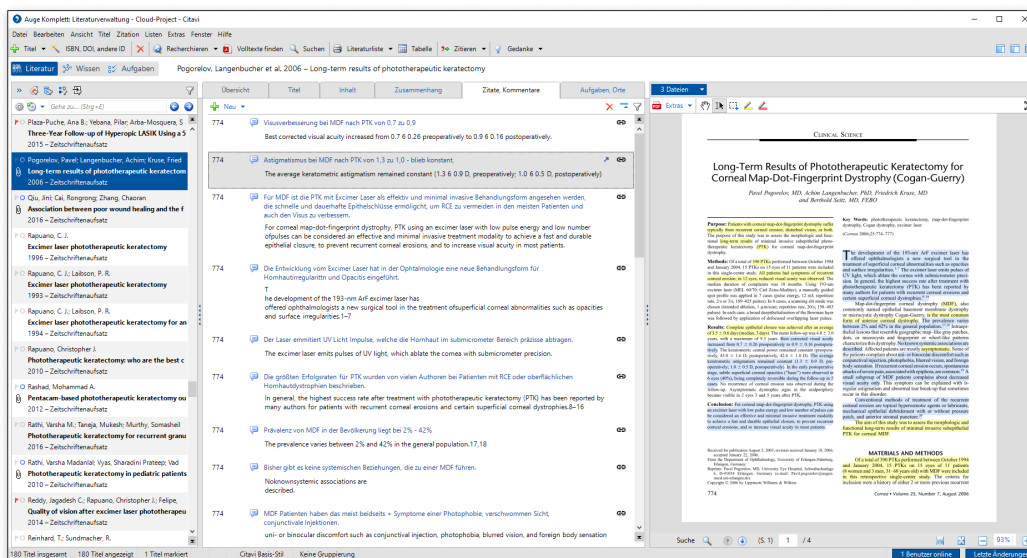


Abbildung 13: Citavi 6.4

Die Literaturrecherche erfolgte mit Citavi.

Alle erhobenen Daten wurden zunächst beschreibend statistisch ausgewertet: dabei wurden die Anzahl der Datensätze, Mittelwerte, Minima, Maxima sowie Standardabweichungen berechnet.

Zur Prüfung der beiden unabhängigen Lasergruppen auf signifikante Unterschiede wurde der statistische nicht-parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test gewählt. Die Berechnung des Vertrauensbereichs und des Konfidenzintervalls erfolgte zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt - ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde somit als statistisch signifikant gewertet.

Alle Ergebnisse wurden in schriftlicher, tabellarischer und/oder in grafischer Form dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im beschriebenen Zeitraum 2007 - 2017 wurden in der Klinik für Augenheilkunde an der Universität des Saarlandes (Homburg) 742 PTKs durchgeführt. Darin enthalten sind auch andere Diagnosen, unter denen die *Salzmanssche Hornhautdegeneration* (276 Operationen, 37,2%) sowie die RCE (84 Operationen, 11,3%) neben der *Map Dot Fingerprint Dystrophie* (268 Operationen, 36,12%) die häufigsten Diagnosen darstellen.

Mit der Diagnose MDF wurden insgesamt 251 Patienten mit 261 Augen in 268 Operationen mittels Phototherapeutische Keratektomie behandelt, 7 Operationen wurden aufgrund eines Rezidives durchgeführt.

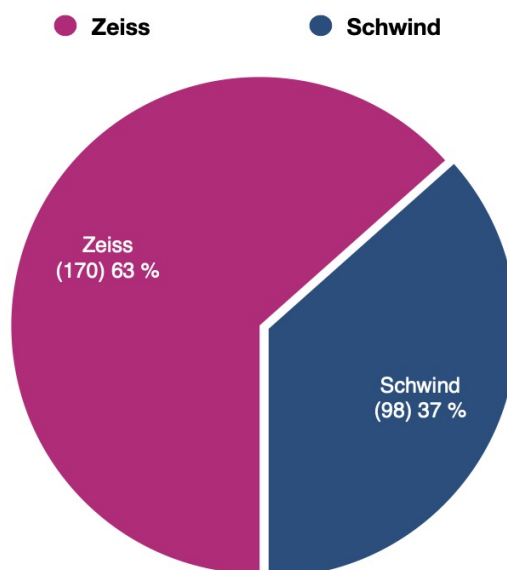


Abbildung 14: **Laserverteilung.**

Anteile der Laser-Systeme an allen durchgeführten PTKs.

Geschlechts- & Altersverteilung

Von 268 Operationen entfielen 145 (53,58%) auf Frauen und 123 (46,42%) auf Männer. Die Altersspanne erstreckte sich von 21 bis 88 Jahre mit einem mittleren Alter von $54,27 \pm 13,22$ Jahren.

170 Operationen (63,43%) wurden mittels Zeiss-Laser durchgeführt (Abb. 14). Hierbei lag das mittlere Alter der 91 Frauen (53,53%) und 79 Männer (46,47%) bei 55,0 Jahren \pm 13,1 Jahren (Median: 55 Jahre).

Insgesamt 98 (36,57%) Operationen wurden mittels Schwind-Laser behandelt (Abb. 14). Das mittlere Alter betrug 53,6 Jahre \pm 13,4 Jahre (Median: 53 Jahre). Die Gruppe setzte sich aus 54 Frauen (55,10%) und 44 Männern (44,90%) zusammen.

Tab. 7 und Abb. 15 stellen die genannten Daten dar. Abb. 16 zeigt die Verteilung der 268 Patienten in Altersgruppen à 10 Jahre.

Tabelle 7: Patientencharakteristika.

Dargestellt sind: n=Anzahl, p-Wert=Signifikanz: Vergleich beider Laser.

Parameter	Zeiss		Schwind		p-Wert
	n	%	n	%	
Geschlecht					< 0,803
Weiblich	91	53,53 %	54	55,10%	-
Männlich	79	46,47%	44	44,90%	-
Auge					< 0,581
Rechts	84	49,41 %	45	45,92%	-
Links	86	50,59%	53	54,08%	-
Linsenstatus					< 0,495
Phak	149	87,65 %	83	84,69%	-
Pseudophak	21	12,35%	15	15,31%	-
Alter	54,98 \pm 13,1 Jahre		53,57 \pm 13,35 Jahre		< 0,371

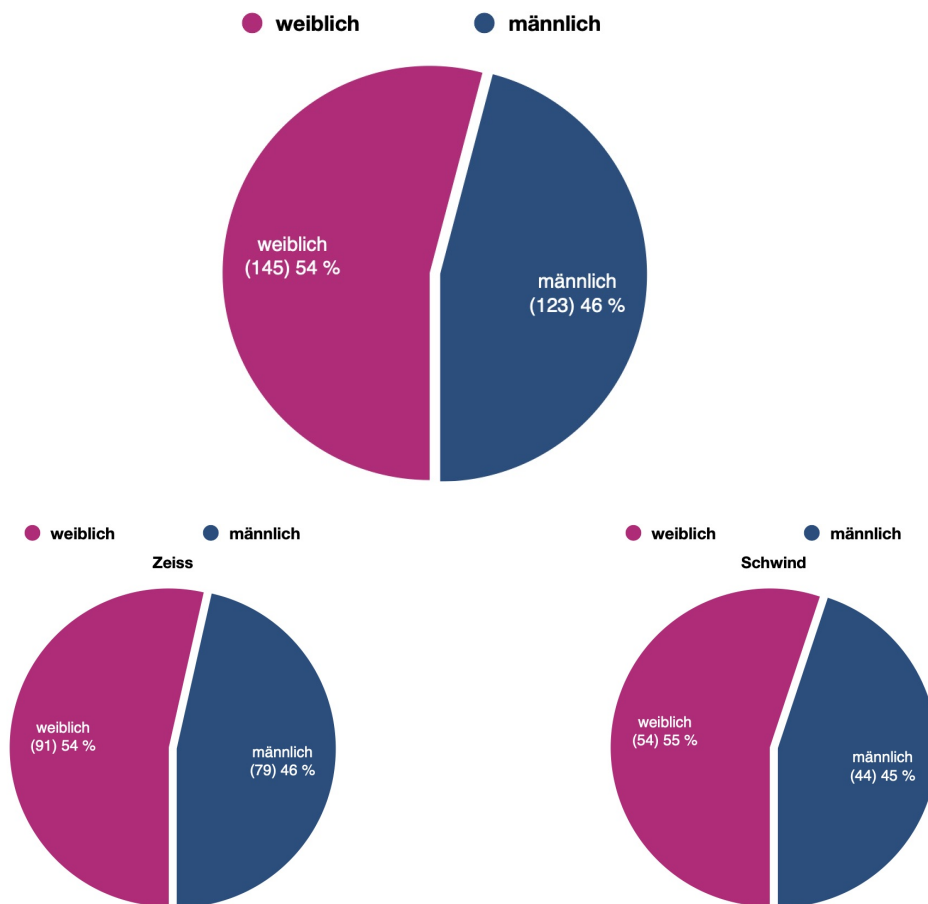


Abbildung 15: Geschlechterverteilung insgesamt (oben) sowie der einzelnen Lasergruppen (unten).

Tabelle 8: **Altersverteilung.**
Dargestellt sind: n=Anzahl.

Gruppe	Zeiss		Schwind	
	n	%	n	%
21-30 Jahre	6	3,53 %	4	4,08%
31-40 Jahre	18	10,59%	14	14,29%
41-50 Jahre	42	24,71%	22	22,45%
51-60 Jahre	41	24,12%	31	31,63%
61-70 Jahre	40	23,53%	13	13,27%
71-80 Jahre	22	12,94%	12	12,24%
81-90 Jahre	1	0,59%	2	2,04%
Gesamt	170	100%	98	100%

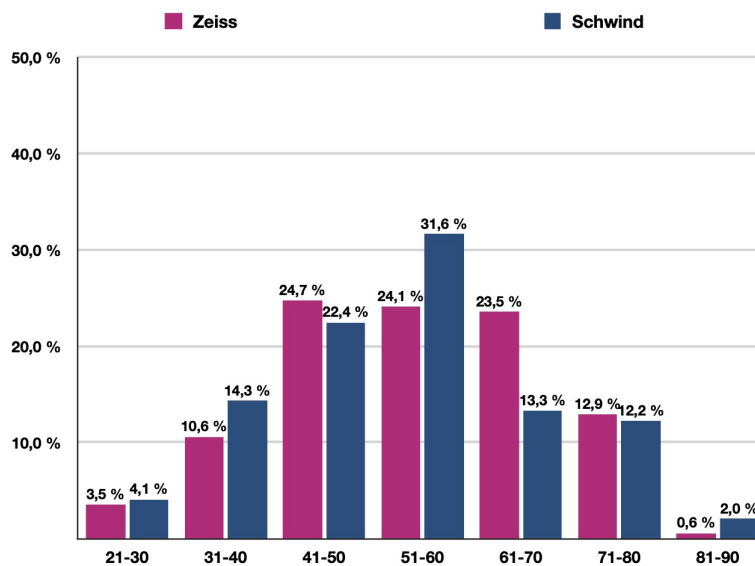


Abbildung 16: Altersverteilung der Lasergruppen.

Augen

Innerhalb der Zeiss-Gruppe wurden 84 (49,40%) rechte und 86 (50,60%) linke Augen behandelt. 45 (45,92%) rechte und 53 (54,08%) linke Augen wurden innerhalb der Schwind-Gruppe einer PTK unterzogen. Von 268 Operationen entfielen 129 (48,13%) auf das rechte und 139 (51,87%) auf das linke Auge (siehe Tab. 7).

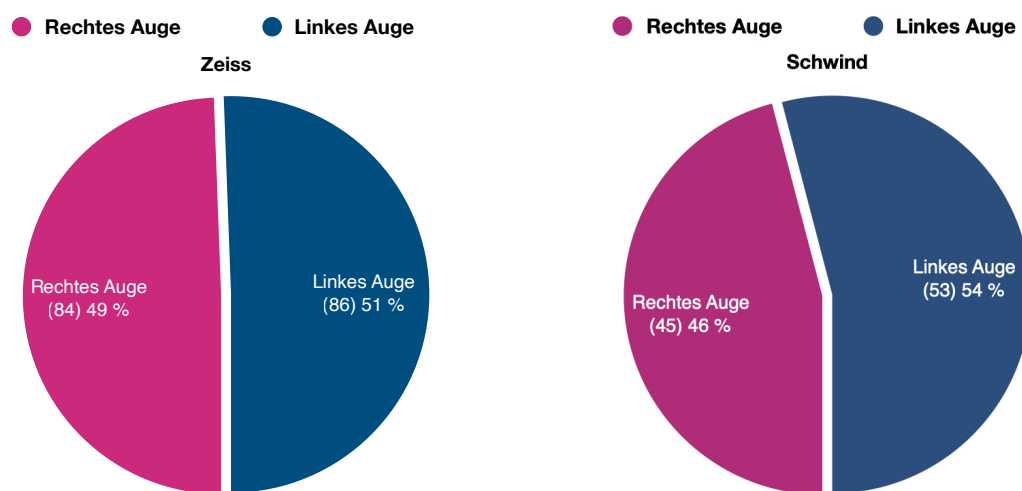


Abbildung 17: Augenverteilung der Lasergruppen.

Linsenstatus

Von allen 268 Operationen wurden 232 (86,57%) an phaken Augen durchgeführt. Bei 36 Interventionen (13,43%) lag eine Pseudophakie vor. Die Aufteilung bzgl. der Laser kann Tabelle 7 entnommen werden.

4.2 Visus

Der best-korrigierte Visus ergab in der Zeiss-Gruppe präoperativ einen Wert von $0,59 \pm 0,26$ ($0,28 \pm 0,25$ logMAR). Postoperativ ergab sich ein Visus von $0,81 \pm 0,28$ ($0,12 \pm 0,20$ logMAR).

In der Schwind-Gruppe wurde präoperativ ein korrigierter Visus von $0,58 \pm 0,26$ ($0,29 \pm 0,22$ logMAR) ermittelt. Im Rahmen der postoperativen Kontrolle ergab sich ein Wert von $0,70 \pm 0,27$ ($0,20 \pm 0,24$ logMAR).

Tabelle 9 zeigt die prä- und postoperativen Werte des best-korrigierten Visus in Bezug auf die jeweilige Laser-Gruppe.

Tabelle 9: **Ergebnisse: Best-korrigierter Visus.**

Vergleich beider Laser-Modelle bzgl. des best-korrigierten Visus (Angabe in logMAR). Messungen präoperativ sowie postoperativ. Dargestellt sind: n=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MED=Median, MIN=Kleinster Wert, MAX=Größter Wert.

Parameter	n	Zeiss				Schwind					Einheit		
		MW \pm SD	MED	MIN	MAX	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX			
Präoperativ													
Visus	156	0,28 \pm 0,25	0,22	-0,10	1,30	78	0,29 \pm 0,22	0,30	-0,10	1,30	logMAR		
Postoperativ													
Visus	107	0,12 \pm 0,20	0,10	-0,10	1,30	56	0,20 \pm 0,24	0,13	-0,10	1,00	logMAR		
p-Werte im Follow-Up													
Vergleich Präoperativ / Postoperativ													
Visus			< 0,001						< 0,004				
Vergleich beider Laser-Systeme													
			Präoperativ						Postoperativ				
Visus			< 0,513						< 0,017				

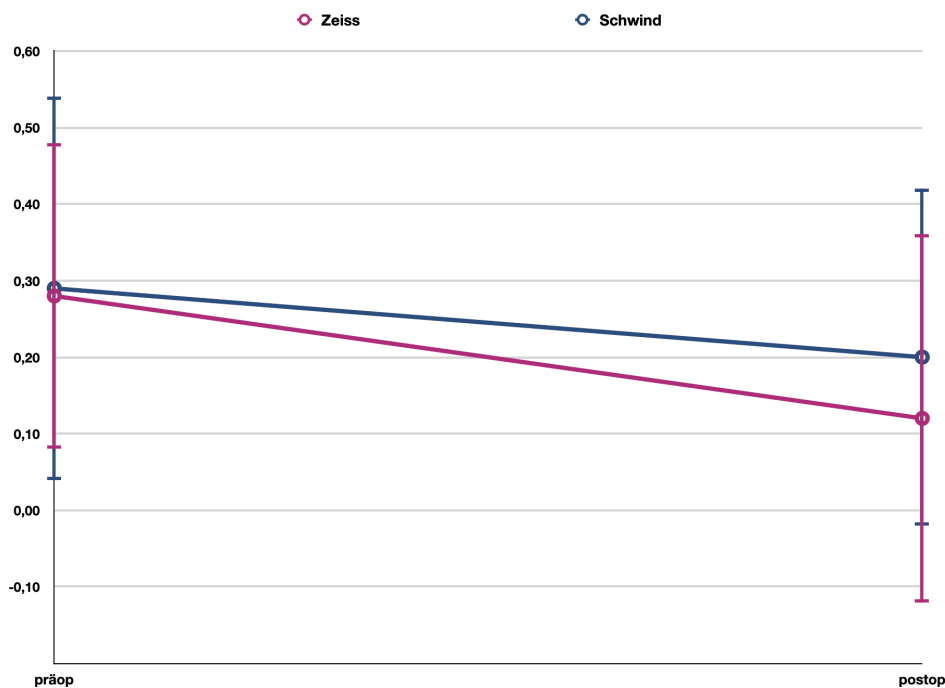


Abbildung 18: **Visusentwicklung: präoperativ und postoperativ.**

Entwicklung des best-korrigierten Visus beider Laser. Angaben in logMAR.

4.3 Refraktion & Astigmatismus

Subjektive Refraktion

Im Rahmen der subjektiven Refraktion ergab sich in der Zeiss-Gruppe ein sphärisches Äquivalent von $-0,91 \pm 3,01$ dpt, postoperativ lag der Wert bei $-0,68 \pm 3,07$ dpt.

Innerhalb der Schwind-Gruppe lag das sphärische Äquivalent vor der Operation bei einem durchschnittlichen Wert von $-0,89 \pm 2,53$ dpt. Nach der Operation ergab sich ein Wert im Verlauf von $-1,57 \pm 3,74$ dpt.

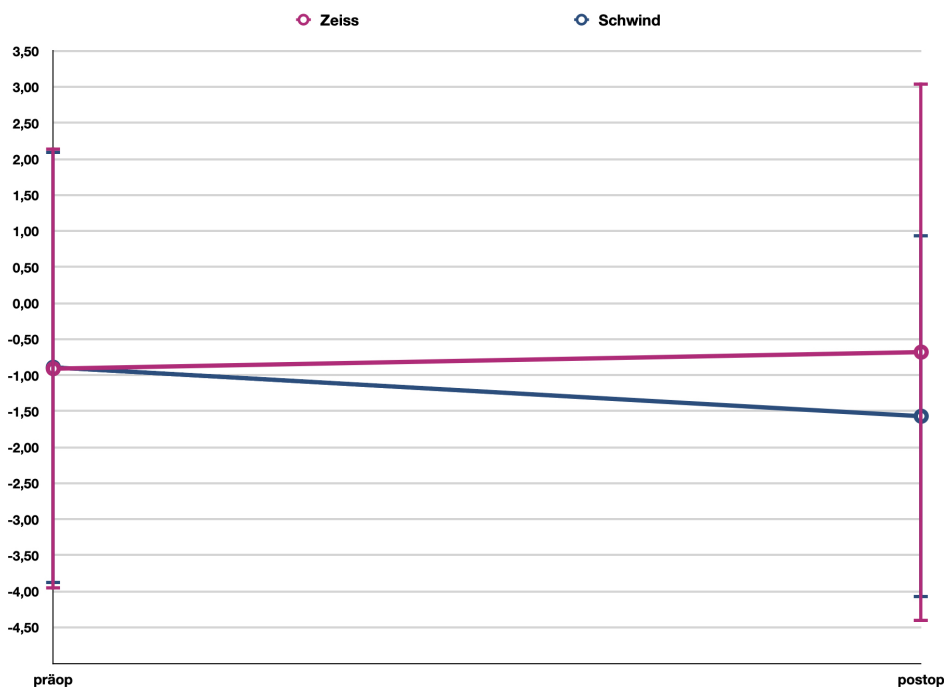


Abbildung 19: **Ergebnis: Entwicklung des sphärischen Äquivalents.**

Entwicklung des sphärischen Äquivalents (Sphäre + $1/2$ * Zylinder) beider Laser präoperativ und postoperativ. Angaben in Dioptrien (dpt).

Astigmatismus

Der Astigmatismus lässt sich im Rahmen der Refraktionsmessung ermitteln oder durch die Subtraktion des steilen (K2) und flachen Meridians (K1) mittels Pentacam-Messungen berechnen. Die Pentacam-Messergebnisse finden sich im Kapitel 4.4.

Präoperativ wurde der Astigmatismus innerhalb der Zeiss-Gruppe mit $1,58 \pm 1,31$ dpt gemessen. Posteropativ lag der Wert bei $1,04 \pm 0,80$ dpt.

Innerhalb der Schwind-Gruppe ergab sich ein Astigmatismus präoperativ von $1,38 \pm 0,86$ dpt, postoperativ wurde ein Wert von $1,76 \pm 1,11$ dpt erhoben.

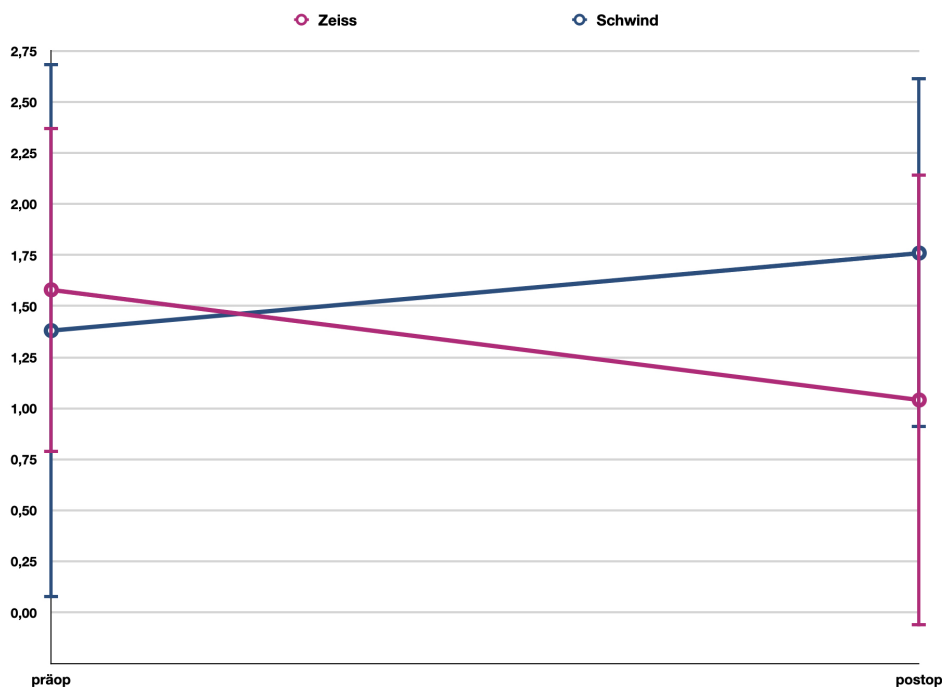


Abbildung 20: Astigmatismus-Entwicklung.

Entwicklung des Astigmatismus. Angaben in Dioptrien (dpt).

Tabelle 10: Ergebnis: Messwerte Subjektive Refraktion

Vergleich beider Laser-Modelle bzgl. subjektiver Refraktionswerte präoperativ sowie postoperativ. Angabe in Dioptrien (dpt). Dargestellt sind: n=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MED=Median, MIN=Kleinster Wert, MAX=Größter Wert.

Parameter	n	Zeiss				Schwind					Einheit
		MW ± SD	MED	MIN	MAX	n	MW ± SD	MED	MIN	MAX	
Präoperativ											
Sphäre	85	-0,10 ± 2,94	0,25	-7,50	7,50	33	-0,11 ± 2,46	0,25	-9,50	3,50	dpt
Zylinder	79	1,58 ± 1,31	1,25	-0,75	6,50	32	1,38 ± 0,86	1,25	0,25	3,50	dpt
Sphä. Äquiv.	79	-0,91 ± 3,01	-0,63	-8,75	6,88	32	-0,89 ± 2,53	-0,63	-10,63	2,50	dpt
Postoperativ											
Sphäre	28	-0,28 ± 2,91	0,75	-6,25	7,00	26	-0,65 ± 3,51	-0,38	-9,25	5,00	dpt
Zylinder	24	1,04 ± 0,80	0,86	0,25	3,00	25	1,76 ± 1,11	1,50	0,00	4,25	dpt
Sphä. Äquiv.	24	-0,68 ± 3,07	-0,25	-7,50	6,88	25	-1,57 ± 3,74	-0,88	-10,50	4,25	dpt

p-Werte im Follow-Up

Vergleich Präoperativ / Postoperativ		
Sphäre	< 0,501	< 0,422
Zylinder	< 0,042	< 0,217
Sphä. Äquiv.	< 0,870	< 0,380
Vergleich beider Laser-Systeme		
	Präoperativ	Postoperativ
Sphäre	< 0,976	< 0,835
Zylinder	< 0,857	< 0,014
Sphä. Äquiv.	< 0,909	< 0,406

4.4 Pentacam

Hornhautvorderfläche

Krümmungsradien Aus den Werten für horizontalen (Rh) und vertikalen (Rv) Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche wird durch die Pentacam der Mittelwert Rm berechnet, bei dem keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Präoperativ lag dieser Wert bei mit Zeiss behandelten Patienten bei $7,73 \pm 0,37\text{mm}$. Postoperativ lag der Wert bei $7,78 \pm 0,29\text{mm}$.

Unter der Behandlung mit dem Schwind-Laser lag der Wert präoperativ bei $7,71 \pm 0,30\text{mm}$ und postoperativ bei $7,67 \pm 0,25\text{mm}$.

Astigmatismus Zur Berechnung des Astigmatismus wird der steile Meridian der 3mm-Zone $K2$ (Ks) vom flachen Meridian der 3mm-Zone $K1$ (Kf) subtrahiert.

In der Zeiss-Gruppe lag der Astigmatismus demnach präoperativ bei $1,32 \pm 1,22$ dpt, bei der postoperativen Kontrolle bei $1,24 \pm 1,01$ dpt.

Der Mittelwert Km aus steilem und flachem Meridian lag präoperativ bei $43,63 \pm 1,91$ dpt, bei der ersten Nachuntersuchung bei $43,44 \pm 1,58$ dpt.

Die maximale Brechkraft der gesamten vorderen Oberfläche $Kmax$ zeigte sich präoperativ bei $46,02 \pm 2,54$ dpt, postoperativ bei $45,51 \pm 2,78$ dpt.

Bei der Behandlung mit Schwind ergaben sich folgende Werte für den Astigmatismus: prä-

operativ $1,55 \pm 1,25$ dpt sowie $1,63 \pm 0,78$ dpt postoperativ.

Der Mittelwert Km lag vor der Operation bei $43,82 \pm 1,74$ dpt, bei der Nachuntersuchung bei $44,04 \pm 1,47$ dpt.

$Kmax$ lag präoperativ bei $46,48 \pm 2,99$ dpt, postoperativ bei $46,11 \pm 2,09$ dpt.

Hornhaurückfläche

Im Rahmen der Operation wird die Hornhaurückfläche nicht verändert. Die Mittelwerte Rm der rückseitigen Krümmungsradien blieben im Beobachtungsverlauf unverändert.

Krümmungsradien In der Zeiss-Gruppe lag der Radius-Mittelwert vor der Operation bei $6,38 \pm 0,27$ mm, bei der Kontrolle bei $6,39 \pm 0,24$ mm.

Bei der Intervention mittels Schwind-Laser ergab sich präoperativ ein Radius-Mittelwert von $6,39 \pm 0,28$ mm, postoperativ wurde der Wert mit $6,30 \pm 0,27$ mm erhoben.

Astigmatismus Der Astigmatismus der Hornhaurückfläche zeigte im Verlauf in der Zeiss-Gruppe keine Veränderungen. Der Wert lag präoperativ bei $-0,31 \pm 0,23$ dpt, postoperativ bei $-0,34 \pm 0,26$ dpt.

In der Schwind-Gruppe ergab sich präoperativ ein Wert von $-0,37 \pm 0,23$ dpt, im Rahmen der Nachkontrolle von $-0,39 \pm 0,25$ dpt.

Pachymetrie

Im Rahmen der PTK wird die Hornhaut abgetragen, wodurch eine Veränderung in der Hornhautdicke zu erwarten ist. Um postoperativ keinen Astigmatismus zu provozieren oder einen vorhandenen Astigmatismus gleichzeitig zu korrigieren, ist eine gleichmäßige bzw. angepasste Abtragung anzustreben.

Zur Messung wurden die Pachymetrie-Parameter aus den Pentacam-Daten verwendet. Dabei wird die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, im Pupillenzentrum sowie am Apex gemessen.

Innerhalb der Zeiss-Gruppe ergaben sich folgende Daten: Die Hornhautdicke im Pupillenzentrum lag bei $570,84 \pm 42,86$ μm , postoperativ bei $547,79 \pm 37,30$ μm .

Für die Hornhautspitze ergab sich präoperativ ein Wert von $572,64 \pm 43,02$ μm , postoperativ

wurde ein Wert von $548,26 \pm 37,59 \mu\text{m}$ ermittelt.

Die dünnste Stelle hatte präoperativ eine Dicke von $562,51 \pm 47,16 \mu\text{m}$, postoperativ lag der Wert bei $540,57 \pm 43,08 \mu\text{m}$.

Innerhalb der Schwind-Gruppe konnten folgende Daten ermittelt werden: Im Pupillenzentrum ergab sich präoperativ eine Dicke von $575,16 \pm 36,17 \mu\text{m}$, im Rahmen der Nachkontrolle lagen die Werte durchschnittlich bei $550,94 \pm 33,87 \mu\text{m}$.

An der Hornhautspitze konnte vor der Operation eine Dicke von $577,46 \pm 36,57 \mu\text{m}$ gemessen werden. Postoperativ lag der Wert bei $551,57 \pm 32,68 \mu\text{m}$.

Für die dünnste Stelle ergab sich präoperativ eine Dicke von $564,66 \pm 33,69 \mu\text{m}$, postoperativ von $545,55 \pm 32,59 \mu\text{m}$.

Korneavolumen

Das Hornhautvolumen wurde in der Zeiss-Gruppe präoperativ mit $60,92 \pm 4,81 \text{ mm}^3$ gemessen. Postoperativ ergab sich ein Volumen von $59,59 \pm 4,21 \text{ mm}^3$.

In der Schwind-Vergleichsgruppe lag das Hornhautvolumen bei $61,50 \pm 3,51 \text{ mm}^3$ präoperativ. Postoperativ ergab sich ein Volumen von $60,50 \pm 4,21 \text{ mm}^3$.

Index of Surface Variance

Der Index of Surface Variance (ISV) beträgt innerhalb der Zeiss-Gruppe präoperativ $24,92 \pm 18,09$, bei der Nachkontrolle $22,12 \pm 14,91$.

In der Schwindgruppe lag der präoperative Wert bei $26,96 \pm 8,35$, postoperativ bei $24,23 \pm 12,90$.

Tabelle 11: **Ergebnis: Pentacam-Messwerte.**

Vergleich beider Laser-Modelle bzgl. der Pentacam-Messungen präoperativ sowie postoperativ. Dargestellt sind: n=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MED=Median, MIN=Kleinster Wert, MAX=Größter Wert.

Parameter	Zeiss					Schwind					Einheit
	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX	
Präoperativ											
Horizontaler Radius Vorderfläche	86	7,83 \pm 0,36	7,84	6,58	9,23	50	7,82 \pm 0,33	7,82	7,22	8,44	mm
Vert. Radius Vorderfläche	86	7,67 \pm 0,37	7,70	6,36	9,44	50	7,55 \pm 0,26	7,55	6,93	8,08	mm
Mittlerer Radius Vorderfläche	86	7,73 \pm 0,37	7,76	6,23	8,72	50	7,71 \pm 0,30	7,73	6,89	8,55	mm
Mittlerer Radius Rückfläche	86	6,38 \pm 0,27	6,35	5,62	7,32	50	6,39 \pm 0,28	6,41	5,75	7,16	mm
Astigmatismus Vorderfläche	86	1,32 \pm 1,22	1,00	-0,60	6,50	50	1,55 \pm 1,25	1,20	-1,20	4,80	dpt
Astigmatismus Rückfläche	86	-0,31 \pm 0,23	-0,30	-1,10	0,60	50	-0,37 \pm 0,23	-0,30	-1,20	0,40	dpt
Cornea-Volumen	86	60,92 \pm 4,81	61,35	46,40	70,80	50	61,50 \pm 3,51	62,30	51,80	67,50	mm ³
KMAX	66	46,02 \pm 2,54	45,85	41,10	56,50	50	46,48 \pm 2,99	45,75	40,50	59,10	-
ISV	86	24,92 \pm 18,09	20,00	9,00	122,00	50	26,96 \pm 12,90	24,00	10,00	80,00	-
Pachy Zentrum	86	570,84 \pm 42,86	575,00	467,00	668,00	50	575,16 \pm 36,17	579,00	499,00	648,00	μ m
Pachy Apex	86	572,64 \pm 43,02	576,50	471,00	668,00	50	577,46 \pm 36,57	582,50	502,00	650,00	μ m
Dünnste Stelle	86	562,51 \pm 47,16	569,00	408,00	662,00	50	564,66 \pm 33,69	569,50	491,00	621,00	μ m
Postoperativ											
Horizontaler Radius Vorderfläche	77	7,88 \pm 0,31	7,91	7,22	8,62	47	7,79 \pm 0,28	7,81	7,04	8,59	mm
Vert. Radius Vorderfläche	77	7,68 \pm 0,30	7,68	7,07	8,52	47	7,55 \pm 0,26	7,55	6,93	8,08	mm
Mittlerer Radius Vorderfläche	77	7,78 \pm 0,29	7,80	71,7	8,51	47	7,67 \pm 0,25	7,70	7,07	8,34	mm

Mittlerer Radius Rückfläche	77	6,39 ± 0,24	6,37	5,98	6,98	47	6,30 ± 0,27	6,35	5,66	7,00	mm
Astigmatismus Vorderfläche	77	1,24 ± 1,01	1,00	-1,10	5,90	47	1,63 ± 0,78	1,50	0,10	3,50	dpt
Astigmatismus Rückfläche	77	-0,34 ± 0,26	-0,30	-1,10	0,40	47	-0,39 ± 0,25	-0,40	-0,80	0,60	dpt
Cornea-Volumen	78	59,59 ± 4,21	59,25	49,90	69,00	47	60,50 ± 4,21	59,80	52,80	75,10	mm ³
KMAX	71	45,51 ± 2,78	45,00	40,90	63,60	47	46,11 ± 2,09	45,70	42,00	50,90	-
ISV	77	22,12 ± 14,91	18,00	7,00	131,00	47	24,23 ± 8,35	23,00	12,00	48,00	-
Pachy Zentrum	78	547,79 ± 37,30	548,50	475,00	638,00	47	550,94 ± 33,87	554,00	461,00	654,00	μm
Pachy Apex	78	548,26 ± 37,59	547,50	443,00	638,00	47	551,57 ± 32,68	555,00	460,00	642,00	μm
Dünkste Stelle	78	540,57 ± 43,08	542,00	385,00	619,00	47	545,55 ± 32,59	550,00	460,00	640,00	μm

p-Werte im Follow-Up

Vergleich Präoperativ / Postoperativ

Horiz. Radius Vorderfläche	< 0,355	< 0,644
Vert. Radius Vorderfläche	< 0,851	< 0,272
Mitl. Radius Vorderfläche	< 0,634	< 0,444
Mitl. Radius Rückfläche	< 0,821	< 0,084
Astigmatismus Vorderfläche	< 0,897	< 0,241
Astigmatismus Rückfläche	< 0,275	< 0,074
Cornea Volumen	< 0,036	< 0,035
KMAX	< 0,157	< 0,660
ISV	< 0,166	< 0,378
Pachy Zentrum	< 0,001	< 0,001
Pachy Apex	< 0,001	< 0,001
Dünkste Stelle	< 0,001	< 0,005

Vergleich beider Laser-Systeme

	Präoperativ	Postoperativ
Horiz. Radius Vorderfläche	< 0,939	< 0,217
Vert. Radius Vorderfläche	< 0,262	< 0,042
Mitl. Radius Vorderfläche	< 0,670	< 0,070
Mitl. Radius Rückfläche	< 0,538	< 0,139
Astigmatismus Vorderfläche	< 0,149	< 0,001
Astigmatismus Rückfläche	< 0,798	< 0,083
Cornea Volumen	< 0,536	< 0,409
KMAX	< 0,448	< 0,073
ISV	< 0,042	< 0,011

Pachy Zentrum	< 0,591	< 0,514
Pachy Apex	< 0,548	< 0,455
Dünnste Stelle	< 0,880	< 0,499

4.5 TMS-5

Surface Asymmetrie Index

Der Surface Asymmetrie Index (SAI) lag in der Zeiss-Gruppe präoperativ bei $1,46 \pm 1,41$, postoperativ bei $0,89 \pm 1,15$. Für die Schwind-Gruppe ergaben sich bei jedoch geringer Datenlage präoperativ Werte von $1,22 \pm 1,13$, postoperativ von $0,58 \pm 0,06$.

Surface Regularity Index

Der Surface Regularity Index (SRI) lag in der Zeiss-Gruppe präoperativ bei $1,17 \pm 0,77$, postoperativ bei $0,58 \pm 0,60$. Für die Schwind-Gruppe ergaben sich bei geringer Datenlage präoperativ Werte von $0,79 \pm 0,73$, postoperativ von $0,62 \pm 0,21$.

Tabelle 12: **Ergebnis: TMS-5-Messwerte.**

Vergleich beider Laser-Modelle bzgl. der TMS-5-Messungen präoperativ sowie postoperativ. Dargestellt sind: n=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MED=Median, MIN=Kleinster Wert, MAX=Größter Wert.

Parameter	n	Zeiss					Schwind					Einheit
		MW \pm SD	MED	MIN	MAX	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX		
Präoperativ												
SAI	51	$1,46 \pm 1,41$	1,07	0,18	8,75	6	$1,22 \pm 1,13$	0,73	0,35	3,35	-	
SRI	50	$1,17 \pm 0,77$	0,96	0,07	3,64	6	$0,79 \pm 0,73$	0,56	0,10	2,10	-	
Postoperativ												
SAI	44	$0,89 \pm 1,15$	0,53	0,16	7,45	2	$0,58 \pm 0,06$	0,58	0,54	0,62	-	
SRI	43	$0,58 \pm 0,60$	0,33	0,02	2,14	2	$0,62 \pm 0,21$	0,62	0,47	0,77	-	

p-Werte im Follow-Up

Vergleich Präoperativ / Postoperativ		
SAI	< 0,001	< 0,429
SRI	< 0,001	< 1,000

Vergleich beider Laser-Systeme		
	Präoperativ	Postoperativ
SAI	< 0,732	< 0,852
SRI	< 0,195	< 0,549

4.6 Endothelzellcount

Hornhautdicke

In der Zeiss-Gruppe lag die mittlere Hornhautdicke präoperativ bei $554 \pm 42 \mu\text{m}$, postoperativ bei $531 \pm 38 \mu\text{m}$. Bei Operationen mittels Schwind-System ergab sich präoperativ eine Dicke von $554 \pm 34 \mu\text{m}$, postoperativ von $525 \pm 34 \mu\text{m}$.

Zelldichte

Die Zelldichte wurde präoperativ in der Zeiss-Gruppe mit 2471 ± 349 Zellen/ mm^2 bestimmt. Postoperativ ergab sich eine Dichte von 2434 ± 421 Zellen/ mm^2 . Für die Schwind-Gruppe ergab sich präoperativ eine Zelldichte von 2355 ± 557 Zellen/ mm^2 , postoperativ von 2447 ± 312 Zellen/ mm^2 .

Tabelle 13: **Ergebnis: Endothelzell-Messwerte.**

Vergleich beider Laser-Modelle bzgl. der Endothelzell-Messwerte präoperativ sowie postoperativ. Dargestellt sind: n=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MED=Median, MIN=Kleinster Wert, MAX=Größter Wert, Z=Zellen.

Parameter	Zeiss					Schwind					Einheit
	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX	n	MW \pm SD	MED	MIN	MAX	
Präoperativ											
Hornhautdicke	54	554 ± 42	560	457	621	20	554 ± 34	548	500	619	μm
Endothelzelldichte	58	2471 ± 349	2517	1477	3207	24	2355 ± 557	2460	209	2912	Z/ mm^2
Postoperativ											
Hornhautdicke	58	531 ± 38	531	446	599	35	525 ± 34	532	440	589	μm
Endothelzelldichte	65	2434 ± 421	2443	922	3169	38	2447 ± 312	2496	1684	3019	Z/ mm^2

p-Werte im Follow-Up

Vergleich Präoperativ / Postoperativ		
Hornhautdicke	< 0,001	< 0,016
Endothelzelldicke	< 0,586	< 0,902
Vergleich beider Laser-Systeme		
	präoperativ	1. Kontrolle
Hornhautdicke	< 0,575	< 0,643
Endothelzelldicke	< 0,733	< 0,943

5 Diskussion

Die PTK ist ein etabliertes und seit drei Jahrzehnten vielfach eingesetztes Verfahren zur Behandlung von epithelialen Hornhautdystrophien wie der MDF. Zum Einsatz kommen hierzu 193 nm-Lasersysteme, mittels derer die Hornhautoberfläche abgetragen und geglättet wird. Das Ziel ist eine verbesserte Adhäsion des Epithels mit Reduktion von Komplikationen wie RCE bei im besten Fall verbessertem Visus und gleichbleibender Refraktion und gleichbleibendem Astigmatismus.

Im Rahmen des technischen Fortschrittes haben sich besagte Systeme ebenfalls weiterentwickelt: Während die Pulsrate bei früheren Lasern noch bei 50 Hz oder 250 Hz lag, können heutige Geräte mit Pulsraten von 750 Hz oder höher aufwarten. Ob diese und andere Verbesserungen auch zu einem besseren Outcome für Behandelte führt, soll ein Vergleich der präoperativen und postoperativen Werte von Visus, Refraktion und Astigmatismus in dieser Arbeit zeigen.

Hierzu werden zwei bekannte und vielerorts im Einsatz befindliche 193nm-Lasersysteme der Firmen *Zeiss Meditec* und *Schwind*, die unter anderem zur Durchführung der PTK im Rahmen einer EBMD verwendet werden, gegenübergestellt.

5.1 Geschlechterverteilung

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Laser-Gruppen. Die Häufigkeit der Erkrankung ist bei Frauen und Männern gleich: Insgesamt waren 54,10% der 268 Patienten weiblich, 45,90% männlich. Die homogene Verteilung der Erkrankung wurde bereits von Werblin et. al. sowie Suri et. al. beschrieben [53, 64]. Auf die einzelnen Lasersysteme bezogen ist die Verteilung ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Die zudem diskutierte genetische Disposition durch Veränderungen im $TGF\beta I$ -Gen, welches auf Chromosom 5 kodiert ist, unterstützt dieses Ergebnis, da die Kodierungsstelle geschlechtsunspezifisch ist [5, 38].

Es bestätigt sich, dass das Auftreten der MDF sowohl Frauen als auch Männer gleichermaßen betrifft.

5.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung unterscheidet sich in beiden Laserkollektiven statistisch nicht signifikant ($p < 0,371$). Das durchschnittliche Alter in der Zeiss-Gruppe lag bei $54,98 \pm 13,1$ Jahren (Min: 21 Jahre, Max: 88 Jahre), in der Schwind-Gruppe bei $53,57 \pm 13,35$ Jahren (Min: 23 Jahre, Max: 86 Jahre). 72,35% der Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Zeiss-Gruppe zwischen 41 und 70 Jahre, in der Schwind-Gruppe entfielen auf diese Altersspanne 67,34%.

Im Mittel erfolgte die PTK nach dem 50. Lebensjahr, was sich mit Literaturangaben für den Zeitpunkt des Auftretens der MDF in Einklang bringen lässt. Suri et. al sprach 2013 von einem ähnlichen mittleren Alter von $46,5 \pm 14,6$ Jahren beim Auftreten von rezidivierenden Erosiones corneae, wobei in jener Studie 52,9% dieser Erosionen auf das Vorliegen einer MDF zurückzuführen waren [53, 64].

Das in unserer Studie höher liegende Durchschnittsalter ist dem erst mit der 1. Operation beginnenden Beobachtungszeitraum geschuldet. Dieses liegt aufgrund der vor der PTK versuchten - meist über Jahre erfolgenden - konventionellen Therapiemöglichkeiten etwas später. Der große Anteil der Patienten in der Altersgruppe 41-70 Jahre unterstreicht diesen Sachverhalt, zeigt jedoch auch, dass die Erstdiagnose der Erkrankung auch in jüngeren Jahren erfolgen kann.

Im Rahmen der Studie lässt sich bestätigen, dass das durchschnittliche Alter für die Erstdiagnose bei symptomatischer MDF um das 50. Lebensjahr oder gar früher liegt, die Notwendigkeit einer operativen Versorgung jedoch erst einige Jahre später gegeben ist, wenn Therapieversuche mit Lokaltherapeutika oder Kontaktlinsen nicht zum Erfolg führten.

5.3 Entwicklung von Visus, Refraktion & Astigmatismus

Visus

Im Rahmen des best-korrigierten Visus konnten präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden ($p < 0,513$). Postoperativ zeigten sowohl mittels Zeiss-Laser als auch durch Schwind-Laser operierte Patienten eine signifikant bessere Sehschärfe als vor der Intervention (Zeiss: $p < 0,001$, Schwind: $p < 0,004$). Patienten, die einer PTK mittels Schwind-Laser zugeführt wurden, zeigten postoperativ zwar besagten signifikanten Anstieg des subjektiven Visus, dieser fiel aber im Vergleich zu Zeiss-Patienten etwas geringer aus. Hieraus resultierte daher im postoperativen Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen den Lasersystemen bezüglich des subjektiven Visus ($p < 0,017$).

Pogorelov et al. postulierte 2006 eine Verbesserung der BCVA in allen mittels PTK behandelten MDF-Patienten von im Mittel $0,7 \pm 0,26$ auf $0,9 \pm 0,16$. Pogorelov erhob seine Daten an Patienten, die zum damaligen Zeitpunkt mittels Zeiss MEL 60/70 operiert wurden [41]. Auch Stasi et. al. bezeichneten in seinen Ausführungen die PTK als eine Behandlungsmodalität, mittels derer eine schnelle Visusverbesserung erreicht werden kann [52].

In unserer Untersuchung konnte ebenfalls eine Verbesserung der BCVA im Langzeit-Verlauf gezeigt werden: bei Zeiss-Patienten stieg diese von durchschnittlich 0,59 auf 0,81 (0,28 logMAR auf 0,12 logMAR) an, bei Schwind-Patienten von durchschnittlich 0,58 auf 0,70 (0,29 logMAR auf 0,20 logMAR).

Zeiss und Schwind unterscheiden sich insbesondere im Bezug auf die Pulsrate sowie der Art der Laserführung (meanderförmig oder punktuell). In der durch Pogorelov et al. 2006 durchgeführten Studie erfolgte die Laserbehandlung ebenfalls mit einem System aus dem Hause Zeiss und es wurde von einer ähnlich guten Verbesserung des bestkorrigierten Visus berichtet, wie auch in unseren Daten bei Verwendung des Zeiss-Systems nachzuweisen war.

Ob die Pulsrate oder die unterschiedliche Art der Laserpuls-Applikation ausschlaggebend für das - absolut betrachtet - geringfügig bessere Outcome bei Zeiss-Patienten sind, kann in dieser Studie nicht geklärt werden. Eine zukünftige Vergleichsstudie bezüglich beider Laser

bei gleicher Pulsrate wäre daher sinnvoll zur Ermittlung des Bias bzw. der Ursache für den Unterschied. Eine Aussage hierzu kann mit der Datenlage der hier vorliegenden Studie nicht getroffen werden.

Es ist an dieser Stelle nochmals hervorzuheben, dass trotz der signifikanten Unterscheidung beider Lasersysteme im Rahmen der postoperativen Werte und der etwas stärkeren Verbesserung des subjektiven Visus bei Zeiss-Patienten letztendlich jedoch bei beiden Systemen ein Anstieg der Sehschärfe im Verlauf zu verzeichnen war. Unsere Daten unterstreichen daher die Effektivität der PTK in der Behandlung einer MDF im Bezug auf eine schnell zu erreichende Visus-Verbesserung - auch unabhängig vom verwendeten Lasersystem.

Refraktion & Astigmatismus

Im Rahmen der MDF kommt es zu epithelialen Einschlüssen durch eine nicht ausreichend haftende Basalmembran. Aus dieser Abhebung können Veränderungen in der Refraktion oder auch ein irregulärer Astigmatismus resultieren, die ebenfalls zu einer Visusreduktion und zudem zu einer Sicca-Symptomatik mit weiteren Komplikationen führen können [41, 60]. Durch die Behandlung mittels PTK wird die Hornhaut nach manuellem Scraping geglättet und somit ein möglicherweise vorliegender Astigmatismus reduziert, wie auch durch Viestenz et. al. beschrieben [61].

Während eine Rückführung des Astigmatismus für den Patienten zunächst günstig erscheint, birgt die Laser-Applikation jedoch auch die Gefahr einen signifikanten Astigmatismus oder generell Refraktionsänderungen - begünstigt durch den großen Anteil der Hornhaut an der Gesamtbrechkraft - überhaupt erst zu schaffen, worauf Geerling et. al 2006 hinwiesen.

Arfaj et. al. und auch Pogorelov et. al. berichteten 2011 bzw. 2006 insbesondere beim Vorliegen einer MDF-Erkrankung über eine postoperativ bestehende Hyperopie (Hyperopic Shift).

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bzgl. der sphärischen Äquivalente - weder präoperativ ($p < 0,909$) noch postoperativ ($p < 0,406$) verzeichnet werden. Innerhalb der Lasersysteme waren ebenfalls keine signifikanten Verbes-

serungen oder Verschlechterungen im postoperativen Verlauf nachzuweisen (Zeiss: $p < 0,870$; Schwind: $p < 0,380$).

Auch die Entwicklungen der sphärischen Werte sind im prä- und postoperativen Vergleich nicht signifikant, weshalb ein wie von Pogorelov. et. al. beschriebener Hyperopic Shift in der vorliegenden Studie nicht nachzuweisen war.

Im Rahmen der PTK kommt es somit nach unserer Datenlage zu keinen ausschlaggebenden Veränderungen im Bereich der Refraktion.

Bei Betrachtung des Astigmatismus ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Lasern bei präoperativen Messungen ($p < 0,857$). Im postoperativen Verlauf zeigt sich in der Zeiss-Gruppe eine signifikante ($p < 0,042$) Abnahme von $1,58 \pm 1,31$ dpt auf $1,04 \pm 0,80$ dpt, während sich bei mittels Schwind-Laser behandelten Patienten der Astigmatismus nicht signifikant verändert ($p < 0,217$). Insgesamt führt dies postoperativ zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Lasersystemen mit einem Vorteil für Zeiss-Patienten ($p < 0,014$).

Die Anwendung beider Laser führt somit im Beobachtungszeitraum weder zu einer Verschlechterung eines vorhandenen, noch zu einem durch die PTK verursachten Astigmatismus, was sich auch mit Aussagen von Pogorelov et al. aus 2006 deckt. Auch sie berichteten von konstanten Astigmatismus-Werten im postoperativen Verlauf.

Zusammenfassend können in Bezug auf die Entwicklung der Refraktion keine signifikanten Unterschiede zum präoperativen Befund nachgewiesen werden. Im Rahmen des Remodelings der Hornhaut sind Schwankungen nicht ungewöhnlich und können sich über einen längeren Zeitraum hinziehen. Die Zeitspanne bis zum Epithelschluss beträgt laut Literatur nur wenige Tage: Nassaralla et. al. sprach von $4,61 \pm 1,13$ Tagen, Pogorelov et. al. von durchschnittlich $3,5 \pm 0,6$ Tagen. Ob das gesamte Remodeling in unserem maximalen Beobachtungszeitraum bereits als abgeschlossen angesehen werden kann oder noch Änderungen in Refraktion bzw. Astigmatismus in den Folgemonaten zu erwarten sind, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

5.4 Veränderungen der Hornhauttomographie

Das Ziel der PTK ist eine Verbesserung der Adhäsion des Epithels sowie die Glättung der Hornhautoberfläche nach manuellem Debridement ohne hierbei Unregelmäßigkeiten der Hornhaut herbeizuführen oder bestehende Varianzen zu verstärken.

Zur Verifizierung wurde mittels Pentacam die generelle Hornhautdicke gemessen, die präoperativ bei Zeiss-Patienten im Mittel bei $571 \pm 43 \mu\text{m}$, bei Schwind-Patienten bei $575 \pm 36 \mu\text{m}$ über dem Pupillenzentrum lag. Die dickste Stelle betrug mit $573 \pm 43 \mu\text{m}$ (Zeiss) und $577 \pm 37 \mu\text{m}$ (Schwind) nur geringfügig mehr. Bei einer durchschnittlichen Hornhautdicke von $533 \pm 53 \mu\text{m}$ [65] zeigt sich somit eine leichte Verdickung in unseren Patientengruppen, die aber im Hinblick auf den Pathomechanismus auch zu erwarten ist.

Im postoperativen Verlauf zeigte sich erwartungsgemäß in beiden Patientengruppen eine hoch signifikante Reduktion der Hornhautdicke (Zeiss $p < 0,001$; Schwind: $p < 0,001$). Im Rahmen der Reepithelisierung ist zwar auch von einer Dickenzunahme im Verlauf auszugehen, diese sollte aber nicht auf das Ausgangsniveau zurückreichen. Aufgrund des nur ganzheitlich betrachteten postoperativen Status kann in der vorliegenden Studie daher keine Aussage über die weitere Entwicklung gemacht werden.

Untermauernd für die Reduktion der Hornhautdicke zeigt sich ein gleichgelagerter Verlauf auch bei Betrachtung des Hornhautvolumens: Auch hier kommt es zu einer signifikanten Reduktion postoperativ (Zeiss: $p < 0,036$; Schwind: $p < 0,035$).

Auch die Pentacam bietet eine Auswertung des Astigmatismus im Bezug auf die Hornhautvorderfläche. Hierbei zeigte sich postoperativ ein hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Lasersystemen ($p < 0,001$) und unterstützt damit die ebenfalls signifikante Änderung im Rahmen des Astigmatismus bei Bestimmung der subjektiven Refraktion.

Ein weiterer Parameter der Pentacam-Messergebnisse stellt der ISV dar, welcher die Abweichungen einzelner Hornhautradien um den Mittelwert beschreibt. Werte >37 gelten als verdächtig, >41 als pathologisch und geben Hinweise auf das Vorliegen eines Keratokonus

oder auch Astigmatismus. In keiner der beiden Patienten-Gruppen weist der ISV auf einen solchen Sachverhalt hin: sowohl präoperativ als auch im Verlauf gibt es keine Anzeichen für das Vorliegen signifikanter Hornhautirregularitäten, was für eine gleichmäßige Abtragung durch beide Lasersysteme spricht (Zeiss: $p < 0,166$, Schwind: $p < 0,378$).

Neben Messungen mittels Pentacam sowie Endothelzellcount erfolgten zudem Messungen mittels Tomey TMS-5. Hierbei interessierten uns insbesondere der SAI sowie der SRI. Beide Werte zeigen sich erhöht bei Irregularitäten der Hornhaut - bspw. bei vorliegendem Astigmatismus. Bei einer gesunden Hornhaut gelten Werte $<0,5$ für den SAI und $<1,97$ für den SRI als unauffällig bzw. nicht pathologisch [36] - höhere Werte können auf diese Ungleichmäßigkeiten hinweisen.

In der vorliegenden Studie ergeben sich präoperativ lediglich für den SAI pathologische Werte für beide Lasergruppen, was für Irregularitäten im gesamten Hornhaut-Bereich spricht und auch im Rahmen einer MDF zu erwarten ist. Die SRI-Werte zeigen sich nicht pathologisch. Signifikante Unterschiede liegen zwischen beiden Lasersystemen nicht vor.

Aufgrund der geringen Datenlage bzgl. dieser Werte bei Schwind-Patienten können wir nur auf die Entwicklung bei Zeiss-Patienten verweisen: hierbei zeigt sich postoperativ eine signifikante Reduktion der SAI-Mittelwerte auf $0,89 \pm 1,15$, welche zwar weiterhin als pathologisch anzusehen sind, im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation von $1,46 \pm 1,42$ aber deutlich niedriger liegen. Trotz der geringen Datenlage bei Patienten, die mittels Schwind-Laser operiert wurden, zeigt sich jedoch auch hierbei eine ähnliche und gleichgerichtete Entwicklung (präoperativ von $1,22 \pm 1,12$ zu postoperativ $0,58 \pm 0,06$).

Der SRI stellt ein Maß für zentrale Schwankungen der Hornhaut-Brechkraft dar. Durch die Abtragung und damit Beseitigung der durch die MDF bedingten Irregularitäten ist dieser Wert in unseren Messungen signifikant rückläufig ($p < 0,001$). Auch hierbei zeigen sich trotz geringer Datenlage bei Schwind-Patienten gleichgerichtete Veränderungen.

Sowohl SAI als auch SRI verdeutlichen damit zusätzlich den Glättungseffekt der Hornhautirregularitäten durch die Behandlung.

Die Behandlung mittels Laser führt somit zu einer deutlichen Verbesserung des Oberflächenprofils. Bestehende Irregularitäten können verbessert oder gar beseitigt werden. Durch die Therapie kommt es in unserer Studie nicht zur Ausbildung bzw. zu einer Verschlechterung eines Astigmatismus.

5.5 Hornhautdicke und Endothel

Bezüglich der Hornhautdicke konnten zu den Pentacam-Messungen gleichgerichtete Veränderungen auch im Rahmen der Wertermittlungen mittels Endothelzellcount erhoben werden: postoperativ zeigt sich hierbei ein signifikanter Abfall der Hornhautdicke bei beiden Lasersystemen (Zeiss: $p < 0,001$; Schwind: $p < 0,016$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Lasersystemen können zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.

Die Therapie der MDF spielt sich lediglich im Bereich des Epithels ab. Veränderungen auf der Hornhautrückfläche, also im Bereich des Endothels sind daher nicht zu erwarten. Um Veränderungen in diesem Bereich zu detektieren, wurden in unserer Studie Werte bezüglich der Endothelzelldichte ermittelt. Diesbezüglich liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Laser-Systemen präoperativ vor ($p < 0,733$). Auch im postoperativen Verlauf kommt es zu keinen signifikanten Abnahmen der Zelldichte - weder im Vergleich zu präoperativen Messungen, noch bei direkter Gegenüberstellung beider Laser-Systeme.

Es kann somit kein Einfluss der PTK auf die Endothelzelldichte nachgewiesen werden. Die PTK kann daher in der Behandlung der MDF als Verfahren auch dann angewendet werden, wenn die Endothelzelldichte bzw. Zellzahl bereits präoperativ niedriger als normal ist - bspw. bei gleichzeitig vorliegender Fuchs'scher Hornhautdystrophie.

5.6 Schlussfolgerungen

Patienten mit einer MDF sind insbesondere durch eine Minderung des Visus und durch das Vorliegen von rezidivierenden Erosiones corneae im Alltag eingeschränkt, weshalb die Verbesserung der Sehstärke sowie eine lange Rezidiv-Freiheit und die Reduktion von Symptomen als Behandlungsziele im Vordergrund stehen.

Die PTK führt in unseren Untersuchungen weder bei Behandlung mittels Zeiss-Laser, noch bei Verwendung des Schwind-Systems zu signifikanten Veränderungen in den Refraktionswerten und auch nicht zur Ausbildung bzw. Verschlechterung eines Astigmatismus.

Die bestkorrigierte Sehschärfe war sowohl in der Schwind- als auch in der Zeiss-Gruppe postoperativ gesteigert.

In Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie kann die Phototherapeutische Keratektomie im Einklang mit bisheriger Literatur - unabhängig von den hier untersuchten Lasersystemen - als eine effektive Behandlungsmethode bei Patienten mit Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie angesehen und empfohlen werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Amitai-Lange A, Berkowitz E, Altshuler A, Dbayat N, Nasser W, Suss-Toby E, Tiosano B, Shalom-Feuerstein R: A Method for Lineage Tracing of Corneal Cells Using Multi-color Fluorescent Reporter Mice. *J Vis Exp* 2015; 106:e53370.
- [2] Arbelaez MC, Vidal C, Arba-Mosquera S: Excimer laser correction of moderate to high astigmatism with a non-wavefront-guided aberration-free ablation profile: Six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1789–1798.
- [3] Arfaj KA, Jain V, Hantera M, El-Deeb MW, Rushod AA, Nair AG, Pineda R: Phototherapeutic keratectomy outcomes in superficial corneal opacities. *Ophthalmol Eye Dis* 2011; 3:1–6.
- [4] Bohac M, Biscevic A, Koncarevic M, Anticic M, Gabric N, Patel S: Comparison of Wavefront Allegretto Eye-Q and Schwind Amaris 750S excimer laser in treatment of high astigmatism. *Graef Arch Clin Exp* 2014; 252:1679–1686.
- [5] Boutboul S, Black GCM, Moore JE, Sinton J, Menasche M, Munier FL, Laroche L, Abitbol M, Schorderet DF: A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3. *Hum Mutat* 2006; 27:553–557.
- [6] Bron AJ, Brown NA: Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971; 91:XII+.
- [7] Campos M, Nielsen S, Szerenyi K, Garbus JJ, McDonnell PJ: Clinical follow-up of phototherapeutic keratectomy for treatment of corneal opacities. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:433–440.
- [8] Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE, Mack RJ, Durrie DS, Hassanein KM, Graham CE: Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane. *Ophthalmology* 1999; 106:971–976.
- [9] Chow AMM, Yiu EPF, Hui MK, Ho CK: Shallow ablations in phototherapeutic keratectomy: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2133–2136.

- [10] Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, Marshall D: Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964; 62:213–225.
- [11] Cogan DG, Kuwabara T, Donaldson DD, Collins E: Microcystic dystrophy of the cornea. A partial explanation for its pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1974; 92:470–474.
- [12] Das S, Langenbucher A, Seitz B: Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. *Cornea* 2005; 24:283–287.
- [13] Das S, Seitz B: Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol* 2008; 53:3–15.
- [14] Davanger M, Evensen A: Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971; 229:560–561.
- [15] Dedes W, Faes L, Schipper I, Bachmann LM, Thiel MA: Phototherapeutic keratectomy (PTK) for treatment of recurrent corneal erosion: Correlation between etiology and prognosis - prospective longitudinal study. *Graef Arch Clin Exp* 2015; 253:1745–1749.
- [16] DelMonte DW, Kim T: Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:588–598.
- [17] Di Girolamo N: Moving epithelia: Tracking the fate of mammalian limbal epithelial stem cells. *Prog Retin Eye Res* 2015; 48:203–225.
- [18] Fagerholm P: Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:19–32.
- [19] Gatzioufas Z, Hager T, El-Husseiny M, Kozeis N, Seitz B: Salzmann'sche nodulare Degeneration 20 Jahre nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus. *Ophthalmologie* 2011; 108:963–965.
- [20] Geerling G, Sekundo W: Phototherapeutische Keratektomie (PTK). Unerwünschte Wirkungen, Komplikationen und Vermeidungsstrategien. *Ophthalmologie* 2006; 103:576–582.
- [21] Germundsson J, Fagerholm P, Lagali N: Clinical outcome and recurrence of epithelial basement membrane dystrophy after phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology* 2011; 118:515–522.

- [22] Goerlitz-Jessen MF, Gupta PK, Kim T: Impact of epithelial basement membrane dystrophy and Salzmann nodular degeneration on biometry measurements. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45:1119–1123.
- [23] Guerry D: Observations on Cogan’s microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol* 1966; 62:65–73.
- [24] Hart RW, Farrell RA: Light scattering in the cornea. *J Opt Soc Am* 1969; 59:766–774.
- [25] Itty S, Hamilton SS, Baratz KH, Diehl NN, Maguire LJ: Outcomes of epithelial debridement for anterior basement membrane dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:217–221.
- [26] Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K: In vivo laser confocal microscopy findings in patients with map-dot-fingerprint (epithelial basement membrane) dystrophy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1187–1190.
- [27] Kuo YC, Lee YC: A Care-compliant article: optical coherence tomography for epithelial basement membrane dystrophy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e15032.
- [28] Labbe A, Nicola RD, Dupas B, Auclin F, Baudouin C: Epithelial basement membrane dystrophy: evaluation with the HRT II Rostock Cornea Module. *Ophthalmology* 2006; 113:1301–1308.
- [29] Lagali N, Germundsson J, Fagerholm P: The role of Bowman’s layer in corneal regeneration after phototherapeutic keratectomy: a prospective study using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:4192–4198.
- [30] Laibson PR: Microcystic corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976; 74:488–531.
- [31] Laibson PR: Recurrent corneal erosions and epithelial basement membrane dystrophy. *Eye Contact Lens* 2010; 36:315–317.
- [32] Lee WS, Lam CK, Manche EE: Phototherapeutic keratectomy for epithelial basement membrane dystrophy. *Clin Ophthalmol* 2017; 11:15–22.
- [33] Ljubimov AV, Saghizadeh M: Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49:17–45.

- [34] Maurice DM: The structure and transparency of the cornea: s. *J Physiol* 1957; 136:263–286.
- [35] Meek KM, Knupp C: Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49:1–16.
- [36] Müßig L, Zemova E, Pattmöller J, Seitz B, Eppig T, Szentmáry N, Langenbacher A: Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014; 231:1215–1223.
- [37] Nassaralla BRdA, Nassaralla JJ: Ten-year results of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosions. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75:33–37.
- [38] Paliwal P, Sharma A, Tandon R, Sharma N, Titiyal JS, Sen S, Kaur P, Dube D, Vajpayee RB: TGFBI mutation screening and genotype-phenotype correlation in north Indian patients with corneal dystrophies. *Mol Vis* 2010; 16:1429–1438.
- [39] Payant JA, Eggenberger LR, Wood TO: Electron microscopic findings in corneal epithelial basement membrane degeneration. *Cornea* 1991; 10:390–394.
- [40] Pekel G, Yağcı R, Acer S, Ongun GT, Çetin EN, Simavlı H: Comparison of corneal layers and anterior sclera in emmetropic and myopic eyes. *Cornea* 2015; 34:786–790.
- [41] Pogorelov P, Langenbacher A, Kruse F, Seitz B: Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). *Cornea* 2006; 25:774–777.
- [42] Rashad MA: Pentacam-based phototherapeutic keratectomy outcome in superficial corneal opacities. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:885–894.
- [43] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ: Stromal thickness in the normal cornea: three-dimensional display with artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2009; 25:776–786.
- [44] Sasaki K, Sakamoto Y, Shibata T, Emori Y: The multi-purpose camera: a new anterior eye segment analysis system. *Ophthalmic Res* 1990; 22 Suppl 1:3–8.

- [45] Seitz B, Flockerzi E, Daas L: Bedeutung der Bildgebung pathologischer nicht entzündlicher Befunde der Hornhautoberfläche für die phototherapeutische Keratektomie. *Z Prakt Augenheilkd* 2020; 41:125–134.
- [46] Seitz B, Langenbacher A, Hafner A, Kus MM, Naumann GOH: Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae (e-PTK). Bericht über 116 konsekutive Eingriffe. *Ophthalmologe* 2002; 99:703–708.
- [47] Seitz B, Lisch W: Corneal dystrophies, volume 48 of *Dev Ophthalmol*, Karger, Basel, 2011.
- [48] Sekundo W: Phototherapeutische Keratektomie (PTK). *Ophthalmologe* 2006; 103:561–562.
- [49] Sekundo W, Geerling G: Phototherapeutische Keratektomie. Grundprinzipien, Techniken und Indikationen. *Ophthalmologe* 2006; 103:563–569.
- [50] Sher NA, Bowers RA, Zabel RW, Frantz JM, Eiferman RA, Brown DC, Rowsey JJ, Parker P, Chen V, Lindstrom RL: Clinical use of the 193-nm excimer laser in the treatment of corneal scars. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:491–498.
- [51] Sridhar M, Rapuano CJ, Cosar C, Cohen EJ, Laibson PR: Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2002; 109:674–679.
- [52] Stasi K, Chuck RS: Update on phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:272–275.
- [53] Suri K, Kosker M, Duman F, Rapuano CJ, Nagra PK, Hammersmith KM: Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and Bowman layer disorders. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:1082–1087.e2.
- [54] Szentmary N, Seitz B, Langenbacher A, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH: Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and ma-

- cular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2006; 25:257–263.
- [55] Tao A, Wang J, Chen Q, Shen M, Lu F, Dubovy SR, Shousha MA: Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:3901–3907.
- [56] Thoft RA, Friend J: The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1442–1443.
- [57] Torricelli AAM, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE: The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 9:6390–6400.
- [58] Trokel SL, Srinivasan R, Braren B: Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:710–715.
- [59] Tsai RJ, Sun TT, Tseng SC: Comparison of limbal and conjunctival autograft transplantation in corneal surface reconstruction in rabbits. *Ophthalmology* 1990; 97:446–455.
- [60] Tzelikis PF, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Laibson PR, Cohen EJ: Diamond burr treatment of poor vision from anterior basement membrane dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:308–310.
- [61] Viestenz A, Bischoff-Jung M, Langenbacher A, Eppig T, Seitz B: Phototherapeutic Keratectomy in Salzmann Nodular Degeneration With "Optical Cornea Plana". *Cornea* 2016; 35:843–846.
- [62] Waring GOr, Rodrigues MM, Laibson PR: Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol* 1978; 23:71–122.
- [63] Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W: IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea* 2015; 34:117–159.
- [64] Werblin TP, Hirst LW, Stark WJ, Maumenee IH: Prevalence of map-dot-fingerprint changes in the cornea. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:401–409.

- [65] Wirbelauer C, Thannhäuser CL, Pham DT: Influence of corneal curvature on central and paracentral pachymetry with optical coherence tomography. *Cornea* 2009; 28:254–260.
- [66] Wood TO, Griffith ME: Corneal epithelial basement membrane dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1987; 85:281–292.
- [67] Zaidman GW, Hong A: Visual and refractive results of combined PTK/PRK in patients with corneal surface disease and refractive errors. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:958–961.
- [68] Zalentein WN, Holopainen JM, Tervo TMT: Phototherapeutic keratectomy for epithelial irregular astigmatism: an emphasis on map-dot-fingerprint degeneration. *J Refract Surg* 2007; 23:50–57.
- [69] Zavala J, López Jaime GR, Rodríguez Barrientos CA, Valdez-Garcia J: Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. *Eye (Lond)* 2013; 27:579–588.

7 Publikationen

1. Adams C, Mahler SBC, Daas L, Langenbacher A, Seitz B:

Phototherapeutische Keratektomie bei Epithel-Basalmembran-Dystrophie: Einfluss verwendeter Excimerlaser-Systeme auf die Entwicklung von Visus, Refraktion und Astigmatismus.

Zur Veröffentlichung eingereicht und unter Review bei: *Der Ophthalmologe*.

8 Danksagung

Ein großer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Berthold Seitz für die Bereitstellung und Überlassung des Themas sowie seine gute Organisation und Betreuung.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Achim Langenbacher, der bei Fragen schnell und tatkräftig zur Seite stand und gerade im Bezug auf die Datenbank immer eine schnelle Lösung parat hatte.

Für die tolle Betreuung - sei es per eMail oder in zahlreichen persönlichen Gesprächen - und die gute Führung durch die gesamte Arbeit, möchte ich einen ganz besonderen Dank an Herrn Dr. Tobias Hager sowie Herrn Dr. Loay Daas aussprechen.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Akten-Archivs, die mich insbesondere im Rahmen der Aktensuche sowie Aktenarbeit unterstützten.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an meine Kommilitonin Susanne Mahler aussprechen, die nicht nur durch Ihre Unterstützung ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat, sondern mit der ich auch die gesamte Zeit des Studiums gemeinsam durchlaufen durfte.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht und die durch viel Geduld und seelischen Beistand zum Gelingen dieser Doktorarbeit maßgeblich beigetragen haben.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung der Patientenakten hat mir Susanne Mahler unentgeltlich geholfen. Wir haben gemeinsam zu verschiedenen Diagnosen die Datenbank erstellt. An der Auswertung der Daten war Frau Mahler nicht beteiligt.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Es hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Homburg/Saar, 15.01.2022

Christian Adams

Tag der Promotion: 06. Mai 2022
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
Prof. Dr. med. Thomas Tschernig