

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

**Entwicklung von Visus, Refraktion und Astigmatismus
nach Phototherapeutischer Keratektomie
bei Salzmann'scher nodulärer Degeneration
- MEL 70 (Carl Zeiss Meditec) vs Amaris 750S (Schwind
eye-tech-solutions GmbH)**

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

**UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022**

vorgelegt von: Susanne Barbara Claudia Mahler, geb. Kirchmeier
geb. am: 14.06.1965 in Saarbrücken

Tag der Promotion:	15.12.2022
Dekan:	Prof. Dr. M.D. Menger
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Seitz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jutta Engel

In Erinnerung an meinen Enkel Jaro Neira Querol (2019 - 2020).

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	VI
2	Hintergrund und Fragestellung	1
2.1	Hornhaut	1
2.1.1	Embryologie	1
2.1.2	Funktion und Bedeutung der Hornhaut	2
2.1.3	Aufbau der Hornhaut	2
2.1.4	Regeneration des Epithels	6
2.2	Salzmann´sche noduläre Degeneration	8
2.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	8
2.2.2	Histopathologie	10
2.2.3	Klinik	12
2.2.4	Diagnostik	12
2.2.5	Therapie	14
2.2.6	Prognose	16
2.3	Hornhautdystrophien	17
2.4	Phototherapeutische Keratektomie mit dem Excimerlaser	19
2.4.1	Entwicklung des Excimerlasers	19
2.4.2	Indikationen für die phototherapeutische Keratektomie	19
2.4.3	Ziele der phototherapeutischen Keratektomie	20
2.4.4	Durchführung der phototherapeutischen Keratektomie	21
2.4.5	Prognose nach phototherapeutischer Keratektomie	24
2.4.6	Komplikationen	25
2.5	Fragestellung und Zielsetzung	28
3	Patienten und Methoden	29
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Operationsverfahren und Laser	30
3.2.1	Excimerlaser MEL 70 (Zeiss Meditec)	31
3.2.2	Excimerlaser Amaris 750S (Schwind)	32

3.3	Zielparameter	36
3.3.1	Visus	36
3.3.2	Refraktion	36
3.3.3	Astigmatismus	36
3.4	Diagnostik	37
3.4.1	Autorefraktometer NIDEK AR1 (Oculus)	37
3.4.2	Pentacam HR (Oculus)	37
3.4.3	Scheimpflug Topographer TMS-5 (Tomey)	38
3.4.4	Endothelzellmessung EM-4000 (Tomey)	39
3.5	Datenverarbeitung und statistische Methoden	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Patientencharakteristika	41
4.1.1	Geschlecht	41
4.1.2	Alter	42
4.1.3	Augen in den beiden Studiengruppen	44
4.1.4	Linsenstatus	45
4.1.5	Nebendiagnosen	46
4.2	Excimerlaser und PTK	46
4.2.1	Operateur	47
4.2.2	Anästhesie	47
4.2.3	Prämedikation	48
4.2.4	Maskierung	49
4.2.5	Postmedikation	50
4.3	Entwicklung der Zielparameter	51
4.3.1	Visus	52
4.3.2	Refraktion	54
4.3.3	Astigmatismus	58
4.4	Messdaten der Pentacam	60
4.4.1	topografischer Astigmatismus	60
4.4.2	Pachymetrie	62

4.4.3	Topometrie	64
4.5	Messdaten der Endothelzellmessung	67
4.6	Haze	69
4.7	Rezidive	70
5	Diskussion	72
5.1	Alter und Geschlecht	72
5.2	Zielparameter	72
5.2.1	Visus	72
5.2.2	Refraktion	73
5.2.3	Astigmatismus	76
5.3	Komplikationen	77
5.3.1	Wundheilung	77
5.3.2	Endothel	79
5.3.3	Augeninnendruck	79
5.3.4	Rezidiv	80
5.4	Fazit	81
6	Literatur	87
7	Publikationen	88
8	Dank	89
9	Lebenslauf	90

Abbildungsverzeichnis

1	Aufbau der Hornhaut	3
2	Aufbau der Basalmembran	5
3	Optische Kohärenztomographie der Hornhaut	6
4	XYZ-Hypothese	7
5	Salzmann'sche Degeneration unter der Spaltlampe	8
6	Grafische Darstellung der Salzmann'schen nodulären Degeneration	9
7	Zonen eines Salzmann-Knotens	11
8	Salzmann'sche nodul. Degeneration in der Optischen Kohärenztomographie .	13
9	Salzmann'sche noduläre Degeneration prä- und postoperativ	15
10	Hemidesmosomen der Basalzellen	21
11	Funktionsprinzip phototherapeutische Keratektomie	22
12	ArF-Excimerlaser MEL 70	31
13	ArF-Excimerlaser AMARIS 750S	32
14	Automatic Fluence Level Adjustment Profil	34
15	Geschlechterverteilung auf die Patienten	41
16	Geschlechterverteilung auf die Laser	42
17	Altersverteilung	42
18	Augenverteilung	44
19	Linsenstatus	45
20	Verteilung der phototherapeutischen Keratektomien auf die Laser	46
21	Prämedikation	48
22	Maskierung	49
23	Postmedikation	50
24	Entwicklung des subjektiven Visus	52
25	Entwicklung der subjektiven Refraktion	54
26	Entwicklung der objektiven Refraktion	56
27	Entwicklung des Zylinders	58
28	Entwicklung des Astigmatismus	60
29	Entwicklung der Pachymetrie	62

30	Entwicklung der Endothelzelldichte	67
31	Haze	69
32	Rezidive	70
33	Rezidive im Verlauf	71

Tabellenverzeichnis

1	Bestandteile der Lamina densa	4
2	Hornhautdystrophien nach IC ³ D-Klassifikation	17
3	4 Kategorien der Hornhautdystrophien nach genetischen Kriterien	18
4	Postoperative Untersuchungsintervalle	29
5	Studiengruppen	29
6	Spezifikationen des Excimerlasers MEL 70 (Zeiss Meditec)	32
7	Spezifikationen des Excimerlasers Amaris 750S (Schwind)	33
8	Messdaten der Pentacam HR	38
9	Messdaten des TMS-5	39
10	Messdaten der Endothelzellmessung	39
11	Subjektiver Visus	53
12	Subjektiver Visus (LogMAR)	53
13	Subjektive Refraktion	55
14	Objektive Refraktion	57
15	Zylinder aus der subjektiven Refraktion	59
16	Astigmatismus	61
17	Pachymetrie	63
18	Intraokulardruck (IOD)	64
19	Index of Surface Variance (ISV)	65
20	Index of Vertical Asymmetry (IVA)	66
21	Endothelzelldichte	68

Abkürzungsverzeichnis

AFLA	Auto Fluence Level Adjustment
AG	Augengel
ArF	Argonfluid
AT	Augentropfen
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
EBMD	Epitheliale Basalmembrandystrophie, früher Map-Dot-Fingerprint Keratopathie
IVA	Index of Vertical Asymmetry
ISV	Index of Surface Variance
IOD	Augeninnendruck
KPL	perforierende Keratoplastik
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
MDF	Map-Dot-Fingerprint Keratopathie
MMC	Mitomycin C
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NaCl	Natrium Chlorid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OCT	Optische Kohärenztomographie
OP	Operationssaal
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
PRK	Photorefraktive Keratektomie

REC	Rezidivierende Erosio corneae
SAI	Surface Asymmetry Index
SEQ	Sphärisches Äquivalent
SND	Salzmann'sche noduläre Degeneration
SRI	Surface Regularity Index
UCVA	Uncorrected Visual Acuity
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
Visus cc	Visus cum correctione
Visus sc	Visus sine correctione

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele. Die Salzmann´sche noduläre Degeneration ist eine degenerative Erkrankung der Hornhaut des mittleren bis höheren Erwachsenenalters, bei der weißlich-graue Knoten auf die Hornhaut zwischen Epithel und Bowman-Lamelle aufgelagert sind. Diese liegen meist peripher nahe des Limbus, können aber auch zentral liegen oder so groß werden und konfluieren, dass sie visusrelevant werden. Die Therapie beginnt mit Tränenersatzmitteln, wird über manuelles Debridement mit anschließender phototherapeutischer Keratektomie (PTK) eskaliert, und hat als ultima Ratio zuletzt noch die Keratoplastik als Option.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Verwendung eines bestimmten Excimerlasers für die PTK bei Salzmann´scher nodulärer Degeneration der Hornhaut (SND) auf die Entwicklung des Visus, der Refraktion und des Astigmatismus zu untersuchen.

Patienten und Methoden. In einer retrospektiven Studie wurden an 181 Patienten der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar 272 PTKs an 246 Augen mit SND mit dem MEL 70 der Firma Zeiss Meditec oder mit dem Amaris 750S der Firma Schwind durchgeführt. Es wurden Daten zu Visus, Refraktion und Astigmatismus präoperativ und postoperativ nach 3 und 6 Monaten erhoben. Präoperativ und postoperativ wurden Visus, Refraktion und Astigmatismus, Pachymetrie, Topometrie der Hornhaut und eine Endothelzellmessung durchgeführt. Der MEL 70 kam in der Klinik für Augenheilkunde des UKS von 2007 bis 2014 zum Einsatz, danach der Amaris 750S. Endpunkt der Studie war 2017. Daher konnten für den MEL 70 insgesamt bis zu 10 Jahre nachbeobachtet werden, beim Amaris 750S nur bis zu 3 Jahre.

Ergebnisse. An 181 Patienten wurden 246 Augen insgesamt 272 mal behandelt. Unter den 246 Augen wurden 118 (48,0%) rechte Augen und 128 (52,0%) linke Augen operiert. Unter den 181 Patienten waren 116 Frauen (64,1%) und 65 Männer (35,9%). Das mittlere Alter der Patienten lag bei $55,9 \pm 16$ Jahren.

Der bestkorrigierte Visus (BCVA) verbesserte sich in der Zeiss-Gruppe von im Mittel $0,49 \pm$

0,28 ($0,43 \pm 0,39$ LogMAR) präoperativ auf $0,58 \pm 0,28$ ($0,32 \pm 0,34$ LogMAR) nach 6 Monaten. In der Schwind-Gruppe verbesserte sich der BCVA von im Mittel $0,51 \pm 0,29$ präoperativ ($0,40 \pm 0,40$ LogMAR) auf $0,66 \pm 0,29$ ($0,23 \pm 0,26$ LogMAR) nach 6 Monaten. Nur in der Schwind-Gruppe konnte eine signifikante Visusverbesserung nach 6 Monaten gezeigt werden. Eine Refraktionsverbesserung konnte nur für das objektive sphärische Äquivalent (Autorefraktometer) und nur in der Schwind-Gruppe gezeigt werden von $1,92 \pm 2,37$ dpt präoperativ auf $-1,43 \pm 3,15$ dpt nach 6 Monaten. In der Zeiss-Gruppe stieg das objektive sphärische Äquivalent nicht signifikant von $1,56 \pm 2,17$ dpt präoperativ auf $2,04 \pm 2,57$ dpt nach 6 Monaten. Der topografische Astigmatismus sank in der Zeiss-Gruppe von $3,97 \pm 3,07$ dpt präoperativ auf $1,98 \pm 1,35$ dpt nach 6 Monaten. In der Schwind-Gruppe sank der topografische Astigmatismus von $3,84 \pm 2,64$ dpt präoperativ auf $2,11 \pm 1,34$ dpt nach 6 Monaten.

Insgesamt über alle 272 PTKs entwickelte sich in 42 (15,4%) Fällen behandlungsbedürftiger Haze. In der Zeiss-Gruppe kam es in 26 (16,9%) Fällen und in der Schwind-Gruppe in 16 (13,6%) Fällen zu behandlungsbedürftigem Haze. In den ersten beiden postoperativen Jahren wurden 7 (4,5%) Rezidive in der Zeiss-Gruppe und 6 (5,1%) Rezidive in der Schwind-Gruppe mit einer weiteren PTK behandelt. Es konnte kein Unterschied bezüglich Haze oder Rezidive zwischen den Studiengruppen gezeigt werden.

Schlussfolgerungen. Insgesamt profitieren die meisten Patienten deutlich von einer PTK nach SND in beiden Studiengruppen. Jedoch konnte nur in der Schwind-Gruppe eine signifikante Verbesserung des Visus und der Refraktion nach 6 Monaten gezeigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dem Amaris 750S ein deutlich höherer Ausgleich der hyperopisierenden Wirkung der SND erzielt werden kann, als mit dem MEL 70, der hier keine Besserung zeigte. Es konnten keine Unterschiede bezüglich Astigmatismusverminderung gezeigt werden, trotz deutlicher Verbesserung des Astigmatismus in beiden Gruppen.

Summary

Development of visual acuity, refraction and astigmatism after phototherapeutic keratectomy for Salzmann nodular degeneration

- MEL 70 (Carl Zeiss Meditec) vs Amaris 750S (Schwind eye-tech-solutions GmbH)

Background and purpose. Salzmann's nodular degeneration is a degenerative disease of the cornea in middle to older adulthood, in which whitish-gray nodules are deposited on the cornea between the epithelium and Bowman's layer. These are mostly peripherally close to the limbus, but can also be central or become so large and confluent that they become relevant to vision. The therapy begins with tear substitutes, is escalated through manual debridement with subsequent phototherapeutic keratectomy (PTK), and as the last resort has keratoplasty as an option.

The aim of this study was to investigate the influence of the use of a specific excimer laser for PTK in Salzmann's nodular degeneration of the cornea (SND) on the development of vision, refraction and astigmatism.

Patients and methods. At the Department of Ophthalmology, Saarland University Medical Center in Homburg/Saar 181 patients with SND were treated using the MEL 70 from Zeiss Meditec or the Amaris 750S from Schwind. Data on vision, refraction and astigmatism were collected preoperatively and postoperatively after 3 and 6 months. Visual acuity, refraction and astigmatism, pachymetry, topometry of the cornea and an endothelial cell measurement were carried out preoperatively and postoperatively. The MEL 70 was used in the Department of Ophthalmology from 2007 to 2014, followed by the Amaris 750S. The study ended 2017. Therefore, a total of up to 10 years could be followed up for the MEL 70, for the Amaris 750S

only up to 3 years.

Results. 246 eyes of 181 patients were treated a total of 272 times. Of the 246 eyes, 118 (48.0%) right eyes and 128 (52.0%) left eyes were treated. Of the 181 patients, 116 were women (64.1%) and 65 men (35.9%). The mean age of the patients was 55.9 ± 16 years.

The best-corrected visual acuity (BCVA) in the Zeiss group improved from a mean of 0.49 ± 0.28 (0.43 ± 0.39 LogMAR) preoperatively to 0.58 ± 0.28 (0.32 ± 0.34 LogMAR) after 6 months. In the Schwind group, the BCVA improved from a mean of 0.51 ± 0.29 preoperative (0.40 ± 0.40 LogMAR) to 0.66 ± 0.29 (0.23 ± 0.26 LogMAR) after 6 months. A significant improvement in visual acuity could only be shown in the Schwind group after 6 months.

A significant improvement of refraction could only be shown for the objective spherical equivalent (automatic refractometer) and only in the Schwind group from 1.92 ± 2.37 D preoperatively to -1.43 ± 3.15 D after 6 months. In the Zeiss group, the objective spherical equivalent did not increase significantly from 1.56 ± 2.17 D preoperatively to 2.04 ± 2.57 D after 6 months.

The topographic astigmatism in the Zeiss group decreased from 3.97 ± 3.07 D preoperatively to 1.98 ± 1.35 D after 6 months. In the Schwind group, the topographic astigmatism decreased from 3.84 ± 2.64 D preoperatively to 2.11 ± 1.34 D after 6 months.

Across all 272 PTKs, 42 (15.4%) cases developed haze requiring treatment. Haze requiring treatment occurred in the Zeiss group in 26 (16.9%) cases and in the Schwind group in 16 (13.6%) cases. In the first two postoperative years, 7 (4.5%) recurrences in the Zeiss group and 6 (5.1%) recurrences in the Schwind group were treated with another PTK. No significant difference in haze or recurrence could be shown between the study groups.

Conclusions. Overall, most patients clearly benefit from PTK after SND in both study groups. However, only for the Schwind group could be shown an improvement in vision and refraction after 6 months. The study revealed a significantly higher compensation of the

hyperopic effect of the SND with the Amaris 750S than with the MEL 70, which showed no improvement. No differences with regard to reduction in astigmatism could be shown, despite a clear improvement in astigmatism for both groups.

2 Hintergrund und Fragestellung

2.1 Hornhaut

Die Hornhaut des Auges bildet das Fenster, durch das wir unsere Umwelt visuell wahrnehmen. Das Auge liegt gut geschützt in der knöchernen Orbita, wird von Augenlidern bedeckt und von Tränen benetzt. Die Tränen haben nicht nur Reinigungs- und Ernährungsfunktion sondern schützen die Hornhaut auch vor Austrocknung und wehren Infektionen ab [52].

Die Hornhaut bildet eine Kuppel über der flüssigkeitsgefüllten Vorderkammer des Auges, deren Boden von Iris und Linse gestaltet wird. Das Vorderkammerwasser wird vom unpigmentierten Ziliarkörperepithel des Processus ciliaris in die Hinterkammer zwischen Iris und Linse sezerniert, gelangt vorbei an Iris und Linse in die Vorderkammer und über den Schlemmkanal zwischen Hornhaut und Iris ins venöse System. Es dient der Hornhaut, die zwar neural aber nicht vaskulär versorgt wird, zur Versorgung mit den für den eigenen Stoffwechsel benötigten Stoffen.

2.1.1 Embryologie

Die Hornhaut entsteht embryologisch überwiegend aus Mesenchym, mit Ausnahme der Epithelschicht, welche aus dem Ektoderm entsteht.

Hornhautepithel. Ab dem 33. Tag der Schwangerschaft entwickelt sich aus dem Ektoderm der Augenbecher das Hornhautepithel, die Bowman-Lamelle wird dagegen erst im 5. Monat gebildet. Die Basalmembran des Epithels entwickelt sich etwa in der 8.-9. Woche. Nach Vollendung des vierten Schwangerschaftsmonats findet sich eine durchgehende Membran, die das Epithel vom Stroma abgrenzt [53].

Hornhautstroma. Ab der 8. Woche bildet die 2. Welle aus Mesenchymzellen das Hornhautstroma. Aus den Mesenchymzellen entstehen im Laufe der Entwicklung die Keratozyten,

die Kollagen 1 sowie Proteoglykane sezernieren und somit an der Entwicklung des Hornhautstromas beteiligt sind [22].

Hornhautendothel. In der 6. Woche formt die 1. Welle aus Neuralrohrzellen das Hornhautendothel, die Descemetmembran dagegen erst ab dem 4. Monat. [22]

2.1.2 Funktion und Bedeutung der Hornhaut

Die Hornhaut bildet das "Fenster des Auges". Der normale Durchmesser der Hornhaut liegt zwischen 10 und 13 mm, die Hornhautdicke liegt zwischen 450 - 650 μm zentral und bis zu 800 μm peripher [33]. Um einen scharfen Seheindruck sicherzustellen, werden die Lichtstrahlen im gelben Fleck auf der Netzhaut gebündelt. Die Gesamtbrechkraft des Auges liegt bei ca. 60 dpt. Diese wird durch das Zusammenwirken des Tränenfilms, der Hornhaut, der Augenkammer und der Linse zum optischen Apparat erreicht, wobei die Hornhaut mit 43 dpt und somit zu 70% an der Gesamtbrechkraft beteiligt ist.

2.1.3 Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut ist von außen nach innen in Plattenepithel (Epithelium corneae) mit Basalmembran - Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) - Stroma (Substantia propria) - Descemetmembran (Lamina limitans posterior) - Endothel (Endothelium corneae) geschichtet (siehe Abb. 1 S. 3). Am Rand geht die runde Hornhaut über den Limbus corneae mit Limbusstammzellen in die Lederhaut (Sklera) des Augapfels (Bulbus) über. Insgesamt nimmt die Hornhaut eine Fläche von ca. 1,3 cm^2 ein, was in etwa 1/6 der Bulbusoberfläche entspricht (siehe Abb. 1 S. 3).

Epithelschicht. Das Hornhautepithel wird aus 5 - 6 kernhaltigen Zelllagen eines mehrschichtigen, nicht verhornenden, sehr glykogenreichen Plattenepithels gebildet. Es dient als Barriere: Es schützt vor Infektionen und verhindert das Einströmen von Wasser aus dem Tränenfilm in das Stroma [8].

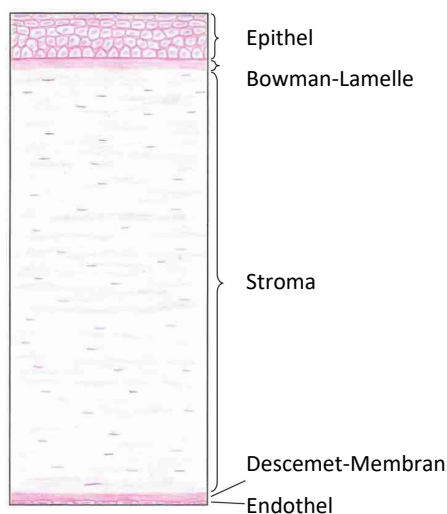


Abbildung 1: Fünfschichtiger Aufbau der Hornhaut: von oben nach unten: Plattenepithel mit Basalmembran, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran, Endothel.

Die Basalzellen (Stammzellen) liegen direkt der Basalmembran auf, wandern nach Zellteilung als Flügelzellen an die Oberfläche und werden als Schuppencellen mit dem Tränenfilm abgeschilfert (siehe Abb. 4 S. 7). Diese Schuppencellen haben apikal Mikrovilli, die den Tränenfilm stabilisieren.

Basalmembran. Die Basalmembran trennt das Epithel vom Stroma und ist eine hoch spezialisierte, zellfreie Extrazellulärmatrix aus einer apikal gelegenen „Lamina lucida“ und einer darunter liegenden „Lamina densa“. Sie separiert und verknüpft gleichzeitig die Zellen des Epithels mit ihrer interstitiellen Matrix. Torricelli beschreibt vier wichtige Hauptkomponenten für die der Bowman-Lamelle zugewandte Lamina densa: Kollagen, Laminin, Heparansulfatproteoglykane und Nidogene (siehe Tab. 1 S. 4, vgl. Abb. 2 S. 5) [53].

Die epithelialen Basalzellen sitzen über Hemidesmosomen fest verankert in der darunter liegenden Extrazellulärmatrix (Basalmembran) und sind darüber mit der Bowman-Lamelle sowie dem Stroma verbunden. Laminin-332 dient als zusätzliches Ankerfilament, indem es eine Brücke zwischen dem Zytoskelett der Basalzellen und der Lamina densa bildet (siehe Tab. 1 S. 4 und Abb. 2 S. 5) [53, 54].

Tabelle 1: Bestandteile der Lamina densa [53]

Komponente	chemische Zusammensetzung	Funktion
Kollagen	IV, VII XV, XVIII Glykoprotein	Ankerfibrillen Wundheilung Hemidesmosomen
Laminin	XVII	Verknüpfung der Basalmembran
Heparansulfat-proteoglykane	überwiegend Perlecan	reguliert FGF (Fibroblast Growth Factor)
Nidogene	sulfatierte Glykoproteine	hohe Bindungsaffinität zu Kollagen IV und Laminin

Bowman-Lamelle. Die zellfreie Bowman-Lamelle trennt die Basalmembran vom Hornhautstroma, wird durch ein Netz zufällig verlaufender Kollagenfibrillen gebildet und ist nur 8 - 14 μm dick (siehe Abb. 2 S. 5 und Abb.3 S. 6). Sie ist nicht regenerationsfähig und bildet am peripheren Rand den Übergang zur Limbuszone [24, 53].

Hornhautstroma. Das Stroma bildet mit 75% den größten Teil der Hornhaut (siehe Abb. 1 S. 3 und Abb. 3 S. 6). Es besteht aus einem dicht gepackten Netz aus Kollagenlamellen, einer Grundsubstanz aus Proteoglykanen, Keratinozyten sowie Kollagenfibrillen [33].

Die Hauptzellen des Stromas sind die Keratinozyten. Sie synthetisieren Kollagenmoleküle, Proteoglykane und produzieren Metalloproteinasen (MMPs). Sie sind die meiste Zeit inaktiv, können aber durch mechanische Eingriffe aktiviert werden und dann Narbengewebe induzieren.

Die Transparenz des Stromas wird durch die regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen in gleichmäßigen Abständen und den definierten Durchmesser der Mikrofibrillen erreicht, bedingt durch den hohen Anteil an Kollagen Typ V [33].

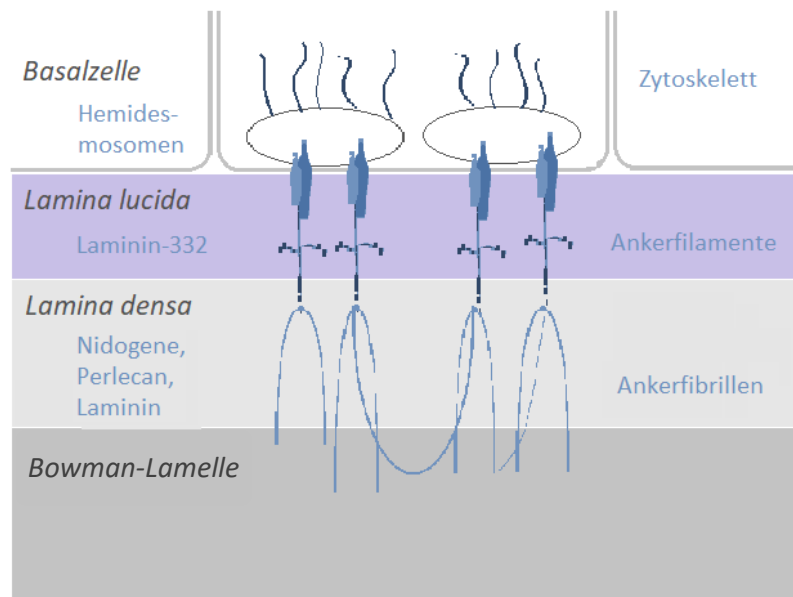


Abbildung 2: Aufbau der Basalmembran: Kollagene, Laminine, Heparansulfatproteoglykane sowie Nidogene bilden das Ankersystem der Basalmembran mit Lamina lucida und Lamina densa und verbinden das Epithel mit der Bowman-Lamelle [53].

Descemet-Membran. Die Descemet-Membran - „Lamina limitans posterior“ - ist als Basalmembran der Endothelzellen mit 10 - 11 μm die dickste Basalmembran des menschlichen Körpers (siehe Abb. 1 S. 3 und Abb. 3 S. 6) [53]. Sie bildet am Übergang zum Limbus die Schwalbe-Linie.

Endothelzellschicht. Die Transparenz der Hornhaut ist abhängig von ihrer Hydrierung. Die Endothelzellen sind reich an Na-K-ATPase und sorgen für die gleichmäßige Hydrierung des Stromas.

Zur Geburt hat die Hornhaut ca. 5.000 Zellen / mm^2 , mit dem Alter abnehmend. Ab einer Zellzahl unter 500 / mm^2 können sie ihre Funktion nicht mehr erfüllen, die Hornhaut quillt auf und trübt ein. Um die Zellverluste auszugleichen, verändern die Endothelzellen Form und Größe, sie verlieren dabei ihre gleichmäßige Form und Größe, Pleomorphismus und Polyme-galismus nehmen zu.

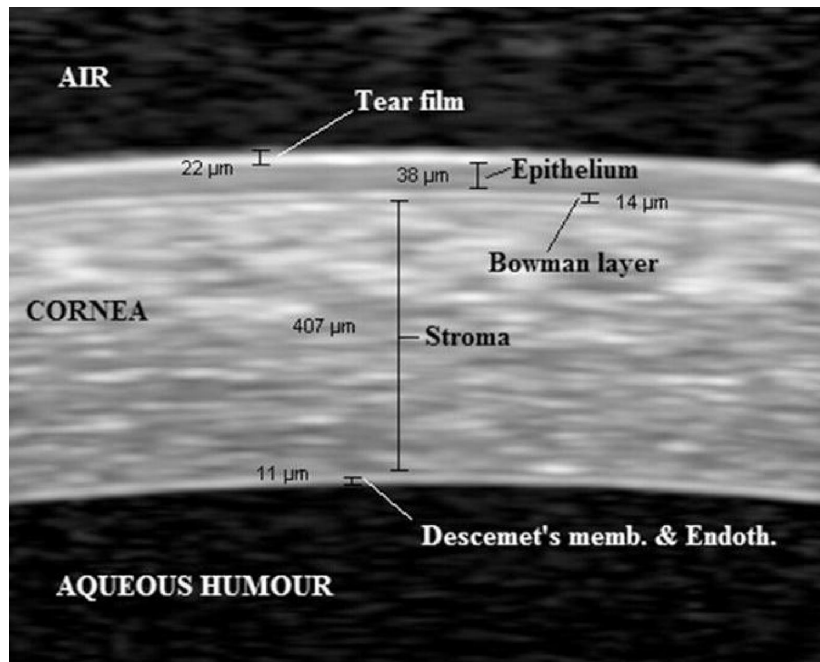


Abbildung 3: Die Hornhaut im OCT (Optische Kohärenztomographie) [36]. Epithel und Bowman-Lamelle liegen dem Hornhautstroma außen auf, Descemet-Membran und Endothel begrenzen das Stroma zur Vorderkammer.

Ernährung der Hornhaut. Die Hornhaut ist avaskulär und wird lediglich durch Diffusion aus dem Vorderkammerwasser, dem Tränenfilm und den Gefäßen des Randschlingennetzes am Limbus versorgt.

Innervation der Hornhaut. Der Nervus nasociliaris (V1) entsendet perichoroidal Ziliarnerven zur Hornhaut, die in Limbusnähe in das Hornhautstroma eintreten und den subbasalen Nervenplexus des Epithels bilden [6].

2.1.4 Regeneration des Epithels

Die XYZ-Hypothese. Thoft und Friend beschrieben 1983 die XYZ-Hypothese für die Proliferation und Regeneration des Hornhautepithels nach Verletzung. Dieser Vorgang geht sehr schnell, innerhalb von 3 - 7 Tagen [11, 17, 34, 37]. Nur wenn die Summe aus Proliferation X

und Bewegung Y gleich der Abschilferung Z ist, ist eine adäquate Wundheilung möglich (siehe Abb. 4 S. 7) [52].

Erst danach kommt es zur Verankerung des Epithels in der Basalmembran. Bei intakter Basalmembran kann nach einer oberflächlichen Verletzung eine Restitutio ad integrum stattfinden.

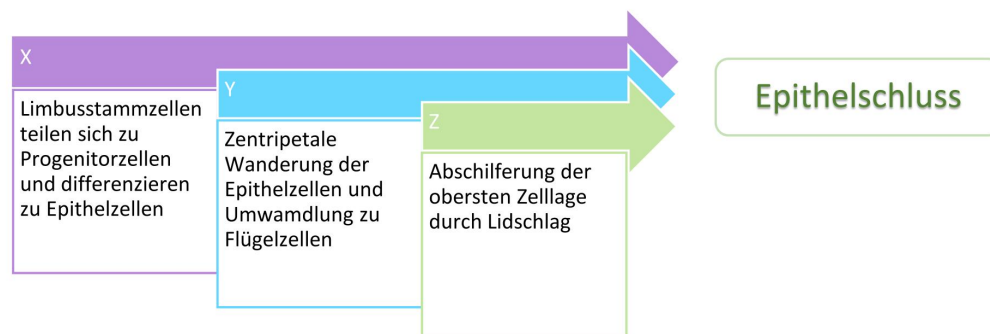


Abbildung 4: Regeneration des Epithels nach Thoft: Nur wenn die Summe aus Proliferation X und Bewegung Y gleich der Abschilferung Z ist (XYZ-Hypothese), ist eine adäquate Wundheilung möglich [52].

Im Rahmen einer Wundheilung hypertrophieren die Zellen am Wundrand, verlieren den Kontakt zur Unterlage, sezernieren Wachstumsfaktoren und regen damit die Zellproliferation an. Sie bewegen sich amöboid in Richtung der Wundfläche, bei Kontakt stoppt die Migration. Die Zellen beginnen mit der Bildung einer neuen Basalmembran und verankern sich darin mittels Hemidesmosomen. Durch Mitosen verdickt sich das Epithel, Tight-junctions stabilisieren die äußerste Lage [29].

2.2 Salzmann'sche noduläre Degeneration



Abbildung 5: Typisches Erscheinungsbild einer Salzmann'schen Degeneration.

Die Salzmann'sche noduläre Degeneration (SND) wurde erstmals 1925 von Maximilian Salzmann (1862 - 1954, Graz) an 23 Patienten beschrieben als eine knötchenförmige Degeneration nach Keratitis oder Trachom (siehe Abb. 5 S. 8). Später hat Sundmacher die Erkrankung als Dystrophie des Epithels, die sich auch auf die Bowman-Lamelle ausdehnt, beschrieben [50]. Heute wird die Erkrankung jedoch als Degeneration geführt, da sie nicht den Kriterien einer Dystrophie entspricht (siehe Kap. 2.3 S. 17).

2.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die SND ist eine seltene, nicht entzündliche, langsam progrediente, degenerative Erkrankung der Hornhaut, die durch bläulich-graue bis gelblich-weiße Knötchen oder Trübungen variabler Größe und Anzahl gekennzeichnet ist. Die 1-3 mm großen Knoten liegen limbusnah oder zentral der Bowman-Lamelle auf (siehe Abb. 6 S. 9) [10, 23, 41].

Sie tritt in 58 - 67 % der Fälle bilateral auf. Meist wird sie im Alter von 50 - 60 Jahren diagnostiziert, kann aber auch in höherem Alter und schon ab der Adoleszenz beobachtet werden. In 72 - 80 % der Fälle sind Frauen betroffen [19, 20, 46].

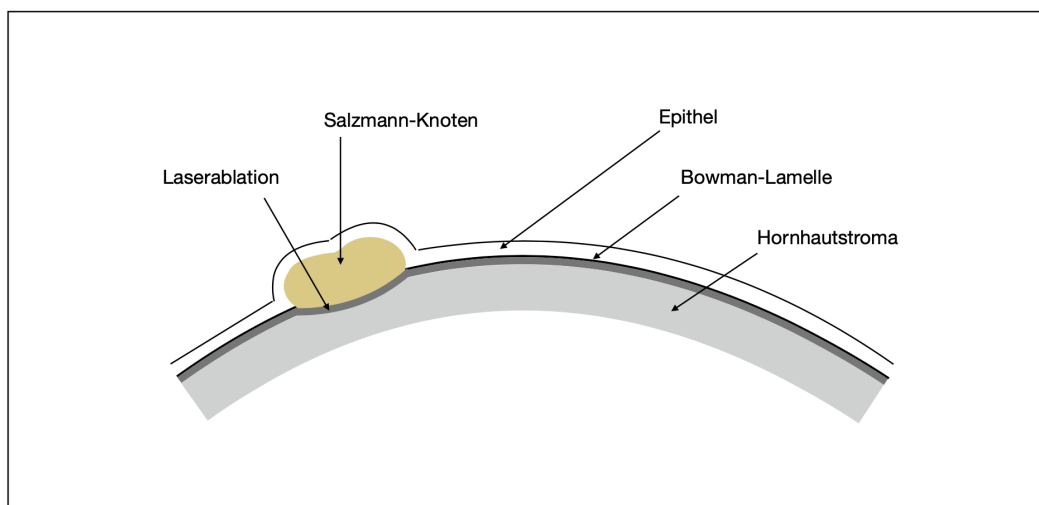


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Salzmann'schen nodulären Degeneration (SND): SND-Knoten liegen meist peripher und auf der Hornhaut zwischen Epithel und Bowman-Lamelle.

Von Papanikolaou et al. wurde eine fragwürdige hereditäre Komponente postuliert, die bis heute nicht abschließend diskutiert ist [31, 35]. Ebenso ist die Pathogenese für SND bis heute nicht geklärt [31].

Häufig liegt im Vorfeld eine chronisch-entzündliche Erkrankung vor [16]. Es sind aber auch viele idiopathische Erkrankungsfälle ohne keratitische Vorgeschichte bekannt.

Das Epithel sezerniert nach Verletzung IL-1 α und TGF β 2, aktiviert dadurch die Keratozyten, die zu Myofibroblasten ausdifferenzieren. Diese induzieren die stromale Narbenbildung [10, 29, 38]. Ungeklärt ist, ob zuerst das Epithel, das Stroma oder die Nerven von der Erkrankung betroffen sind (vgl. Abb. 7, S. 11) [41].

Risikofaktoren. Risikofaktoren können sein: rezidivierende Keratitis, Trachom, rezidivierende oder allergische Keratokonjunktivitis, Meibomdrüsen-Dysfunktion, trockene Augen, Pterygium, Langzeitgebrauch von weichen Kontaktlinsen, Trauma, Masern, Scharlach, perforierende Operationen der Hornhaut [16, 31, 38, 55].

Zu den perforierenden Operationen der Hornhaut zählen die perforierende Keratoplastik und die Katarakt-OP. Dieses Risiko erklärt sich aus einer längeren epithelialen Wundheilung nach

Verletzung der Barriere zwischen Epithel und Stroma [38]. Bei Wundheilung kommt es zu einer epithelialen Reorganisation mit Expression von Matrix-Metalloproteinase 2 (MMP-2), welche als Induktor einer SND fungiert [55].

Eine SND entsteht gehäuft über langanhaltendem Stroma-Ödem [38], und Hormone triggern die Entstehung einer SND: Frauen sind meist jünger und stärker betroffen als Männer [31].

2.2.2 Histopathologie

Histologisch zeigen sich bei SND eine variable Hornhautdicke, degenerierte Epithelzellen, nekrotische Basalzellen, Extrazellulärmatrix unter einem dünnen Epithel und eine fehlende Basalmembran. Stattdessen finden sich zwischen Epithel und Bowman-Lamelle PAS-positive eosinophile Granulozyten, HE-positive irreguläre Kollagenfibrillen und hyaline Plaques. Zwischen den Knoten treten Kalzifikationen auf [31].

5 Zonen: Roszkowska et al. beschreiben fünf Zonen bei SND, eine internodulare und vier periphere: paranodular, perinodular, supranodular und zentronodular (siehe Abb. 7 S. 11). Jede der Zonen ist durch verschiedene Epithel- und Stromaaspekte charakterisiert. Das Epithel ist vorwiegend in der supranodularen und der zentronodularen Zone der Knoten dünner, aber nicht unterbrochen und mit weniger Zelllagen als in den peripheren Zonen [41].

Basalmembran. Am Epithel ist keine Degeneration erkennbar, dafür aber fortgeschrittene Veränderungen an der Basalmembran und der Bowman-Lamelle, verursacht durch zunehmende Aktivität der Keratozyten (siehe Abb. 7 S. 11, vgl. Abb. 6 S. 9). Es zeigen sich vergrößerte Basalzellen des Epithels und aktivierte Keratozyten im vorderen Stroma nahe der Knoten. Einige subbasale Nerven und einige geschlängelte Nervenbündel sind sichtbar.

Die Basalzellen sind fest mit der Bowman-Lamelle verbunden, dazwischen befinden sich einige Lymphozyten. Die Basalmembran ist durchzogen von Nerven. Über den Knoten ist die Basalmembran unterbrochen oder fehlt ganz. Die Bowman-Lamelle, wenn vorhanden, erscheint granulär-filamentös [41].

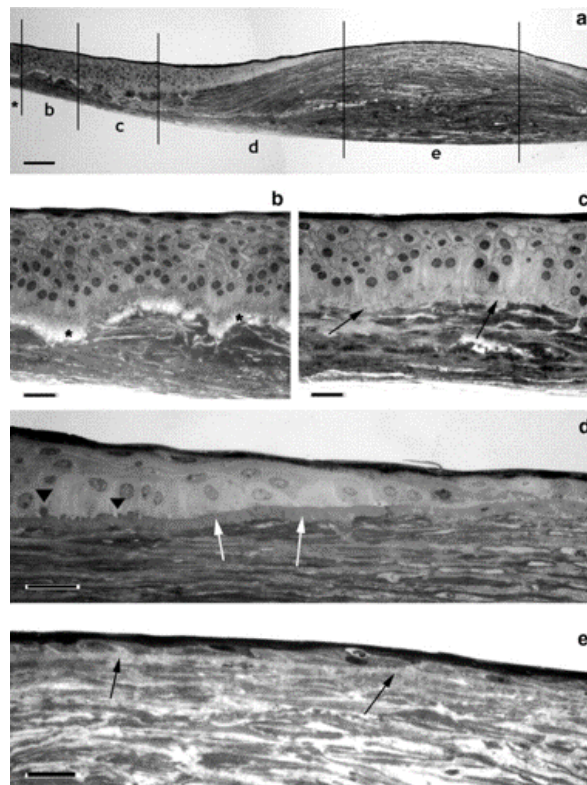


Abbildung 7: Zonen eines Salzmann-Knotens: (a) Übersicht zu den folgenden Detailaufnahmen: (b) paranodular, (c) perinodular: die Basalmembran verliert ihre regelrechte Anhaftung an die Bowman-Lamelle, (d) supranodular: hier ist das Epithel dünner, es finden sich weniger Zelllagen als in den peripheren Zonen, (e) zentronodular: Das Epithel ist maximal ausgedünnt [41].

Subbasaler Nervenplexus. Die subbasalen Nerven sind isoliert und unterhalb der Knoten degenerativ verändert. In den Knoten können keine Nervenfasern nachgewiesen werden, der subbasale Nervenplexus ist verändert [41].

Stroma. Das Stroma der Knoten besteht aus aktivierten Keratozyten und irregulären Lamellen [41]. Im Stroma der Knoten können reichlich aktivierte Fibroblasten nachgewiesen werden, die zytoplasmatische Fibrillen ins Stroma sezernieren [31].

Ohne die subepitheliale Einwanderung aktivierter Keratozyten durch die unterbrochene Barriere zwischen Epithel und Stroma würden sich keine Knoten bilden. Dies kann auch ausserhalb einer Verletzung durch MMP-2 induziert werden [38].

2.2.3 Klinik

SND verläuft oft asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, sind sie sehr variabel: Epiphora, Photophobie und je nach Lage und Größe der Knoten Visusverschlechterung oder Rezidivierende Erosio corneae (REC) [31, 55].

Aktivierete Keratozyten haben einen anderen Brechungsindex als die Umgebung. Dadurch kommt es zu verminderter Transparenz und somit auch zu verminderter Sehstärke [33]. Es entsteht aufgrund der Lokalisation eine veränderte Refraktion - meist eine Verlagerung in Richtung Hyperopie ("Hyperopic Shift") - und ein irregulärer Astigmatismus [9, 33].

Zwischen den Knoten bei mehreren Salzmann-Knoten bildet sich ein asymmetrisches Tränenfilm pooling mit „optischer Cornea plana“ [55]. Ein asymmetrisches Tränenfilm pooling führt unter skotopischen Bedingungen zu gravierenderen Problemen als unter photopischen, da dann die Pupille weiter geöffnet ist und die Irregularitäten eher in der Sehachse liegen [30, 47].

Die SND präsentiert sich als grau-weiße Knoten auf der normalen Hornhautoberfläche [38]. Die Knoten sind in der Regel rund, manchmal konisch oder prismatisch und meist 1 - 3 mm groß. Es können 1 - 8 Knoten vorliegen, die zu unregelmäßigen größeren Knoten fusionieren können. Sie sind normalerweise avaskulär und können an der Basis pigmentiert sein [31].

Die Knoten können zwar in jedem Areal auftreten, finden sich jedoch meist in der Peripherie [55]. SND ist meist superior oder inferior auf der Hornhaut lokalisiert, bei gleichzeitig vorliegendem Pterygium liegt sie dagegen perivaskulär. Kontaktlinsenträger haben die Knoten eher am Rand in der Zona interpalpebrale. Bei inversem Bell-Phänomen entstehen die Knoten superior, bei normalem Bell-Phänomen inferior [31].

2.2.4 Diagnostik

Die Diagnose wird aufgrund der Klinik gestellt. Standarduntersuchungen sind Refraktionsmessung, Visusbestimmung (Best Corrected Visual Acuity (BCVA)), Spaltlampenmikroskopie, Pachymetrie, Keratometrie (semiquantitativ), Hornhaut-Topographie, Surface Regularity

Index (SRI) und Surface Asymmetry Index (SAI) [9]. Der SRI ist ein Maß für die zentrale Hornhautdickenregularität in einem zentralen Durchmesser von 4,4 mm und korreliert positiv mit der Sehkraft. Der SAI ist ein Maß für die Hornhautdickendifferenz, die sich gemessen in Ringen über die gesamte Hornhaut ergibt.

Mit diesen Werten lassen sich Aussagen zu Visus, Refraktion und Astigmatismus treffen.

Endothelzellmessung. Normalerweise hat das Endothel bis zu einem Alter von 50 Jahren noch 3200 Zellen/mm², dann sinkt die Zahl. Sinkt die Zahl unter 500 Zellen/mm², kann ein Stromaödem entstehen. Operative Eingriffe können die Endothelzellichte bis unter eine kritische Marke reduzieren, sodass die Regenerationsfähigkeit verloren geht (vgl. Abs. 2.1.3 S. 5) [59].

Optische Kohärenztomographie des Vorderabschnittes. Optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine zusätzliche Diagnosemöglichkeit bei grenzwertigem SND-Befund (siehe Abb. 8 S. 13). Die Knoten erscheinen unter dem Epithel und auf der Bowman-Lamelle, manchmal auch bis ins Stroma hinein. Subepithelial zeigt sich hyperreflektives Material vor der Bowman-Lamelle bei normalreflektivem dünnem Epithel [38].

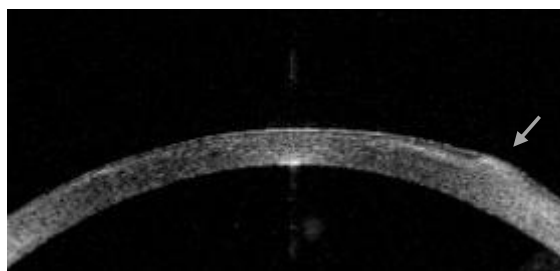


Abbildung 8: Optische Kohärenztomographie einer Salzmann'schen nodulären Degeneration. Subepithelial zeigt sich hyperreflektives Material über der Bowman-Lamelle bei normalreflektivem dünnem Epithel (Pfeil).

2.2.5 Therapie

Die Behandlung der SND ist nach Stadien gestaffelt. Therapieoptionen bei SND sind zunächst die konservative Therapie mit Tränenersatzmitteln, Cyclosporin A Augentropfen (AT), Eigenserum AT, Tränengangsverschluss, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) lokal, Kortison AT, Doxycyclin oral und Reduktion der Tragezeit von Kontaktlinsen. Damit kann die Progression der Erkrankung verlangsamt werden. Erste Symptome wie trockene Augen können mit künstlichen Tränen effizient behandelt werden. Erst bei Erfolglosigkeit der konservativen Therapie ist ein operativer Eingriff nötig. Allerdings benötigen weniger als 10 % der Patienten eine Operation [31, 43, 55].

Manuelles Debridement. Die meisten Knoten lassen sich einfach mittels Hockeymesser an der Spaltlampe oder im Operationssaal (OP) entfernen [9]. Lediglich bei symptomatischen Knoten, zentralen Knoten und therapieresistenten Knoten ist eine lasergestützte Entfernung nötig. In den Fällen, in denen die darunterliegende Bowman-Lamelle und das Stroma verletzt werden, bietet sich eine Glättung mittels Diamantbohrer oder Phototherapeutischer Keratektomie (PTK) an (siehe Abb. 9 S. 15) [7, 31].

Phototherapeutische Keratektomie. SND-Patienten sind gute Kandidaten für eine Phototherapeutische Keratektomie (PTK), da die Knoten oberflächlich aufliegen (siehe Abb. 6 S. 9) [9]. Die Behandlung mit einem 193 nm Excimerlaser kann die alternativ notwendige perforierende Keratoplastik (KPL) hinauszögern, wenn nicht sogar verhindern [43]. Selbst auf einem alten Transplantat oder unsicherer Transplantatprognose und bei Herpesanamnese ist die PTK der KPL vorzuziehen [16]. Die Resthornhautdicke nach der PTK soll $350\mu\text{m}$ nicht unterschreiten [45]. Daher sollte eine PTK nur bei mindestens $400\mu\text{m}$ durchgeführt werden, sonst besteht die Gefahr der Destabilisierung der Hornhaut bis hin zur iatrogenen Keratektasie [43]. Die PTK dient der Glättung des Stromas für eine bessere Epitheladhärenz [44, 51]

Keratoplastik. Selten ist bei Versagen der bisherigen Therapien als ultima ratio eine KPL nötig [7, 10].

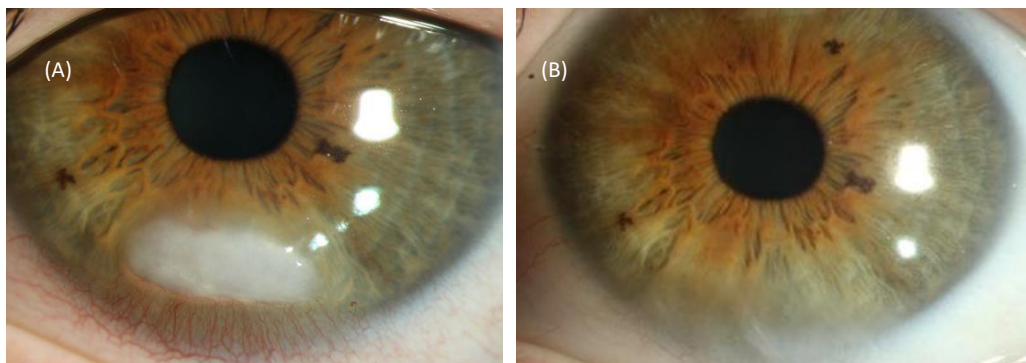


Abbildung 9: Salzmann-Knoten in typischer Lage auf der Hornhaut präoperativ: A: peripherer Salzmann-Knoten, B: Befund postoperativ nach manuellem Debridement und phototherapeutischer Keratektomie.

Medikamente. Nach mechanischem Debridement oder PTK kommen Medikamente zur Förderung der Wundheilung (Dexpanthenol), zur Infektionsprophylaxe (Fluorchinolone) oder gegen Herpesreaktivierung (Aciclovir), zum Schutz vor Haze (Hyaluron, Cyclosporin A, Mitomycin C) und zur Unterdrückung der Metalloproteinase-9 (Erythromycin, Tetrazykline) zum Einsatz [9, 16, 17, 25, 43, 45, 51]. Postoperativ sollte auf die Anwendung von NSAR verzichtet werden, da diese nachweislich einen negativen Effekt auf die Wundheilung ausüben [43].

Mitomycin C Mitomycin C (MMC) ist ein Antibiotikum, das von *Streptomyces caespitosus* produziert wird und so hohe zytotoxische Wirkung aufweist, dass es nicht als Antibiotikum sondern als Zytostatikum Anwendung findet [23]. Als AT eingesetzt inhibiert es die Keratozytenproliferation über Hemmung der DNA-Synthese und hemmt somit Haze und Rezidive [31, 32]. Allerdings besteht bei potentieller Toxizität das Risiko der Hornhauteinschmelzung [9].

SND scheint durch eine Überreaktivität des Epithels begünstigt zu werden, sodass der Einsatz von Mitomycin C gerade hier von Vorteil zu sein scheint [23].

Der Trend zur Nutzung von Mitomycin C geht allerdings zur Dosisreduktion und zur Reduktion der Applikationszeit [23]. Aktuell wird nur bei Rezidiven postoperativ für 60 - 90 Sekunden ein MMC-Schwämmchen auf die Hornhaut aufgelegt.

2.2.6 Prognose

In 90% der Fälle reicht bei SND die symptomatische Therapie aus. In den Fällen, in denen der Visus beeinträchtigt ist oder es zu weitergehenden Beschwerden kommt, muss operativ behandelt werden. Dabei ist der Astigmatismus direkt proportional zur Ausdehnung der Knoten und der Zeit seit erster Diagnosestellung [19].

Mögliche Komplikationen nach operativen Eingriffen umfassen Wundheilungsstörungen, Infektion, Entzündung oder Rezidiv der Grunderkrankung und refraktive Wirkungen [17].

Die Hemidesmosomen und Fibrillen der Basalmembran normalisieren sich nach ca. 15 Monaten [11]. Die Zahl der Hemidesmosomen hängt dabei nicht davon ab, ob die Basalmembran partiell oder total entfernt wurde. Dagegen liegen die subepithelialen Keratozyten bei totaler Entfernung der Basalmembran in einer höheren Dichte vor [24].

Rezidive. Rezidive treten eher morphologisch als klinisch in Erscheinung und zeigen sich nicht in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder Ablationstiefe [18]. Auch wenn ein Rezidiv nicht immer verhindert werden kann, können durch die Therapie zumindest die freien Intervalle verlängert bzw. die Rezidivanzahl verringert werden [5].

Haze. Stromale Wundheilung an der Hornhaut geht mit Hazebildung einher [53]. Haze tritt gewöhnlich innerhalb des 1. Monats postoperativ auf und klingt nach 2 Monaten wieder ab [51].

2.3 Hornhautdystrophien

Von der Salzmann'schen Hornhautdegeneration sind die Hornhautdystrophien abzugrenzen, die nach der IC³D-Klassifikation eingeteilt werden. Die IC³D-Klassifikation wurde 2008 vom IC³D (International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies) vorgeschlagen und 2015 überarbeitet. Hornhautdystrophien sind erbliche, bilaterale und langsam progrediente Erkrankungen, die meist autosomal-dominant, seltener autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt werden. Nach dem klinischen Erscheinungsbild werden 25 Hornhautdystrophien unterschieden, die je nach Lokalisation in 4 Gruppen zusammengefasst werden (siehe Tab.2 S.17) [28, 44, 57, 58].

Tabelle 2: Hornhautdystrophien nach IC³D-Klassifikation [27, 44, 58]

Gruppe	Dystrophien
A	epitheliale und subepitheliale Hornhautdystrophien
B	epithelial-stromale-Transforming-Growth-Factor-Beta-induzierte (TGFBI) Dystrophien inkl. der Dystrophien der Bowman-Lamelle
C	stromale Hornhautdystrophien
D	endotheliale Hornhautdystrophien

Zu den häufigsten Hornhautdystrophien zählen die Fuchs-endotheliale corneale Dystrophie und die Epitheliale Basalmembrandystrophie (EBMD, auch als Map-Dot-Fingerprint Keratopathie (MDF) bekannt). Das Manifestationsalter liegt meist in der 1. - 2. Lebensdekade. Ausnahme bildet hier vor allem die Fuchs-endotheliale corneale Dystrophie mit einem Manifestationsalter in der 5. Lebensdekade. Die Diagnose wird klinisch gestellt: Im breiten Spalt an der Spaltlampe wird die Hornhaut bei weitgestellter Pupille auf charakteristische Veränderungen untersucht, dann wird im schmalen Spalt die Lokalisation der Veränderungen detektiert, im regredienten Licht werden weitere typische Veränderungen untersucht. Sicherheit gibt anschließend eine DNA-Analyse. Die Hornhautdystrophien werden daher auch 4 Kategorien nach genetischen Kriterien zugeordnet (siehe Tab.3 S.18) [28].

Tabelle 3: 4 Kategorien der Hornhautdystrophien nach genetischen Kriterien [44, 57]

Gruppe	Krankheitsentität	Genlocus	Gen
1	gut definiert	bekannt	bekannt
2	gut definiert	bekannt	unbekannt
3	gut definiert	unbekannt	unbekannt
4	schlecht definiert	unbekannt	unbekannt

Viele Hornhautdystrophien lassen noch einige offene Fragen hinsichtlich Vererbung, Epidemiologie, Klinik, Histologie, Immunhistochemie sowie Molekulargenetik [28]. Einige Hornhautdystrophien wurden gelöscht, weil sie genetisch und klinisch einer anderen Entität zugeordnet werden konnten [44]. Das IC³D beobachtet kontinuierlich die aktuelle Forschung zu Hornhautdystrophien und arbeitet neue Erkenntnisse in die IC³D-Klassifikation ein. Die IC³D-Klassifikation wurde sowohl von der American Academy of Ophthalmology (AAO) als auch vom National Eye Institute (NEI) übernommen [44].

2.4 Phototherapeutische Keratektomie mit dem Excimerlaser

2.4.1 Entwicklung des Excimerlasers

1970 wurde am P. N. Lebedew-Physikinstitut in Moskau der erste Excimerlaser von Nikolai Bassow, W. A. Danilitschew und Ju. M. Popow entwickelt. Zur Anregung verwendeten sie das Xenon-Dimer Xe₂ und einen Elektronenstrahl. Lambda Physik baute dann 1977 den ersten kommerziellen Excimerlaser [2, 3].

Die Entwicklung des Excimerlasers hat mit der PTK in der Ophthalmologie eine neue Behandlungsform für Hornhautirregularitäten und Trübungen eingeführt [37]. So bietet seit Mitte der 1980er der Excimerlaser eine neue Möglichkeit der Behandlung von oberflächlichen Hornhauterkrankungen [11]. Eine PTK spart nicht nur Hornhauttransplantate sondern auch deutlich Kosten [45].

Vorteile des Excimerlasers. Aufgrund der extremen Präzision und minimalen Gewebeschädigung erlaubt die PTK eine präzise Entfernung von Hornhaut auf der Ebene der Bowman-Lamelle oder im vorderen Hornhautstroma, und sie kann im Bereich der Sehachse durchgeführt werden [12, 15, 34].

Methoden, die die Bowman-Lamelle penetrieren, haben ein höheres Risiko zur Narbenbildung. Ganz im Gegensatz dazu steht die PTK, die als sehr sicher gilt [34]. Selbst Hornhautnarben innerhalb des vorderen Fünftels der Hornhaut können noch effektiv mit der PTK behandelt werden [39].

Insgesamt kann man resümieren, dass die PTK eine risikoarme und schonende Behandlungsmöglichkeit für oberflächliche Hornhauterkrankungen darstellt [45].

2.4.2 Indikationen für die phototherapeutische Keratektomie

In den letzten beiden Jahrzehnten ist die PTK eine akzeptierte Option für die Behandlung vieler oberflächlicher Hornhauttrübungen und -dystrophien geworden [26]. Dabei ist eine PTK nicht bei allen Patienten sinnvoll. Dies hängt vom Dystrophie-Typ, den subjektiven Beschwer-

den des Patienten, dem präoperativen Refraktionsfehler, der Behandlungsstrategie und den Gewebeeigenschaften bei der Abtragung ab [43].

Bei SND ist eine PTK indiziert, wenn manuelles Debridement allein nicht ausreicht, schwierig ist, oder Bowman-Lamelle oder Stroma verletzt werden [31]. Auch bei Kindern ist die PTK effektiv und wichtig zur Vermeidung einer Amblyopie, wenn die Degeneration in der Sehachse liegt oder einen irregulären Astigmatismus verursacht [40].

2.4.3 Ziele der phototherapeutischen Keratektomie

Das primäre Ziel einer PTK ist die Vermeidung oder zumindest Hinauszögerung einer perforierenden Keratoplastik. Ein perfektes funktionelles Ergebnis oder eine kristallklare Hornhaut sind bei der PTK zunächst zweitrangig. Dabei ist je nach Ausgangslage die Verbesserung des BCVA um 2 - 5 Zeilen (Dezimalstufen) zu erwarten [42]. Ein weiteres wichtiges Ziel der PTK ist eine Erhöhung und Stabilisierung der Epithelanhaftung durch Regularisierung der Augenoberfläche. Eine partielle Ablation der Bowman-Lamelle ergibt ein gutes Bett für die Migration der Epithelzellen und verbessert die Adhäsion der Hemidesmosomen (siehe Abb. 10 rechts S. 21) [34, 43]. Auch Dedes et al. konnten bestätigen, dass durch die PTK die Verbindung der Basalzellen zum darunter liegenden Gewebe verstärkt und Zelltrümmer entfernt werden [12]. Dabei wird auch irregulärer Astigmatismus vermindert [49].

Mit derselben PTK können bei unterschiedlichen Krankheitsbildern drei wesentliche Ziele verfolgt werden: **Werden oberflächliche Trübungen entfernt, wie bei Narben, SND, oberflächliche Dystrophien (MDF, granuläre, gittrige, makuläre, Reis-Bücklers, Thiel-Behnke, Rezidive auf Transplantat) spricht man von o-PTK. Dient die PTK der Regularisierung eines Astigmatismus, wenn wiederholt Maskierungsflüssigkeit benutzt werden muss, spricht man von a-PTK. Eine e-PTK dient dem Zweck der besseren Epithelanhaftung, wie beispielsweise bei REC [42].**

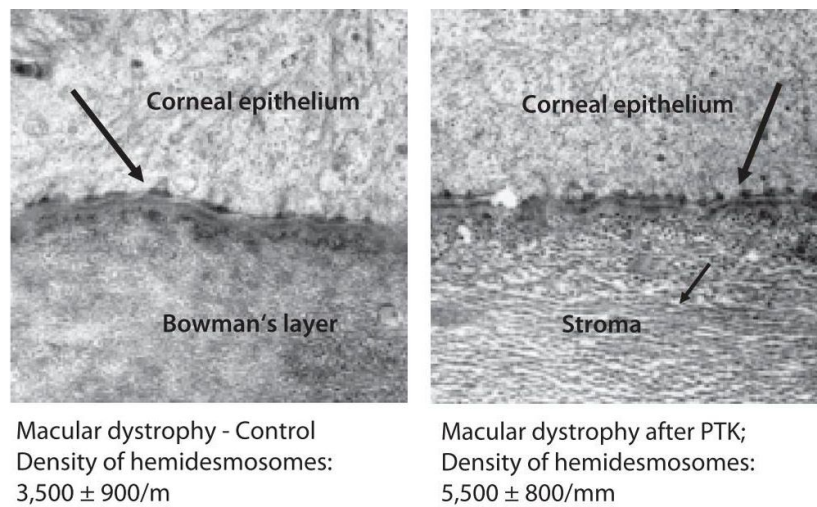


Abbildung 10: Hemidesmosomen der Basalzellen. links: vor Behandlung; rechts: nach phototherapeutischer Keratektomie verbesserte Adhäsion durch höhere Anzahl der Hemidesmosomen in den Basalzellen und der Basalmembran [43].

2.4.4 Durchführung der phototherapeutischen Keratektomie

Ablauf. Die PTK wird unter lokaler Anästhesie durchgeführt mit 0,5 prozentigem Proparacaine Hydrochloride AT, 3 mal in 5 Minuten vor PTK appliziert. Das Auge wird mittels Lidklemme offengehalten [31]. Cocain-Tropfen brechen die Hemidesmosomen auf und lösen das Epithel von seiner Unterlage. Das erleichtert die manuelle Abtragung [43]. Das Epithel und vorhandene Knoten werden mit einem Hockeymesser entfernt [31].

Zur weiteren Ablation wird ein 193-nm ArF (Argonfluorid) Excimerlaser eingesetzt. Der Laser erzeugt UV-Lichtimpulse, welche die Hornhaut im Submicrometer Bereich präzise abtragen. Der Patient soll den Lichtpunkt im Laser fixieren. Zusätzlich kann das Eye-tracking-System eingeschaltet werden, außer bei sehr fortgeschrittenen Erkrankungen, bei denen der Patient das Licht nicht mehr fixieren kann [31].

Der Durchmesser der Behandlungszone wird möglichst groß gewählt (siehe Abb. 11d S. 22) und die Behandlungstiefe je nach Tiefe der Trübung. Anschließend wird eine Verbandslinse aufgesetzt [31].

Zur postoperativen Therapie gehören neben therapeutischer Kontaktlinse und Ofloxacin-AT

auch NSAR-AT bis zum Epithelschluss. Nach Epithelschluss wird die Therapie umgestellt auf Prednisolon-AT. Ergänzend werden benetzende Augentropfen eingesetzt [23, 39].

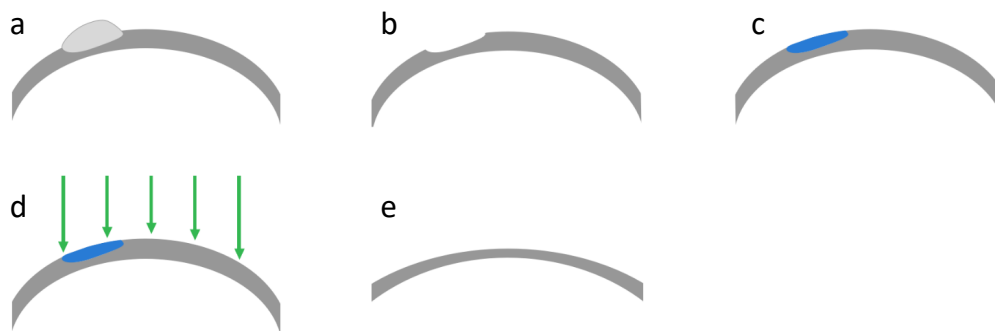


Abbildung 11: Funktionsprinzip der Therapie mittels Laser. (a) typische Lage eines SND-Knotens, (b) unregelmäßige, raue Oberfläche der Hornhaut nach manuellem Debridement, (c) Auffüllen der Unebenheiten mit Maskierungsflüssigkeit, (d) die Maskierungsflüssigkeit verhält sich beim Lasern wie Hornhaut, (e) geglättete Hornhaut mit Hyperopic Shift nach zentraler Läsion (beziehungsweise Myopic Shift bei peripherer Läsion - nicht abgebildet).

Funktionsprinzip. Der Laser trennt Moleküle und spaltet dadurch das Gewebe und abladert es. Pro Laserimpuls werden ca $0,25 \mu\text{m}$ abladert [13]. Ältere Laser wie der MEL 70 (Zeiss Meditec) arbeiten dabei mit vom Chirurgen intendierten Werten, neuere Laser wie der Amaris 750S (Schwind eye-tech-solutions) arbeiten mit Planungssoftware, die sich auf topometrische Messdaten stützt, und setzen automatisch High fluence Energie und Low fluence Energie ein: 80% der Ablation wird zur Reduktion der Behandlungszeit in High fluence Level durchgeführt ($> 400 \text{ mJ} / \text{cm}^2$). 20% der Ablation wird zur Feinkorrektur des stromalen Betts in Low fluence Level ($< 200 \text{ mJ} / \text{cm}^2$) durchgeführt [4].

Die genaue Zentrierung des Excimerlasers ist für einen Erfolg hinsichtlich der postoperativen Sehschärfe und Sehqualität ein entscheidender Faktor. Moderne Lasersysteme mit Eye-Trackern gleichen kleine unwillkürliche Augenbewegungen des Patienten selbständig aus und sorgen somit für eine genaue Zentrierung. Wenn der Patient nicht in der Lage ist, das Auge still zu halten und auf einen Lichtpunkt zu fixieren, kann auch ein Eye-Tracker die Abweichungen

nicht korrigieren. Andererseits sorgen Sakkaden des Auges für einen höheren Glättungseffekt. Daher wird gerade bei der Behandlung der SND der Eye-Tracker, falls vorhanden, abgeschaltet.

Maskierung. Damit bei der Excimerlaserbehandlung das unregelmäßige Oberflächenrelief nicht einfach in die Tiefe kopiert wird, werden die Täler mit einer maskierenden Flüssigkeit aufgefüllt, die Verdampfungseigenschaften hat, die der Hornhaut vergleichbar sind, sodass der Laserabtrag zu einer gleichmäßig ebenen Oberfläche führt. Bei der PTK wird Methylcellulose oder NaCl-Lösung als Maskierungsflüssigkeit genutzt (siehe Abb. 11c S. 22) [43, 45].

Effekte. Nach PTK konnten in der Basalmembran verstärkt Ausläufer von stromalem Kollagen (fast 4 μm in die Basalzellschicht) und Kollagen 7 (einer Hauptkomponente von Ankerfibrillen und Hemidesmosomen entlang der Basalmembran) nachgewiesen werden. Dadurch wird die Verbindung des Epithels deutlich verbessert (siehe Abb. 10 S. 21 und vgl. Abb. 2 S. 5). Diese Hemidesmosomen und Fibrillen normalisieren sich nach ca. 15 Monaten [8, 11, 12, 34].

In den ersten 4 Monaten ist die Nervendichte im subbasalen Nervenplexus reduziert, danach steigt sie wieder an [24]. Dadurch ist die Sensibilität der Hornhaut anfangs herabgesetzt, die Folge kann eine verzögerte Wundheilung sein und die Gefahr unbemerkter Verletzungen steigt [8].

Durch die PTK wird die Bowman-Lamelle entfernt (siehe Abb. 6 S. 9 und siehe Abb. 11d und e S. 22), ein neues Bett für migrierende Epithelzellen wird geformt und der Hemidesmosomenkomplex und das anteriore Stroma werden zur Bildung von Ankerfibrillen stimuliert [12, 48].

Eine PTK bewirkt normalerweise durch den zentralen Abtrag der Hornhaut einen Hyperopic Shift (siehe Abb. 11e auf Seite 22). Bei SND ergab sich statt dem erwarteten hyperopen ein

myoper Effekt von durchschnittlich 1,5 dpt SEQ. Das liegt daran, dass bei SND die Knoten meist peripher liegen [8]. Ein Hyperopic Shift ist direkt abhängig von der Ablationstiefe: Je geringer die Ablationstiefe um so geringer die refraktiven Veränderungen [15]. Die Visusverbesserung nach PTK lässt sich am ehesten durch die gleichmäßigere Oberfläche erklären. So erklärt sich auch die Reduzierung eines irregulären Astigmatismus [34].

2.4.5 Prognose nach phototherapeutischer Keratektomie

Die Erfolgsrate bei PTK liegt zwischen 74 und 100 % [5, 11, 18, 39]. Bei SND ist oft die komplette Entfernung der Knoten möglich [55]. Die Verbesserungen bezüglich Epithelintegrität und Visus sind auf lange Sicht stabil [26].

Eine PTK soll irregulären Astigmatismus korrigieren, kann diesen aber auch bedingen. Das Laserzentrum muss in der Pupillenmitte liegen, nicht in der Mitte der Dystrophie. Sollte die Dystrophie nur eine Hälfte der Hornhaut betreffen ist eine Laserung der gesunden Hälfte nicht vermeidbar - nur so kann ein irregulärer Astigmatismus verhindert werden. Dieser Umstand wird über Monate hinweg teilweise durch das epitheliale Remodeling kompensiert [39, 43].

Wundheilung. Der Epithelschluss nach PTK zeigt sich in der Regel innerhalb von 2 bis 9 Tagen [5] - bei verzögerter Wundheilung selten erst innerhalb eines Monats [17, 26]. Die Epithelialisierung wird möglicherweise beeinflusst durch Faktoren wie Alter, Ablationstiefe und die unterhalb des Epithels vorherrschenden Verhältnisse [8].

Die Wundheilung nach PTK gliedert sich in 3 Phasen:

- 1) Reepithelisierung: 3 - 4 Tage bis zu wenigen Wochen (verspätet),
- 2) stromales Remodeling: Wochen bis Monate und
- 3) refraktive Änderungen: bis zu einigen Monaten [43].

Es gibt verschiedene Gründe für eine gestörte Reepithelialisierung: verletzte Bowman-Lamelle,

Toxizität der postoperativen Medikation, NSAR, präoperative Entzündungen der Bindehaut oder des Lides, Tränenfilmdysfunktionen oder rheumatoide Erkrankungen [8,43]. Weitere Ursachen für eine Wundheilungsstörung können sein: neurotrophe Prozesse, Probleme der okulären Adnexe, ein Rezidiv der Grunderkrankung, Limbusstammzellinsuffizienz, Infektion oder gittrige Dystrophie [8,17].

Zur Prophylaxe sollte die Wundheilungsreaktion mit Eigenserum-AT, therapeutischen Kontaktlinsen und einer präoperativen Optimierung der Lidstellung gefördert werden. Ein rascher Epithelschluss reduziert Narbenbildung und wird mittels benetzender Augentropfen gefördert. Eine anschließende Behandlung mit Steroiden sollte über mehrere Monate ausschleichend appliziert werden [17].

2.4.6 Komplikationen

Das Komplikationsrisiko nach PTK bei SND ist größer als bei primär refraktiver Chirurgie, da das entfernte Gewebe erkrankt ist. Mögliche Komplikationen umfassen Wundheilungsstörungen, Infektion, immunologische Komplikationen bei Zustand nach Keratoplastik, Entzündung oder ein Rezidiv der Grunderkrankung. PTK-spezifisch sind vor allem unerwünschte refraktive Wirkungen, wie die Hyperopisierung, irregulärer Astigmatismus und Zerstörung des subepithelialen Nervenplexus oder Tränensekretionsstörungen [17].

Trockenes Auge. Die häufigste Komplikation ist das trockene Auge [1,47], wobei die PTK jedoch auch die Stabilität des Tränenfilms und die Break-Up-Time verbessert und damit ebenfalls zu einem verbesserten Visus beitragen kann [39].

Sensibilität. Bei einer PTK wird der subepitheliale Nervenplexus entfernt. Daher ist mit einer zumindest vorübergehenden Reduktion der Hornhautsensibilität zu rechnen [17].

Perforation. In komplizierten Fällen kann es zu Reepithelialisierungsstörungen bis hin zur Hornhautperforation kommen [17]. Die Reepithelialisierung ist insbesondere bei gittriger Dys-

trophie signifikant verlängert [8].

Infektionen. Solange das Epithel nicht geschlossen ist, ist das Infektionsrisiko erhöht. Meist handelt es sich um grampositive Streptokokken der Lidrandflora. Eine Herpes-Keratitis-Reaktivierung nach PTK ist häufig.

Anisometropie. Je nach Refraktionsstatus des Partnerauges ist die Anisometropie nach der Behandlung größer als vor der Behandlung [45]. Eine Myopisierung des behandelten Auges durch Zunahme der zentralen Hornhautradien entsteht insbesondere, wenn die therapeutische Keratektomie in der Hornhautperipherie erfolgt, also insbesondere bei SND [17].

Augeninnendruck. Der Augeninnendruck (IOD) wird in der Regel applanatorisch gemessen und ist bei dieser Art der Messung abhängig von der Hornhautdicke. Es gibt auch andere Verfahren der IOD-Messung, die nicht von der Hornhautdicke abhängig sind. Diese haben sich jedoch wegen hohem Aufwand und anderen Faktoren nicht flächendeckend etabliert [56]. Da der Augeninnendruck ein wichtiger diagnostischer Parameter in der Augenheilkunde darstellt, wurde der IOD-Korrekturwert in dieser Studie aufgrund der zu erwartenden Hornhautdickenabnahme durch PTK bestimmt und ausgewertet. Er berechnet sich aus der Hornhautdicke im Vergleich zur normalen Hornhaut mit Werten von im Mittel $530\mu\text{m}$.

Rezidive. Szentmary et al. stellen den ursächlichen Zusammenhang zwischen Zunahme der Hemidesmosomendichte und Abnahme der Rezidive nach PTK fest [34,51]. Es ist dabei noch nicht ganz geklärt, ob das Auftreten von Rezidiven mit der Ablationstiefe des Lasers sowie dem postoperativen Vorhandensein der Bowman-Lamelle zusammenhängt. Selbst die Totalentfernung der Bowman-Lamelle kann das Auftreten von Rezidiven nicht verhindern. Rezidive, egal welcher Form, scheinen auch nicht mit Alter oder Geschlecht in Zusammenhang zu stehen [18]. Die Zeitspanne bis zur Entstehung von Rezidiven ist individuell stark unterschiedlich. Vorteil der PTK ist, dass sie bei Rezidiven so oft wiederholt werden kann, solange ausreichend Stroma

vorhanden ist [43].

Nachteile der PTK. Hersh et al. haben schon 1998 auf einen wesentlichen Nachteil der PTK hingewiesen, der bis heute nicht an Gültigkeit verloren hat: die PTK mittels Excimerlaser ist eine Kunst. Es handelt sich hier um einen qualitativen Abtrag, dessen Erfolg stark von der Erfahrung des Chirurgen und weniger vom Excimerlaser selbst abhängt [21].

2.5 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer retrospektiven Studie die Entwicklung von Visus, Refraktion und Astigmatismus bei SND nach PTK in Abhängigkeit des verwendeten Excimerlasers (MEL 70 versus Amaris 750S) über einen Zeitraum von 6 Monaten zu untersuchen. Die Visusverbesserung nach PTK bei SND wurde schon in einigen Studien belegt. In dieser Studie soll untersucht werden, ob die Wahl des Excimerlasers zu einem signifikant besseren Erfolg nach PTK führt.

3 Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Studie durchgeführt.

Als Zielmessgröße wurde der BCVA, die Refraktion und der Astigmatismus prä- und postoperativ im Rahmen einer kompletten ophthalmologischen Untersuchung ermittelt. Hierbei wurden Nachuntersuchungen 6 Wochen und 6 Monate postoperativ durchgeführt. Da in einigen Fällen Nachuntersuchungen nicht wahrgenommen wurden bzw. Zwischenkontrollen abweichend von den genannten Intervallen stattgefunden haben, wurden für die Untersuchungszeitpunkte Intervalle festgelegt, nach denen die erhobenen Daten ausgewertet wurden (siehe Tab. 4 S. 29).

Tabelle 4: Postoperative Untersuchungsintervalle

1)	1. postoperativer Kontrolltermin nach 6 Wochen:	3 - 10 Wochen
2)	2. postoperativer Kontrolltermin nach 6 Monaten:	4 - 8 Monate

Für jedes Auge wurden alle aktenkundigen Nachuntersuchungen mit Zielmesswerten erfasst und einem Untersuchungsintervall zugeordnet (siehe Tab. 4 S. 29). Zum Teil konnten bei einigen Nachuntersuchungen einzelne Ziel-Parameter nicht erhoben werden.

Aus den dokumentierten Operationen wurden 2 Gruppen gebildet (siehe Tab. 5 S. 29).

Tabelle 5: Studiengruppen

Zeiss-Gruppe	PTK bis zum 13.11.2014	MEL 70	Zeiss Meditec
Schwind-Gruppe	PTK ab dem 14.11.2014	Amaris 750S	Schwind eye-tech-solutions

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit mindestens einer PTK bei der Diagnose SND, wobei die Diagnose anhand der für diese Erkrankung typischen und vorab beschriebenen Klinik gestellt wurde.

3.1 Patientenkollektiv

Von 181 Patienten, die sich 2007 bis 2017 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar (Deutschland) einer PTK bei SND unterzogen, wurden prä- und postoperative Daten erhoben. Es wurden Daten zu Alter, Geschlecht, indikationsgebender Erkrankung, Auge, Operationstag, Prä- und Postmedikation, Excimerlaser, Ablationstiefe, Maskierung, Operateur und Nebendiagnosen erhoben.

3.2 Operationsverfahren und Laser

Für die PTK wurde in allen Fällen ein Excimerlaser mit einer Laserwellenlänge von 193 nm verwendet. Diese Wellenlänge wird mittels Argonfluid (ArF) erreicht.

Die PTK wurde in der Regel in Tropfanästhesie, selten in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Alle Patienten erhielten zur Schmerzreduktion präoperativ auf Station Targin[®] 10/5 mg (bis 70 kg KG) oder Targin[®] 20/10 mg (über 70 kg KG) per os. Einige Augen wurden 1 - 3 x maskiert mit hypotonischen AT (Vislube[®]) und somit mehrfach mit dem Laser in einer Sitzung behandelt. Alle Augen wurden postoperativ mit einer therapeutischen Kontaklinse versorgt.

Prämedikation. Die Patienten wurden standardmäßig direkt präoperativ mit Pilocarpin 1% zur Miosis, Voltaren[®] EDO AT (Diclofenac) zur Entzündungsreduktion, Conjuncaïn[®] und Cocain AT zur Lokalanästhesie prämediziert.

Postmedikation. Die Patienten wurden standardmäßig mit Hylogel[®] 8 x täglich und Floxal[®] EDO AT 5 x täglich bis zum Epithelschluss nachbehandelt.

Zur Analgesie wurden standardmäßig Tramal[®], Ibuprofen, Targin[®] und Metamizol nach Bedarf und gewichtsadaptiert (s.o.) einzeln oder in Kombination eingesetzt .

3.2.1 Excimerlaser MEL 70 (Zeiss Meditec)



Abbildung 12: Excimerlaser MEL 70 von Zeiss Meditec [www.zeiss.es; www.youtube.com/watch?v=OMdJLYW0ILw, 01.12.2021]

Bis 13.11.2014 wurde in der Augenklinik der ArF-Excimerlaser MEL 70 von Zeiss Meditec (Carl Zeiss Meditec Vertriebsgesellschaft mbH, Rudolf-Eber-Str. 11, 73446 Oberkochen, Deutschland) für die PTK eingesetzt (siehe Abb. 12 S. 31). Seine Spezifikationen sind in Tabelle 6 S. 32 zusammengestellt. Ursprünglich wurde er für die Laser in situ Keratomileusis (LASIK) entwickelt und wird noch zur Femto-LASIK und zur photorefraktiven Keratektomie (PRK) verwendet. Er bietet zusätzlich einen einfachen Fluence-Test. Standardmäßig wurde eine optische Zone von 9,5 mm behandelt.

Tabelle 6: Spezifikationen des Excimerlasers MEL 70 (Zeiss Meditec)

Erscheinungsjahr	1997
Typ	Argon Fluid (ArF)
Pulsrate	50 Hz
Pulsdauer	15 nsec
Wellenlänge	193 nm
Fluenz	150 mJ/cm ²
Zielstrahlodiode	635 nm (Laserklasse 1)
Behandlungszone	1,2 - 10 mm
Spotprofil	Gauß-Strahlprofil
Energie	15 mJ / Puls

3.2.2 Excimerlaser Amaris 750S (Schwind)



Abbildung 13: Excimerlaser AMARIS 750S von Schwind eye-tech-solutions [www.eye-tech-solutions.com].

Tabelle 7: Spezifikationen des Excimerlasers Amaris 750S (Schwind)

Erscheinungsjahr	2014
Typ	Argon Fluid (ArF)
Pulsrate	750 Hz
AFLA	Automatic Fluence Level Adjustment
Spotgröße	0,54 mm
Wellenlänge	193 nm
Spotprofil	Super-Gauss
Fluenz	automatisch: 80% High Fluence, 20% Low Fluence
Eyetracking	1050 HZ
Abtragung	Smart Pulse Technology
Kontrollverfahren	ITEC Intelligent Thermal Effect Control
Behandlungsplanung	Schwind CAM

Ab 14.11.2014 wurde der ArF-Excimerlaser AMARIS 750S von Schwind (Schwind Eye-Tech-Solutions GmbH, Mainparkstr. 6-10, 63801 Kleinostheim, Deutschland) für die PTK eingesetzt (siehe Abb. 13 S. 32). Seine Spezifikationen können der Tabelle 7 auf Seite 33 entnommen werden [www.eye-tech-solutions.com].

Pulsrate. Eine Pulsfrequenz von 750 Hz sorgt für eine äußerst schnelle Behandlungszeit. Eine Dioptrie Myopie (ohne Astigmatismus, 12,5 mm HSA, 6 mm optische Zone) wird in nur 1,5 Sekunden mit einer sehr hohen Präzision korrigiert. Die somit stark verkürzte Behandlungszeit verkürzt nicht nur die Zeit, in der der Patient die Lichtquelle fixieren muss, sondern vermindert auch die Gefahr der Hornhautdehydrierung [www.eye-tech-solutions.com].

AFLA. Für eine extrem hohe Präzision sorgt das Verfahren Auto Fluence Level Adjustment (AFLA), welches das optimale Verhältnis von Pulsfrequenz, Pulsanzahl und Energieeinsatz auslotet (siehe Abb. 14 S. 34). Etwa 80 Prozent des Abtrags erfolgen mit einem hohen Fluencewert. Für die Feinarbeit – die verbleibenden 20 Prozent – schaltet das Lasersystem

automatisch auf Low Fluence um [www.eye-tech-solutions.com].

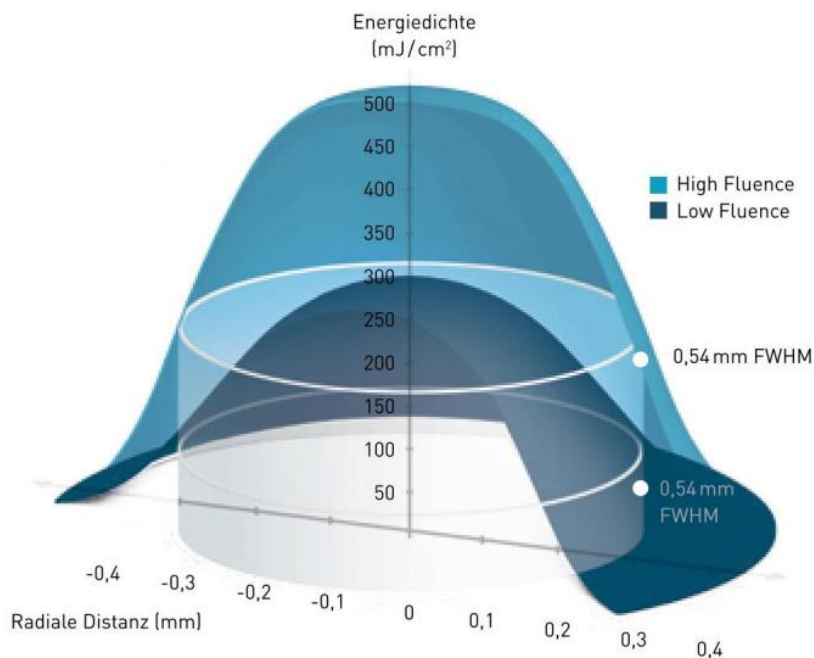


Abbildung 14: Automatic Fluence Level Adjustment (AFLA): Profil des Fluence bei High und Low Level: Durch kombinierten Einsatz beider Level wird ein optimales Verhältnis von Pulsanzahl und Energieeinsatz erreicht. [www.eye-tech-solutions.com].

Spot. Die sehr kleine Spotgröße zusammen mit dem Super-Gauss'schen Spotprofil sorgt für einen besonders glatten und gewebsparenden Abtrag [www.eye-tech-solutions.com].

Eyetracking. Die Kamera des Eyetrackers beobachtet die Position des Auges mit 1.050 Messungen pro Sekunde und einer Reaktionszeit von 1,6 ms. Die Reaktionszeit des gesamten Lasersystems beträgt nur 3 ms. Der aktive 6D Eyetracker beeindruckt mit einer Reihe von Vorteilen: Neben den linearen Augenbewegungen (1. und 2. Dimension) lassen sich horizontale und vertikale Rollbewegungen des Auges (3. und 4. Dimension) exakt bestimmen und kompensieren. Der Ausgleich der Augenrotationen um die Sehachse erfolgt mit der statischen und dynamischen Advanced Cyclotorsion Control (5. Dimension). Mit Hilfe des aktiven Z-Trackings werden Augenbewegungen um die Z-Achse (6. Dimension) kompensiert. Auch die

automatische Pupillengrößenkorrektur sowie die „Pupil Centroid Shift Compensation“ gehören zum Leistungsumfang [www.eye-tech-solutions.com].

Abtragung. Die innovative „Smart Pulse Technology“ sorgt bei allen Behandlungsmethoden mittels optimiertem geometrischem Hornhautmodell, Abtragungspuls und Pulsverteilung für eine besonders glatte Hornhautoberfläche - und dies bereits in der postoperativen Phase. Oberflächenbehandlungen profitieren insbesondere, da hier kein LASIK-Flap zur Glättung der stromalen Oberfläche beiträgt [www.eye-tech-solutions.com].

Kontrollverfahren. Das thermische Kontrollverfahren schont selbst bei sehr hoher Ablationsgeschwindigkeit das Hornhautgewebe. Die Laserpulse werden räumlich und zeitlich sortiert. Dies führt dazu, dass die nachfolgenden Pulse schneller näher an die Position der zuvor applizierten Laserpulse heranrücken können [www.eye-tech-solutions.com].

Behandlungsplanung. Die „SCHWIND CAM“ Software bietet eine optimale Behandlungsplanung für ein sehr breites Anwendungsspektrum in der refraktiven und therapeutischen Hornhautchirurgie. Das Modul „PTK-CAM“ lokalisiert exakt oberflächliche und auch tiefe Hornhautnarben und Hornhautdegenerationen. Diese können durch einen wahlweise kreisrunden, elliptischen oder auch personalisierten Gewebeabtrag korrigiert werden [www.eye-tech-solutions.com].

3.3 Zielparameter

Als Zielparameter wurde in allen erfassten ophthalmologischen Untersuchungen Visus, Refraktion und Astigmatismus präoperativ und im postoperativen Follow-up mittels Autorefraktometer NIDEK AR1 (Oculus) (objektiver BCVA) und/oder Sehschärfenprüfung durch den Arzt an der Sehtafel (nach Snellen) oder mittels Phoropter (subjektiver BCVA) bestimmt. Die Pentacam HR (Oculus) und der Scheimpflug Topographer TMS-5 (Tomey) lieferten ebenfalls objektive Messwerte zu Refraktion und Astigmatismus. Zusätzlich wurden einige Parameter der Hornhautstruktur, wie Pachymetrie und Keratometrie erfasst. Das Endothelzellmessgerät EM-4000 (Tomey) lieferte die Meßwerte zu den Endothelzellen: Endothelzellgröße und -dichte.

3.3.1 Visus

Es wurde sowohl der BCVA als auch der Uncorrected Visual Acuity (UCVA) ermittelt. Diese wurden mittels Sehtafel (nach Snellen) im definierten Patient-Tafel-Abstand von 6 Metern ermittelt. In einigen Fällen lag kein subjektiver Wert vor. Daher wurde auch der objektive Wert (ermittelt durch Autorefraktometer) ausgewertet.

3.3.2 Refraktion

Die Refraktion wurde sowohl aus Werten der manuellen Refraktion als auch des Autorefraktometers als Sphärische Äquivalent (SEQ) berechnet. Das SEQ berechnet sich aus Sphäre plus $1/2$ Minus-Zylinder.

3.3.3 Astigmatismus

Der Astigmatismus wurde sowohl aus Werten der manuellen Refraktion als auch der Pentacam und des Autorefraktometers berechnet und getrennt ausgewertet.

3.4 Diagnostik

Zur **Diagnostik** kamen folgende Geräte zum Einsatz:

3.4.1 Autorefraktometer NIDEK AR1 (Oculus)

Der Autorefraktometer NIDEK AR-1 (Oculus Optikgeräte GmbH, Münchholzhäuser Straße 29, 35582 Wetzlar, Deutschland) arbeitet nach dem Prinzip der Fundusreflex-Methode, bei der ein Messareal von bis zu 6 mm analysiert wird. Die so erhaltenen Daten liegen sehr nah an der subjektiven Refraktion. Das Gerät liefert Daten zu Sphäre und Zylinder [www.oculus.de].

3.4.2 Pentacam HR (Oculus)

Die Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Münchholzhäuser Straße 29, 35582 Wetzlar, Deutschland) basiert auf der Scheimpflug-Technologie und macht hochauflösende Bilder und Messungen vom vorderen Augenabschnitt. 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. Die Hornhautdicke wird sowohl kartographisch als auch tabellarisch dargestellt.

Die Pentacam HR basiert auf der Scheimpflug Slit-Image-Fotografie. Es handelt sich um einen nichtinvasiven vorderen Segmenttomographen, der einen 475-nm-Monochrom-Lichtschlitz zur Beleuchtung der Hornhaut und eine 1,45-Megapixel-Kamera für die Fotografie verwendet. Die Kamera dreht sich während des Scanzeitraums um die Fixierlinie. Es stehen verschiedene Scanoptionen zur Verfügung, darunter ein Scan mit 25 Bildern (1 Sekunde), ein Scan mit 50 Bildern (2 Sekunden) und ein Hornhautfein-Scan (50 Bilder in 1 Sekunde). Aus diesen Bildern berechnet das System ein 3D-Modell des vorderen Segmentes von bis zu 138.000 echten Höhenpunkten. Jede Augenbewegung wird von einer zweiten Kamera erkannt und passt das System entsprechend an [www.oculus.de].

Aus der Vielzahl der von der Pentacam erfassten Daten waren für diese Studie die in Tabelle 8 auf S. 38 dargestellten Daten von Bedeutung.

Tabelle 8: Messdaten der Pentacam HR

RhV	Horizontaler Radius der Hornhautvorderfläche
RvV	Vertikaler Radius der Hornhautvorderfläche
RmV	Mittelwert aus RhV & RvV
Astigmatismus	Astigmatismus der Hornhautvorderfläche
K-Max	Maximale Brechkraft der Hornhautvorderfläche
Pachymetrie Pupillenzentrum	Hornhautdicke im Zentrum
Pachymetrie Apex	Hornhautdicke am Apex
Pachymetrie Dünkste Stelle	Dünkste gemessene Hornhautdicke
Hornhautvolumen	Gesamtvolumen der Hornhaut
ISV	Index of Surface Variance
IVA	Index of Vertical Asymmetry

3.4.3 Scheimpflug Topographer TMS-5 (Tomey)

Der TMS-5 (Tomey GmbH, Wiesbadener Str.21, 90427 Nürnberg, Deutschland) stellt den vorderen Augenabschnitt kartographisch und tabellarisch dar. Der TMS-5 kombiniert die Erhebung der Hornhauttopographie mittels Placido-Ringen mit der Scheimpflug-Kamera und eliminiert auf diese Weise die Nachteile der Einzelverfahren. Die Messung selbst dauert weniger als eine Sekunde und findet kontaktlos sowie für den Patienten schmerzfrei statt. Durch die sehr kurze Distanz werden die Auswirkungen der Augenbewegungen auf ein Minimum reduziert und auch die Umgebungsbeleuchtung spielt nahezu keine Rolle mehr. Tabelle 9 auf Seite 39 fasst die verwendeten Messdaten des TMS-5 zusammen.

Tabelle 9: Messdaten des TMS-5

SRI	Surface Regularity Index
SAI	Surface Asymmetry Index

3.4.4 Endothelzellmessung EM-4000 (Tomey)

Standardmäßig wurde die Endothelzellzahl, -dichte und -größe mit dem EM-4000 (Tomey GmbH, Wiesbadener Str.21, 90427 Nürnberg, Deutschland) bestimmt. Diese Daten waren zwar für das Ziel der Studie nicht bestimmend, wurden jedoch miterhoben.

Vom EM-4000 wurden die in Tabelle 10 S. 39 dargestellten Daten erfasst.

Tabelle 10: Messdaten der Endothelzellmessung

Number	Anzahl der erkannten Zellen pro Bildschirmausschnitt
CD	Zelldichte in Anzahl / mm ²
AVG	Zellgröße in μm^2
SD	Standarabweichung der Zellgröße
CV	Variationskoeffizient der Zellgröße

3.5 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Datenerfassung, Auswertung, Grafikerzeugung, Textdarstellung und der Quellennachweis erfolgten unter Verwendung folgender Verfahren:

Die Daten wurden aus den Patientenakten mithilfe einer standardisierten Eingabemaske in eine Access-Datenbank übertragen (Microsoft Access 2013). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Tabellen und Grafiken wurden mit Microsoft Excel erzeugt. Einzelne Abbildungen wurden mit Microsoft Office (Home and Student 2013) oder IrfanView for Windows bearbeitet. Zur Recherche und als Literaturverwaltung wurde Citavi 6.0 verwendet. Zur Erstellung des Textdokumentes kam TeXstudio 2.12 (LaTeX) mit MikTeX 2.9 zur Anwendung.

Die beschriebene Fragestellung wurde mit Hilfe der erfassten Parameter bearbeitet. Zunächst wurde eine allgemeine deskriptive Statistik mit Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median erstellt.

Um die Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Gruppen zu überprüfen, wurde als statistischer nichtparametrischer Test der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test gewählt. Die Berechnung des Vertrauensbereichs und des Konfidenzintervalls erfolgte zweiseitig. Es wurde jeweils mit zweiseitigen Gegenhypothesen geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angegeben. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Geschlecht

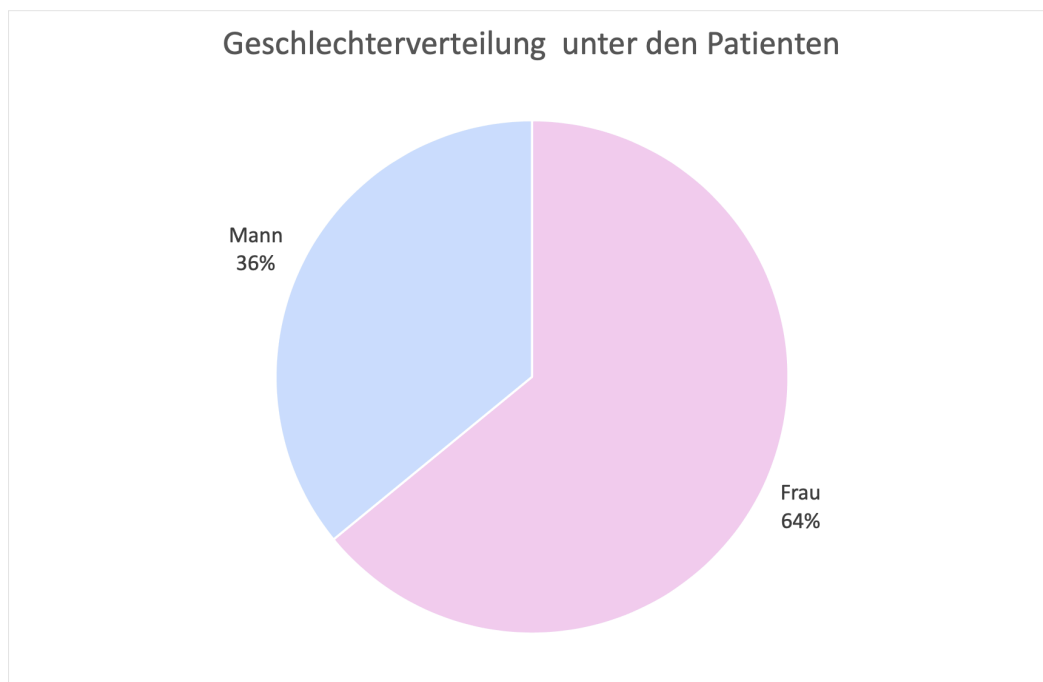


Abbildung 15: Geschlechterverteilung in der Patientenpopulation.

Unter den 181 Patienten waren 116 Frauen (64,1%) und 65 Männer (35,9%) (siehe Abb. 15 S. 41).

In der Zeiss-Gruppe wurden 154 Phototherapeutische Keratektomien (PTKs) erfasst, davon 101 (65,6%) an Frauen und 53 (34,4%) an Männern. In der Schwind-Gruppe wurden 118 PTKs erfasst, davon 74 (62,7%) an Frauen und 44 (37,3%) an Männern (siehe Abb. 16 S. 42). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p < 0,708$).

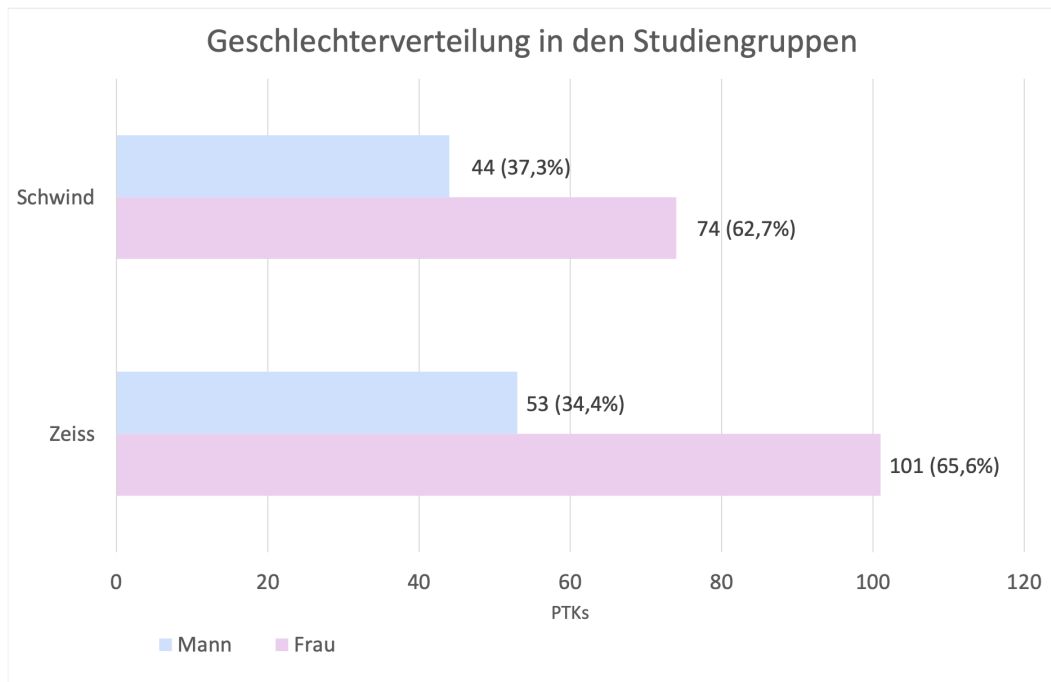


Abbildung 16: Geschlechterverteilung in den Studiengruppen.

4.1.2 Alter

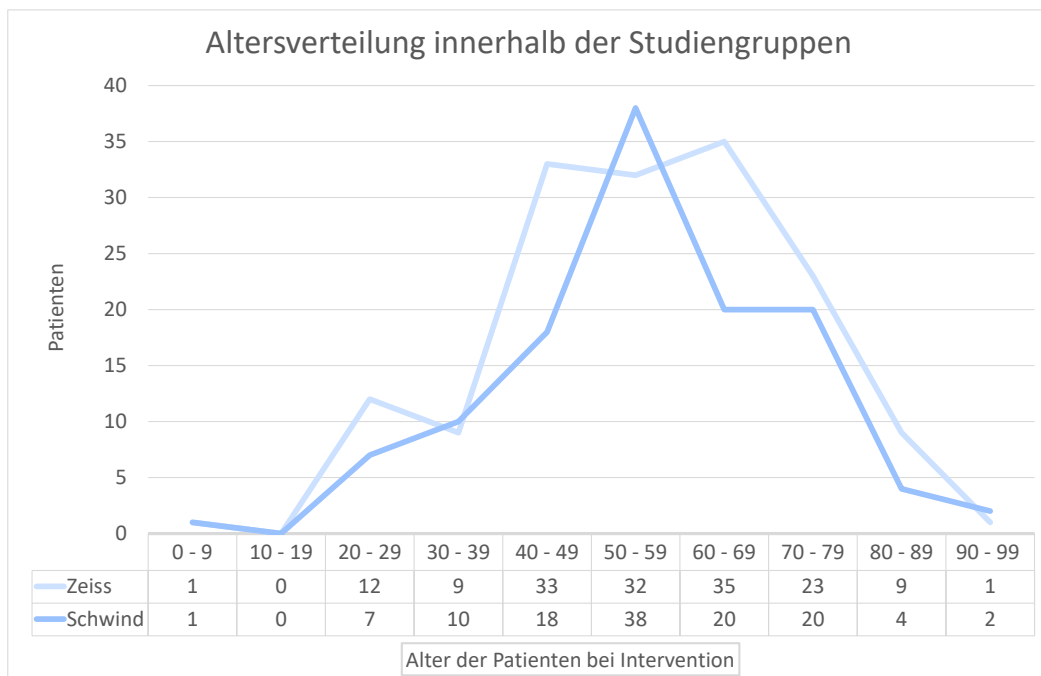


Abbildung 17: Altersverteilung in den Studiengruppen.

Das mittlere Alter der SND-Patienten lag bei $56,1 \pm 16$ Jahren. Der jüngste Patient war 5 Jahre alt, der älteste 94 Jahre. Das mittlere Alter lag in der Zeiss-Gruppe bei $55,8 \pm 16,4$ Jahren und in der Schwind-Gruppe bei $56 \pm 15,5$ Jahren ($p < 0,865$) (siehe Abb. 17 S. 42).

4.1.3 Augen in den beiden Studiengruppen

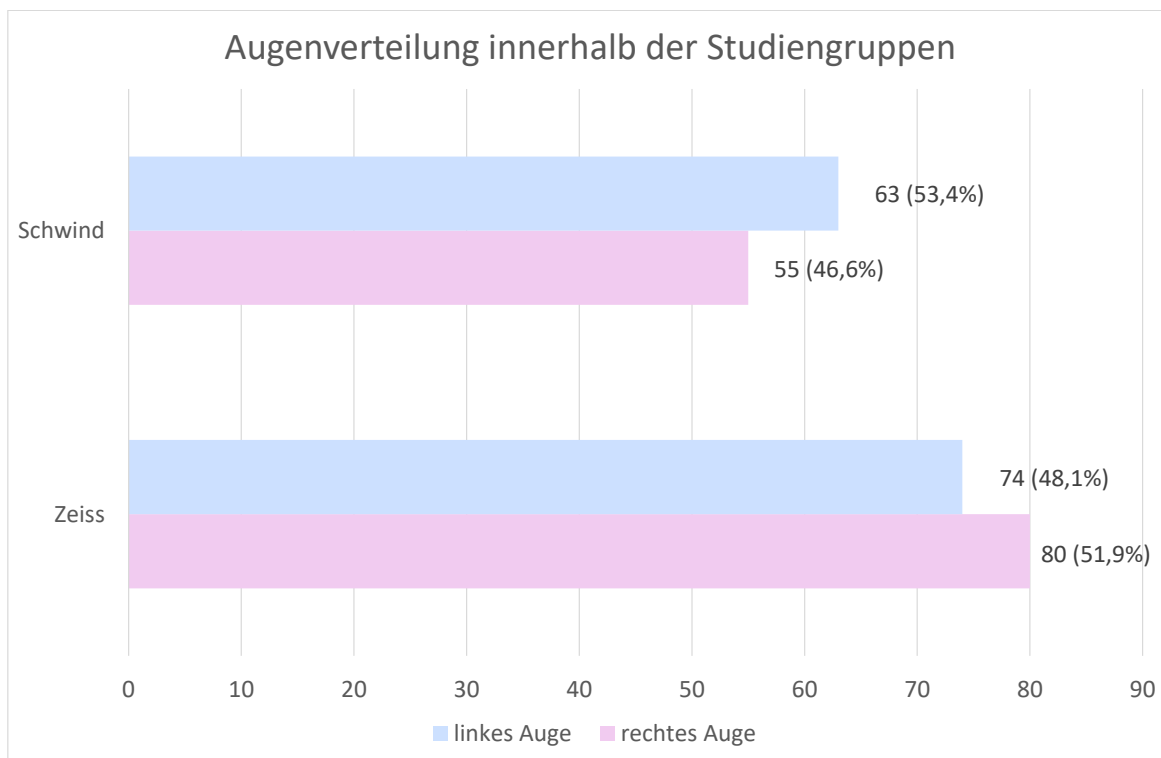


Abbildung 18: Augenverteilung in den Studiengruppen.

An 181 Patienten wurden 246 Augen operiert, davon 118 (48,0%) rechte Augen und 128 (52,0%) linke Augen. Es wurden 26 Rezidive erfasst, sodass 135 (49,6%) PTKs an rechten Augen und 137 (50,4%) PTKs an linken Augen durchgeführt wurden. In der Zeiss-Gruppe wurden 154 PTKs erfasst, davon 80 (51,9%) an rechten Augen und 74 (48,1%) an linken Augen. In der Schwind-Gruppe wurden 118 PTKs erfasst, davon 55 (46,6%) an rechten Augen und 63 (53,4%) an linken Augen (siehe Abb. 18 S. 44). In beiden Studiengruppen waren sowohl das rechte als auch das linke Auge gleich häufig betroffen ohne Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p < 0,544$).

4.1.4 Linsenstatus

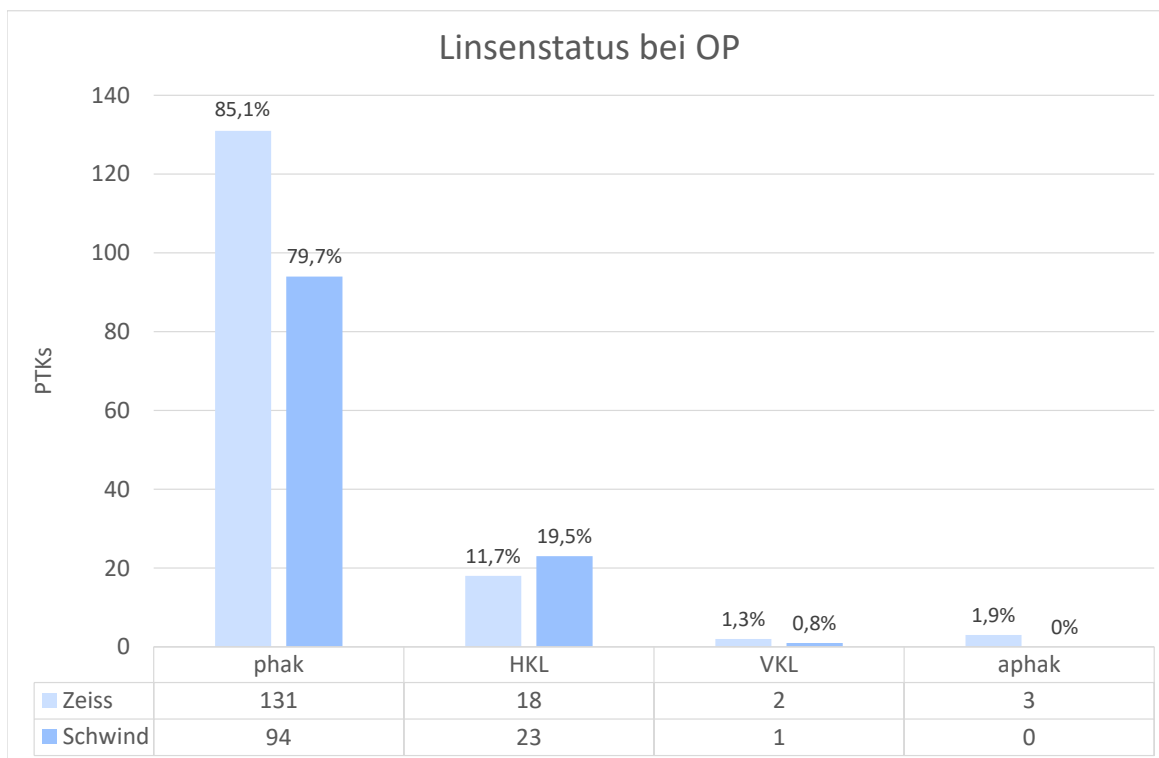


Abbildung 19: Linsenstatus in den Studiengruppen. (HKL - Hinterkammerlinse; VKL - Vorderkammerlinse; PTK - Phototherapeutische Keratektomie)

Bei 225 (82,7%) PTKs war die eigene Linse vorhanden, bei 44 (16,2%) PTKs lag Pseudophakie vor (davon 3 Vorderkammerlinsen (VKL) und 41 Hinterkammerlinsen (HKL)) und bei 3 (1,1%) PTKs lag Aphakie vor (siehe Abb. 19 S. 45).

In der Zeiss-Gruppe war bei 131 (85,1%) PTKs die eigene Linse vorhanden, bei 18 (11,7%) lag Pseudophakie mit HKL, bei 2 (1,3%) Pseudophakie mit VKL und bei 3 (1,9%) Aphakie vor. In der Schwind-Gruppe war bei 94 (79,7%) PTKs die eigene Linse vorhanden, bei 23 (19,5%) lag Pseudophakie mit HKL, bei 1 (0,8%) Pseudophakie mit VKL und bei keinem Aphakie vor. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p < 0,159$).

4.1.5 Nebendiagnosen

Bei 272 PTKs mit Hauptdiagnose SND wurde in 182 (66,9%) Fällen keine Nebendiagnose und in 94 (34,6%) Fällen Katarakt, Glaukom, Herpesinfektion oder eine sonstige Nebendiagnose erfasst. In der Zeiss-Gruppe wurden 50 (32,5%) Nebendiagnosen und in der Schwind-Gruppe 44 (37,3%) diagnostiziert, wobei Katarakt mit 24 (15,6%) Fällen in der Zeiss-Gruppe und 19 (16,1%) Fällen in der Schwind-Gruppe die häufigste Nebendiagnose war, gefolgt von je 8 (5,2% in der Zeiss-Gruppe und 6,8% in der Schwind-Gruppe) Herpesinfektionen in beiden Studiengruppen, 1 (0,7%) Glaukom in der Zeiss-Gruppe und 2 (1,7%) Glaukom-Fällen in der Schwind-Gruppe.

4.2 Excimerlaser und PTK

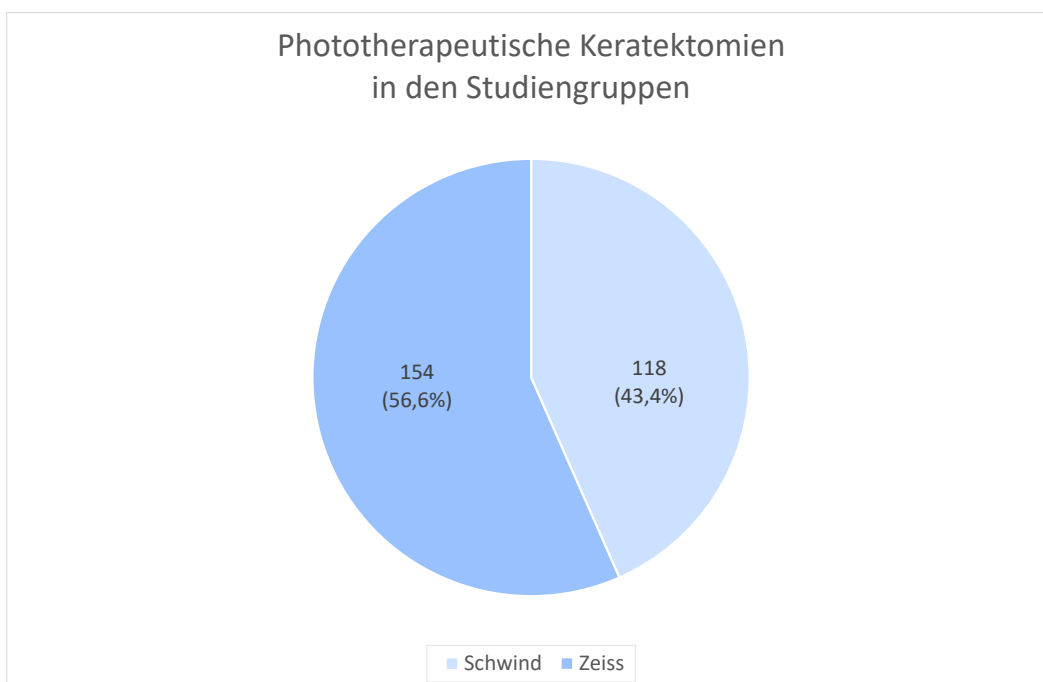


Abbildung 20: Verteilung der phototherapeutischen Keratektomien auf die Studiengruppen.

An 181 Patienten wurden insgesamt 272 PTKs durchgeführt, von denen 154 (56,6%) mit dem MEL 70 (Zeiss-Gruppe) und 118 (43,4%) mit dem Amaris 750S (Schwind-Gruppe) durchgeführt wurden (siehe Abb. 20 S. 46).

Meßdaten der Excimerlaser. In der Zeiss-Gruppe lagen keine Daten zur Größe der behandelten optischen Zone oder zum Ablationsvolumen vor. In der Schwind-Gruppe wurde eine optische Zone von im Mittel $10 \pm 1,1$ mm behandelt. Die durchschnittliche Ablationsdicke zentral betrug in der Schwind-Gruppe $39,7 \pm 27,8$ μm .

4.2.1 Operateur

In 136 Fällen (50,0%) wurde die PTK von Operateur 1, in 72 Fällen (26,5%) von Operateur 2, in 47 Fällen (17,3%) von Operateur 3 und in 17 Fällen (6,3%) von 8 weiteren Operateuren durchgeführt.

4.2.2 Anästhesie

2 (0,7%) der PTKs wurden in Allgemeinanästhesie, davon jeweils 1 in der Zeiss-Gruppe (0,4%) und 1 in der Schwind-Gruppe (0,4%), durchgeführt, alle übrigen 270 PTKs (99,3%) in lokaler Tropfanästhesie.

4.2.3 Prämedikation

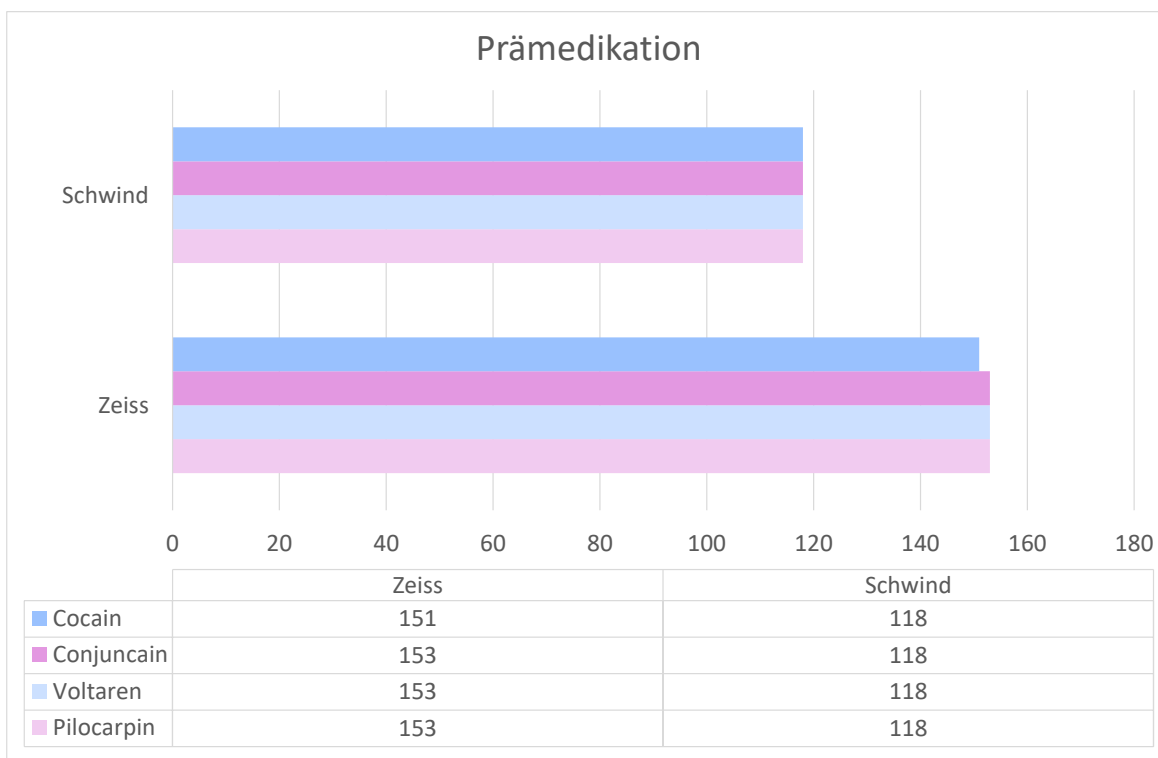


Abbildung 21: Prämedikation in den Studiengruppen.

Alle Patienten wurden mit Oxybuprocain AT (Conjuncain[®] EDO AT), Diclofenac AT (Voltaren[®] EDO AT) und Pilocarpin AT prämediziert. In der Schwind-Gruppe erhielten alle Patienten Cocain AT, in der Zeiss-Gruppe erhielten lediglich 2 (0,7%) Patienten keine Cocain AT. (siehe Abb. 21 S. 48).

4.2.4 Maskierung

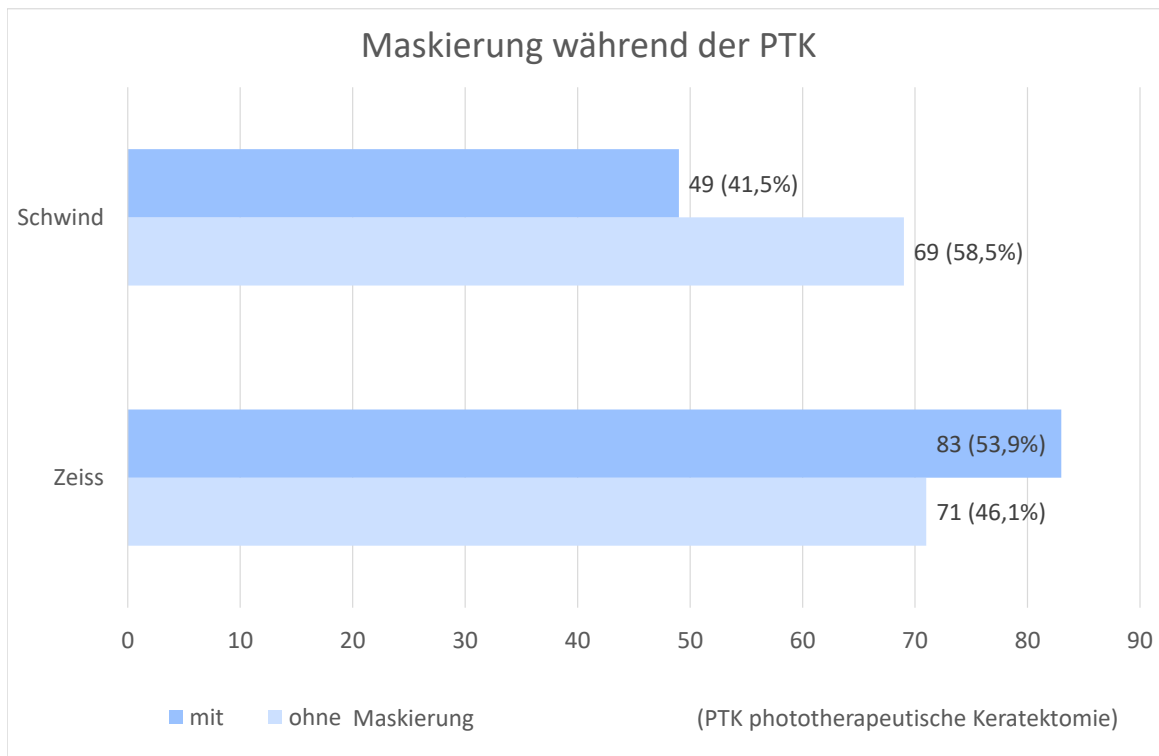


Abbildung 22: Maskierung in den Studiengruppen.

In dieser Studie lagen Daten zur Maskierung für 83 (53,9%) PTKs in der Zeiss-Gruppe und für 49 (41,5%) PTKs in der Schwind-Gruppe vor (siehe Abb. 22 S. 49). Insgesamt wurden in dieser Studie 132 (48,5%) Augen mit hypotonischen AT (Vislube[®]) maskiert, 140 (51,5%) Augen nicht.

4.2.5 Postmedikation

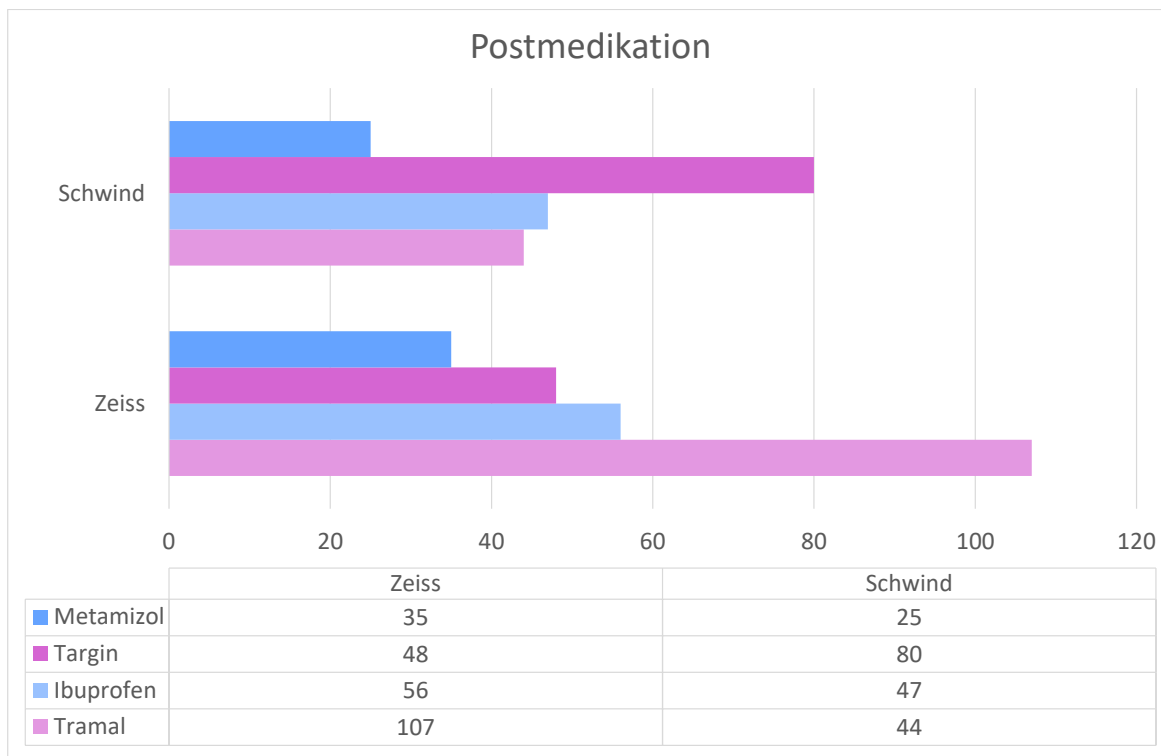


Abbildung 23: Postmedikation in den Studiengruppen.

Alle Patienten wurden mit hyaluronsäurehaltigem Tränenersatzmittel (Hylogel[®] AG) 8x täglich und Ofloxacin AT (Floaxal[®] EDO AT) 5x täglich bis zum Epithelschluss nachbehandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten nach Bedarf Analgetika: In der Zeiss-Gruppe erhielten 107 (69,5%) Patienten Tramadol (Tramal[®]), 56 (36,4%) Ibuprofen, 48 (31,2%) Oxycodon + Naloxon (Targin[®]) und 35 (22,7%) Metamizol (Novalgin[®]). In der Schwind-Gruppe erhielten 44 (37,3%) Patienten Tramal[®], 47 (39,8%) Ibuprofen, 80 (67,8%) Targin[®] und 25 (21,2%) Novalgin[®] (siehe Abb. 23 S. 50).

4.3 Entwicklung der Zielparameter

In 96 (15,5%) von 618 Untersuchungen lag kein Visus cum correctione (Visus cc) vor. Der Visus cc (BCVA) erreichte in der untersuchten Patientenpopulation in 463 Untersuchungen an der Sehtafel Messwerte von 0 bis 1,25 (-0,08 bis 2,00 LogMAR). Der Visus sine correctione (Visus sc) (UCVA) erreichte in 130 Untersuchungen an der Sehtafel Messwerte von 0,01 bis 1,20 (-0,08 bis 2,00 LogMAR).

Das SEQ als Maß für die Refraktion erreichte in 188 Untersuchungen an der Sehtafel Messwerte von -7,38 bis 18,88 dpt, während die Messwerte des Autorefraktometers in 146 Untersuchungen Messwerte von -12,13 bis 10,88 dpt erreichten.

Der Zylinder aus der Refraktionsbestimmung an der Sehtafel als Maß für den subjektiven Astigmatismus erreichte in 218 Untersuchungen Messwerte von -7,75 bis -0,25 dpt, während der topografische Astigmatismus als Maß für den objektiven Astigmatismus in 414 Untersuchungen mit der Pentacam Messwerte von 0,1 bis 14,9 dpt erreichte.

Visus, Refraktion und Astigmatismus wurden sowohl objektiv mittels Autorefraktometer oder Pentacam als auch subjektiv an der Sehtafel erfasst und getrennt ausgewertet.

4.3.1 Visus

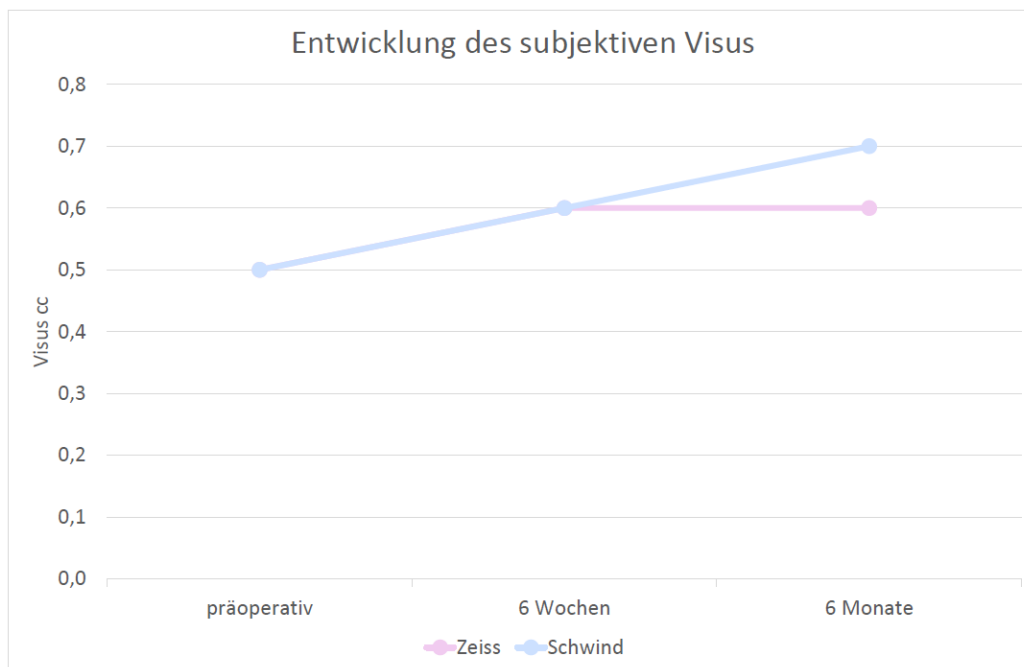


Abbildung 24: Bestkorrigierter subjektiver Visus cc (BCVA).

Der BCVA betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $0,49 \pm 0,28$ ($0,43 \pm 0,39$ LogMAR) präoperativ, nach 6 Wochen $0,63 \pm 0,31$ ($0,30 \pm 0,36$ LogMAR) ($p < 0,001$) und nach 6 Monaten $0,58 \pm 0,28$ ($0,32 \pm 0,34$ LogMAR).

In der Schwind-Gruppe betrug der BCVA im Mittel $0,51 \pm 0,29$ ($0,40 \pm 0,40$ LogMAR) präoperativ, nach 6 Wochen $0,58 \pm 0,28$ ($0,30 \pm 0,27$ LogMAR) und nach 6 Monaten $0,66 \pm 0,29$ ($0,23 \pm 0,26$ LogMAR) ($p < 0,013$) (siehe Abb. 24 S. 52, Tab. 11 S. 53 und Tab. 12 S. 53).

Tabelle 11: Entwicklung des bestkorrigierten subjektiven Visus (Visus cc, BCVA) in den Studiengruppen.

Visus cc (BCVA) <i>(manuell bestimmt)</i>	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	0,49	0,63	0,58	0,51	0,58	0,66
Standardabweichung	0,28	0,31	0,28	0,29	0,28	0,29
Median	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
Maximum	1,0	1,2	1,0	1,2	1,0	1,2
Anzahl	140	77	47	103	62	34
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.001			.144		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.057			.013		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.389			.163		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.609					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.342					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.241					

Tabelle 12: Entwicklung des bestkorrigierten subjektiven Visus (Visus cc, BCVA) in LogMAR in den Studiengruppen.

Visus ccLogMAR <i>(Sehtafel)</i>	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	0,43	0,30	0,32	0,40	0,30	0,23
Standardabweichung	0,39	0,36	0,34	0,40	0,27	0,26
Median	0,30	0,22	0,22	0,30	0,22	0,22
Minimum	0,00	-0,10	0,00	-0,08	0,00	-0,08
Maximum	2,00	1,52	1,52	2,00	1,30	1,30
Anzahl	140	77	47	103	62	34
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.001			.144		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.057			.013		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.389			.163		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.609					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.342					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.241					

Der UCVA betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $0,33 \pm 0,29$ ($0,72 \pm 0,53$ LogMAR) präoperativ, nach 6 Wochen $0,40 \pm 0,30$ ($0,56 \pm 0,42$ LogMAR) und nach 6 Monaten $0,39 \pm 0,28$

($0,57 \pm 0,49$ LogMAR).

In der Schwind-Gruppe betrug der UCVA im Mittel $0,42 \pm 0,28$ ($0,51 \pm 0,39$ LogMAR) präoperativ, nach 6 Wochen $0,50 \pm 0,28$ ($0,38 \pm 0,31$ LogMAR) und nach 6 Monaten $0,47 \pm 0,33$ ($0,52 \pm 0,58$ LogMAR).

Der BCVA zeigte sich in der Zeiss-Gruppe postoperativ zwar signifikant verbessert, dieser Effekt verlor sich aber nach 6 Monaten wieder. In der Schwind-Gruppe zeigte sich der BCVA dagegen erst nach 6 Monaten signifikant verbessert. Der UCVA zeigte sich im gesamten Verlauf nicht signifikant verbessert.

4.3.2 Refraktion

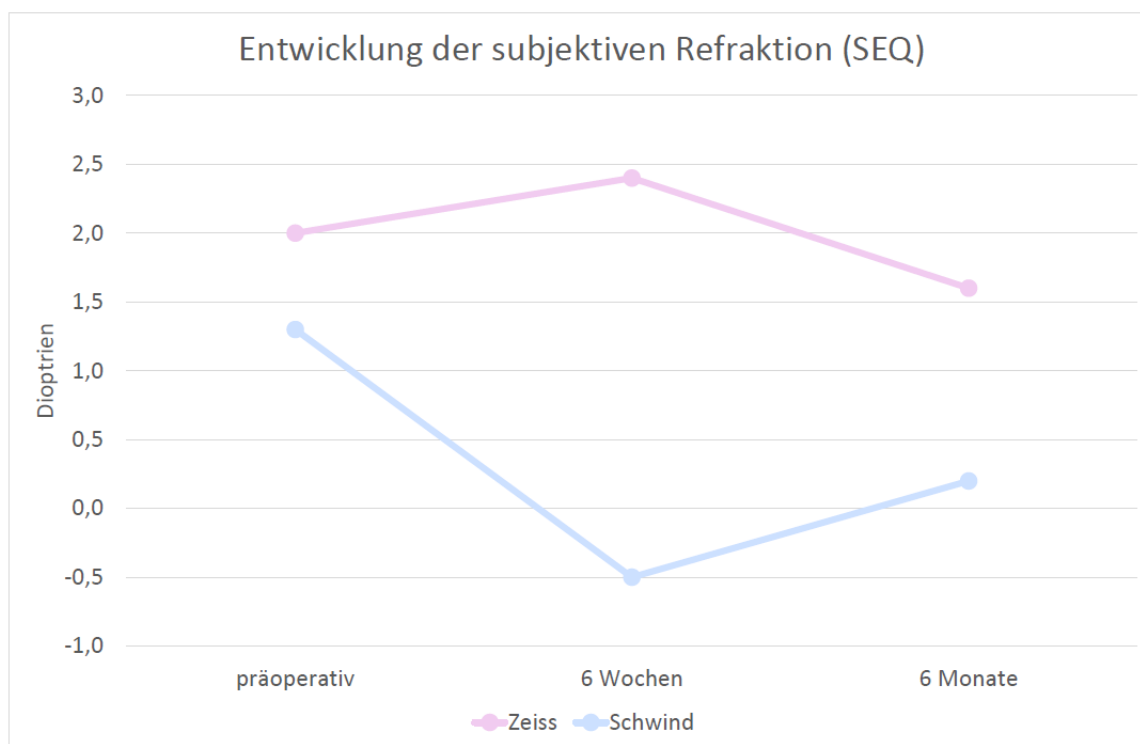


Abbildung 25: Entwicklung der subjektiven Refraktion in den Studiengruppen. Die subjektive Refraktion wurde an der Sehtafel ermittelt als Sphärisches Äquivalent (SEQ), welches sich aus Sphäre plus 1/2 Minus-Zylinder in Dioptrien berechnet und als Maß für die Refraktion gilt.

Das subjektive SEQ betrug an der Sehtafel in der Zeiss-Gruppe im Mittel $+2,00 \pm 3,97$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $+2,43 \pm 2,89$ dpt und nach 6 Monaten $+1,59 \pm 2,91$ dpt. In der Schwind-Gruppe betrug das subjektive SEQ an der Sehtafel im Mittel $+1,27 \pm 3,11$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $-0,50 \pm 2,77$ dpt ($p < 0,01$) und nach 6 Monaten $+0,18 \pm 3,16$ dpt.

Tabelle 13: Entwicklung der subjektiven Refraktion als Sphärisches Äquivalent (SEQ - berechnet aus Sphäre plus 1/2 Minus-Zylinder [Dioptrien]). (* einseitige Signifikanz)

subjektive Refraktion SEQ (Sehtafel)	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	2,00	2,43	1,59	1,27	-0,50	0,18
Standardabweichung	3,97	2,89	2,91	3,11	2,77	3,16
Median	1,50	2,44	2,25	1,38	-0,25	0,81
Minimum	-4,63	-4,25	-5,50	-6,00	-7,38	-6,13
Maximum	18,88	7,38	5,25	8,25	5,25	7,13
Anzahl	59	16	17	55	29	12
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.274			.010		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.708			.145		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.407			.140		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.666					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.001					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.053*					

Das objektive SEQ, ermittelt mittels Autorefraktometer, betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $+1,56 \pm 2,17$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $+1,15 \pm 3,69$ dpt und nach 6 Monaten $+2,04 \pm 2,57$ dpt. In der Schwind-Gruppe betrug das objektive SEQ im Mittel $+1,92 \pm 2,37$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $0,05 \pm 3,51$ dpt ($p < 0,044$) und nach 6 Monaten $-1,43 \pm 3,15$ dpt ($p < 0,001$) (siehe Abb. 25 S. 54 und Tab. 13 S. 55) und vgl. die objektive Refraktion in Abb. 26 S. 56 und Tab. 14 S. 57).

Nur für die Schwind-Gruppe zeigte sich postoperativ eine signifikante Verbesserung der Refraktion. Dies zeigte sich nach 6 Wochen sowohl in der subjektiven, als auch in der objektiven Messung, nicht jedoch in der subjektiven Messung nach 6 Monaten. Im Vergleich beider La-

ser konnte ein signifikanter Unterschied nach 6 Wochen zugunsten einer besseren subjektiven Refraktion in der Schwind-Gruppe gezeigt werden ($p < 0,001$). Auch nach 6 Monaten konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten einer besseren objektiven Refraktion in der Schwind-Gruppe gezeigt werden ($p < 0,001$) (siehe Tab. 13 S. 55 und vgl. die objektive Refraktion in Tab. 14 S. 57).

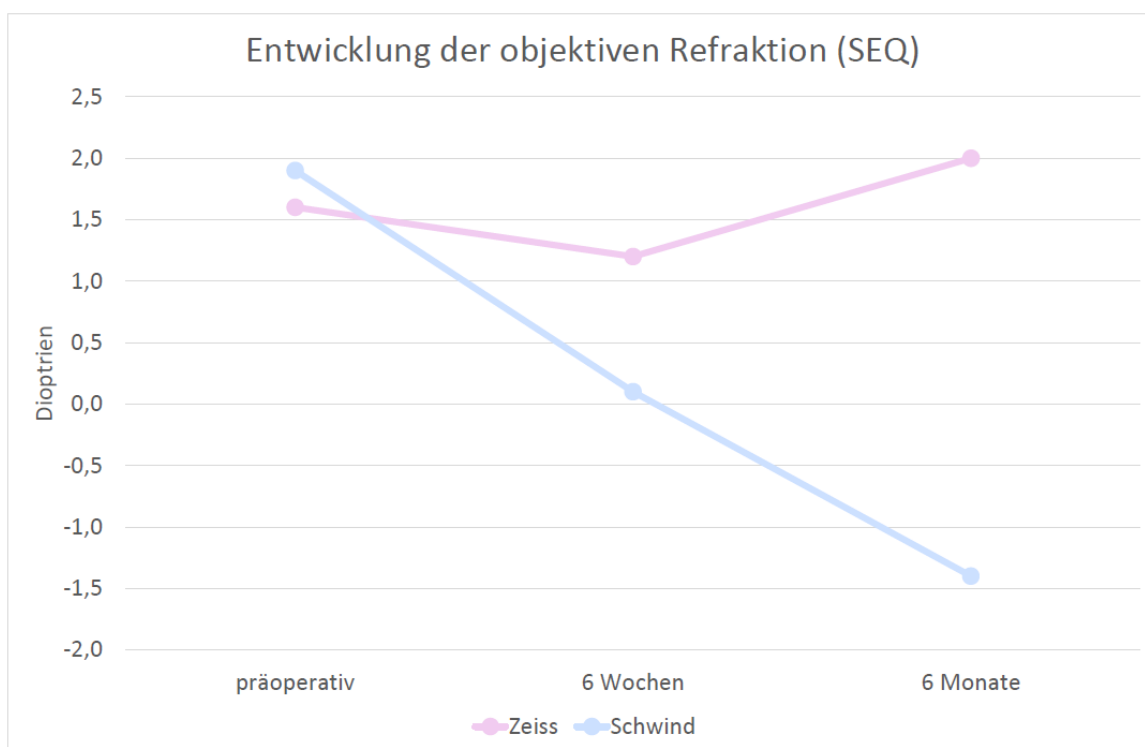


Abbildung 26: Entwicklung der objektiven Refraktion in den Studiengruppen. Die objektive Refraktion wurde mittels Autorefraktometer als Spärisches Äquivalent (SEQ) ermittelt. Das SEQ berechnet sich aus Sphäre plus 1/2 Minus-Zylinder in Dioptrien und gilt als Maß für die Refraktion.

Tabelle 14: Entwicklung der objektiven Refraktion als Sphärisches Äquivalent (SEQ - berechnet aus Sphäre plus 1/2 Minus-Zylinder [Dioptrien]). (* einseitige Signifikanz)

objektive Refraktion SEQ (Autorefraktion)	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	1,56	1,15	2,04	1,92	0,05	-1,43
Standardabweichung	2,17	3,69	2,57	2,37	3,51	3,15
Median	1,31	1,88	1,75	2,00	0,44	-1,19
Minimum	-1,75	-12,13	0,88	-4,00	-10,25	-7,63
Maximum	6,13	10,88	10,75	5,75	6,00	2,88
Anzahl	20	43	21	18	28	16
Verlaufsvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.610			.044		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.676			.001*		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.444*			.403*		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.396					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.176					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.001*					

4.3.3 Astigmatismus

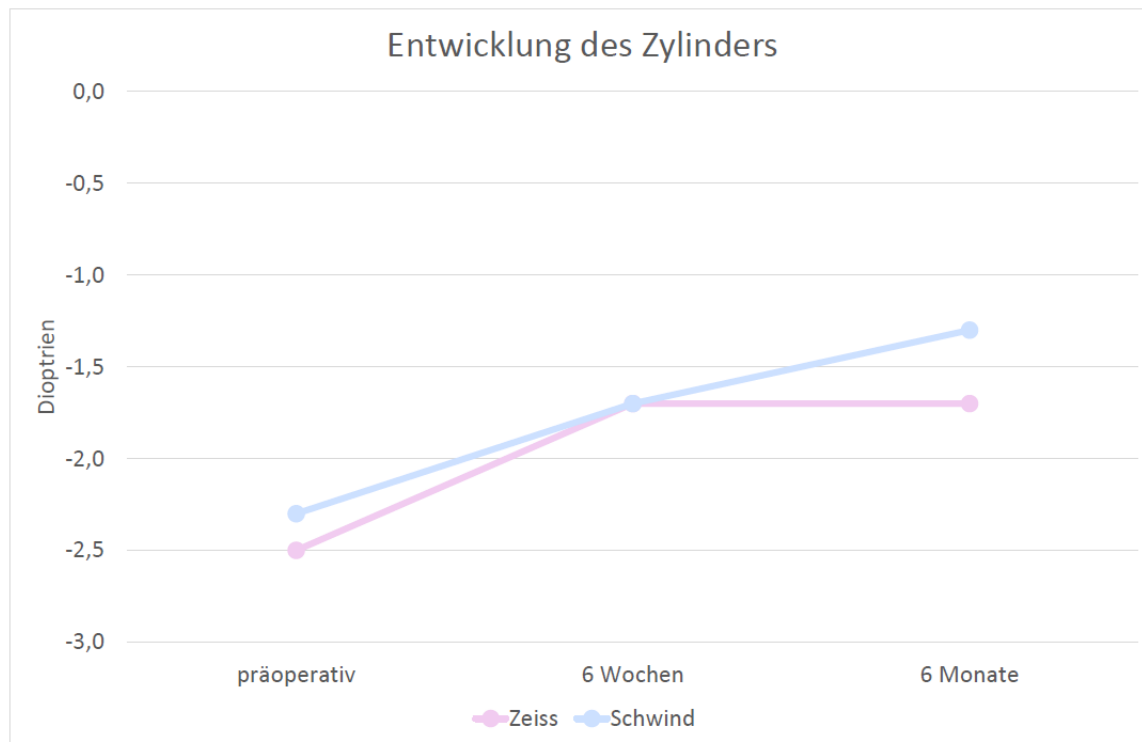


Abbildung 27: Entwicklung des Zylinders in den Studiengruppen. Der Zylinder aus der subjektiven Refraktion an der Sehtafel wurde als subjektiver Astigmatismus definiert.

Der Zylinder aus der subjektiven Refraktion an der Sehtafel als Maß für den subjektiven Astigmatismus betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $-2,51 \pm 1,90$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $-1,70 \pm 1,11$ dpt und nach 6 Monaten $-1,66 \pm 0,94$ dpt. In der Schwind-Gruppe betrug der Zylinder im Mittel $-2,29 \pm 1,46$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $-1,73 \pm 1,25$ dpt und nach 6 Monaten $-1,29 \pm 0,87$ dpt (siehe Abb. 27 S. 58 und Tab. 15 S. 59).

Tabelle 15: Entwicklung des Zylinders in den Studiengruppen [Dioptrien]. Als subjektiver Astigmatismus wurde der Zylinder aus der subjektiven Refraktion an der Sehtafel definiert. (* einseitige Signifikanz)

Zylinder (Sehtafel)	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	-2,51	-1,70	-1,66	-2,29	-1,73	-1,29
Standardabweichung	1,90	1,11	0,94	1,46	1,25	0,87
Median	-2,25	-1,50	-2,00	-2,30	-1,50	-1,25
Minimum	-7,75	-6,00	-3,00	-6,25	-6,00	-3,75
Maximum	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
Anzahl	50	31	17	54	46	20
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.465			.263		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.779			.067		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.704			.327		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.749					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.992					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.142*					

In keiner Studiengruppe zeigte sich eine Verbesserung des Zylinders. Außerdem fand sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen den beiden Lasern.

4.4 Messdaten der Pentacam

Die Pentacam lieferte objektive Daten zu Astigmatismus, Pachymetrie, Topometrie und Indizes zur Oberflächenregelmäßigkeit.

4.4.1 topografischer Astigmatismus

Der topografische Astigmatismus berechnet sich aus Brechkraft im steilen Meridian minus Brechkraft im flachen Meridian ($K_2 - K_1$) und wurde als objektiver Astigmatismus definiert. Der topografische Astigmatismus betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $3,97 \pm 3,07$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $2,05 \pm 1,29$ dpt und nach 6 Monaten $1,98 \pm 1,35$ dpt.

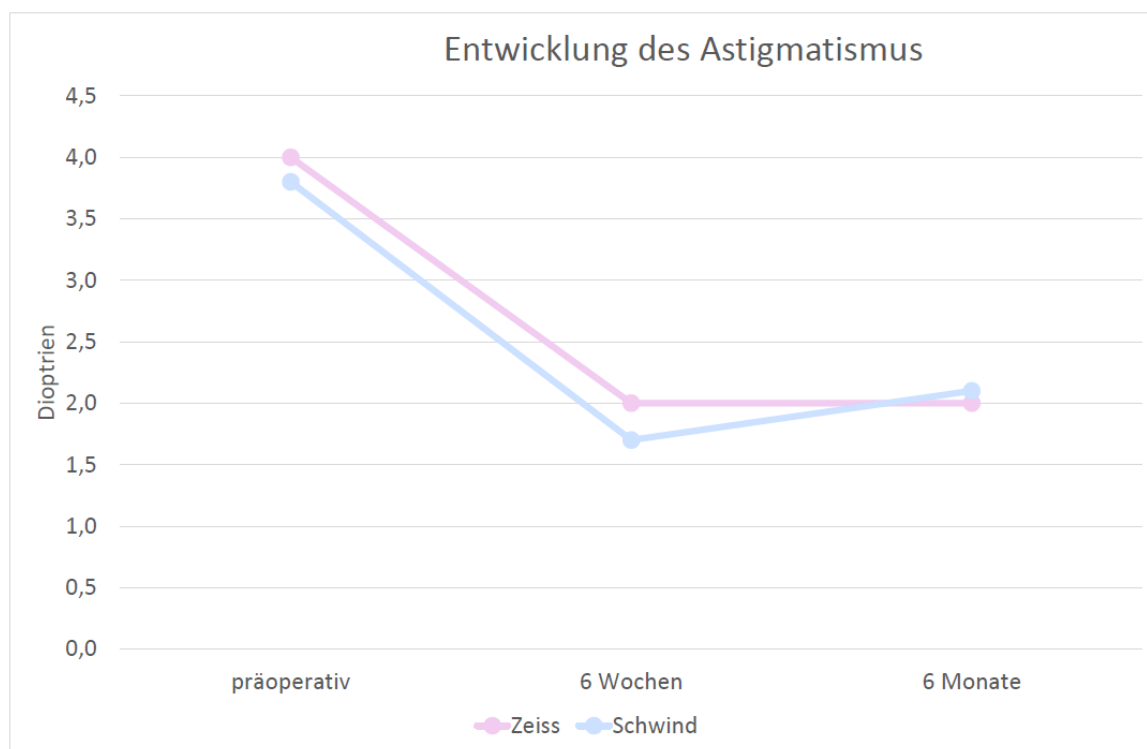


Abbildung 28: Entwicklung des topografischen Astigmatismus in den Studiengruppen. Die Pentacam berechnet aus der Brechkraft im steilen und flachen Meridian ($K_2 - K_1$) den topografischen Astigmatismus der Hornhautvorderfläche, der als objektiver Astigmatismus definiert wurde.

In der Schwind-Gruppe betrug der topografische Astigmatismus im Mittel $3,84 \pm 2,64$ dpt

präoperativ, nach 6 Wochen $1,65 \pm 0,90$ dpt und nach 6 Monaten $2,11 \pm 1,34$ dpt. In beiden Studiengruppen zeigte sich der topografische Astigmatismus signifikant verbessert nach 6 Wochen und 6 Monaten ($p < 0,001$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen (siehe Abb. 28 S. 60 und Tab. 16 S. 61).

Tabelle 16: Entwicklung des topografischen Astigmatismus [Dioptrien]. Die Pentacam berechnet aus der Brechkraft im steilen und flachen Meridian (K2-K1) den topografischen Astigmatismus der Hornhautvorderfläche, der als objektiver Astigmatismus definiert wurde.

Astigmatismus	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
<i>(Pentacam)</i>						
Mittelwert	3,97	2,05	1,98	3,84	1,65	2,11
Standardabweichung	3,07	1,29	1,35	2,64	0,90	1,34
Median	3,2	1,8	1,6	2,7	1,4	1,6
Minimum	0,2	0,1	0,1	0,7	0,1	0,1
Maximum	14,9	7,2	7,1	11,4	4,5	5,5
Anzahl	104	65	72	79	47	47
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen						
	.000			.001		
Vergleich präoperativ - 6 Monate						
	.000			.001		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate						
	.653			.555		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ						
	.368					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen						
	.472					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate						
	.726					

Hornhautrückfläche. Der Astigmatismus der Hornhautrückfläche betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $-0,19 \pm 1,53$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $-0,24 \pm 0,84$ dpt und nach 6 Monaten $-0,37 \pm 0,46$ dpt.

In der Schwind-Gruppe betrug der Astigmatismus der Hornhautrückfläche im Mittel $-0,10 \pm 1,86$ dpt präoperativ, nach 6 Wochen $-0,23 \pm 0,40$ dpt und nach 6 Monaten $-0,15 \pm 0,62$ dpt. In beiden Studiengruppen zeigte sich der Astigmatismus der Hornhautrückfläche nicht verändert.

4.4.2 Pachymetrie

In dieser Studie rangierte die Hornhautdicke präoperativ von 388 μm bis 903 μm und betrug im Mittel 571,38 μm . Es zeigten sich erwartungsgemäß interventionsbedingte Unterschiede für beide Laser prä- zu postoperativ von 579,12 \pm 76,02 μm präoperativ in der Zeiss-Gruppe zu 524,67 \pm 54,55 μm nach 6 Wochen ($p < 0,0001$) und 562,47 \pm 66,43 μm präoperativ in der Schwind-Gruppe zu 524,60 \pm 37,44 μm nach 6 Wochen ($p < 0,0001$). Die Hornhautdicke nahm bei beiden Lasern im Verlauf der ersten 6 Monate postoperativ tendenziell wieder zu, sodass sich der signifikante Unterschied nach 6 Wochen für beide Laser nach 6 Monaten auf $p < 0,003$ in der Zeiss-Gruppe und $p < 0,007$ in der Schwind-Gruppe reduzierte (siehe Abb. 29 S. 62 und Tab. 17 S. 63).

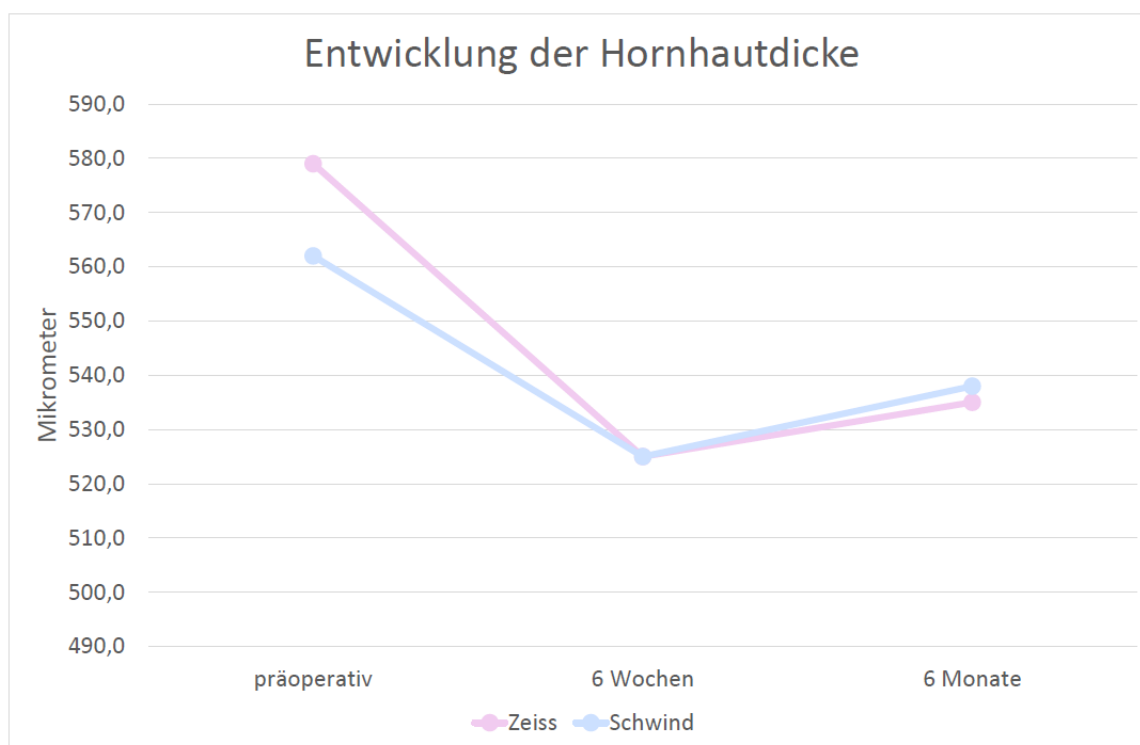


Abbildung 29: Entwicklung der Pachymetrie in den Studiengruppen. Die Pentacam lieferte Daten zur Hornhautdicke [μm].

Tabelle 17: Entwicklung der Pachymetrie [μm]. In der Normalbevölkerung liegt die Hornhautdicke zentral im Mittel zwischen 450 und 650 μm [33].

Pachymetrie	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
<i>(Pentacam)</i>						
Mittelwert	579,12	524,67	535,43	562,47	524,60	538,07
Standardabweichung	76,02	54,55	43,51	66,43	37,44	42,16
Median	573	532	545	560	521	536
Minimum	404	344	422	388	430	430
Maximum	752	632	598	903	616	637
Anzahl	69	54	30	60	45	30
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.0001			.0001		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.003			.007		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.346			.146		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.110					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.596					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.842					

IOD-Korrekturwert. Der Augeninnendruck (IOD) wird in der Regel applanatorisch gemessen und ist bei dieser Art der Messung abhängig von der Hornhautdicke. Es gibt auch andere Verfahren der IOD-Messung, die nicht von der Hornhautdicke abhängig sind. Diese haben sich jedoch wegen hohem Aufwand und anderen Faktoren nicht flächendeckend etabliert. Da der Augeninnendruck ein wichtiger diagnostischer Parameter in der Augenheilkunde darstellt, wurde der IOD-Korrekturwert in dieser Studie aufgrund der zu erwartenden Abnahme der Hornhautdicke von prä- nach postoperativ bestimmt und ausgewertet. Er berechnet sich aus der Hornhautdicke und betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $-1,44 \pm 3,61$ mmHg präoperativ, nach 6 Wochen $+0,70 \pm 2,10$ mmHg ($p < 0,0001$) und nach 6 Monaten $+0,76 \pm 1,82$ mmHg ($p < 0,001$). In der Schwind-Gruppe betrug der IOD-Korrekturwert im Mittel $-0,65 \pm 2,56$ mmHg präoperativ, nach 6 Wochen $+0,96 \pm 1,44$ mmHg ($p < 0,0001$) und nach 6 Monaten $+0,36 \pm 1,68$ mmHg ($p < 0,005$). Erwartungsgemäß konnte ein signifikanter Unterschied von präoperativ zu postoperativ festgestellt werden. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen gezeigt werden (siehe Tab. 18 S. 64).

Tabelle 18: Entwicklung des Korrekturwertes für den intraokularen Druck (IOD) [mmHg].

IOD	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
<i>(Pentacam)</i>						
Mittelwert	-1,44	0,70	0,76	-0,65	0,96	0,36
Standardabweichung	3,61	2,10	1,82	2,56	1,44	1,68
Median	-1,10	0,50	0,55	-0,55	1,00	0,55
Minimum	-11,70	-3,40	-2,10	-12,50	-2,70	-3,80
Maximum	5,80	8,30	4,90	7,10	4,70	4,70
Anzahl	56	47	30	60	45	30
Verlaufsvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.0001			.0001		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.001			.005		
Vergleich 1. Kontrolle - 6 Monate	.843			.096		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.116					
Vergleich Zeiss - Schwind 3 - 10 Wochen	.243					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.579					

4.4.3 Topometrie

Das Hornhautvolumen betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $64,48 \pm 8,87 \text{ mm}^2$ präoperativ, nach 6 Wochen $60,81 \pm 8,87 \text{ mm}^2$ ($p < 0,008$) und nach 6 Monaten $60,99 \pm 4,77 \text{ mm}^2$ ($p < 0,050$).

In der Schwind-Gruppe betrug das Hornhautvolumen im Mittel $62,98 \pm 5,15 \text{ mm}^2$ präoperativ, nach 6 Wochen $57,33 \pm 3,82 \text{ mm}^2$ ($p < 0,000$) und nach 6 Monaten $60,95 \pm 9,27 \text{ mm}^2$ ($p < 0,002$).

In beiden Studiengruppen wurde das Hornhautvolumen interventionsbedingt signifikant vermindert.

Indices. Der Index of Surface Variance (ISV) beschreibt die Varianz der Hornhautoberfläche und betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $74,59 \pm 47,90$ präoperativ, nach 6 Wochen $39,48 \pm 21,38$ und nach 6 Monaten $37,77 \pm 18,23$. In der Schwind-Gruppe betrug der ISV im Mittel

72,75 ± 44,39 präoperativ, nach 6 Wochen 37,27 ± 13,96 und nach 6 Monaten 41,26 ± 18,65. In beiden Studiengruppen zeigte sich der ISV signifikant vermindert nach 6 Wochen und 6 Monaten ($p < 0,00001$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (siehe Tab. 19 S. 65).

Tabelle 19: Entwicklung des Index of Surface Variance (ISV).

Index der Oberflächenvarianz (Pentacam)	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	74,59	39,48	37,77	72,75	37,27	41,26
Standardabweichung	47,90	21,38	18,23	44,39	13,96	18,65
Median	58,00	34,00	30,00	60,00	32,00	37,00
Minimum	24,00	12,00	16,00	18,00	18,00	11,00
Maximum	274,00	111,00	108,00	240,00	74,00	94,00
Anzahl	107	65	73	79	44	47
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	<.00001			<.00001		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	<.00001			<.00001		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.912			.322		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.944					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.857					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.254					

Der Index of Vertical Asymmetry (IVA) ist ein Maß für die vertikale Asymmetrie der Hornhaut und betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel $0,73 \pm 0,60$ präoperativ, nach 6 Wochen $0,37 \pm 0,24$ und nach 6 Monaten $0,36 \pm 0,21$. In der Schwind-Gruppe betrug der IVA im Mittel $0,69 \pm 0,52$ präoperativ, nach 6 Wochen $0,31 \pm 0,13$ und nach 6 Monaten $0,33 \pm 0,14$. In beiden Studiengruppen zeigte sich keine signifikante Veränderung des IVA (siehe Tab. 20 S. 66).

Tabelle 20: Entwicklung des Index of Vertical Asymmetry (IVA).

Index der vertikalen Asymmetrie	Zeiss			Schwind			
	<i>(Pentacam)</i>	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert		0,73	0,37	0,36	0,69	0,31	0,33
Standardabweichung		0,60	0,24	0,21	0,52	0,13	0,14
Median		0,51	0,3	0,28	0,49	0,24	0,54
Minimum		0,15	0,09	0,11	0,11	0,12	0,09
Maximum		3,47	1,35	1,02	2,28	0,64	0,8
Anzahl		104	69	68	74	39	45
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)							
Vergleich präoperativ - 6 Wochen			.105			.150	
Vergleich präoperativ - 6 Monate			.095			.107	
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate			.999			.728	
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)							
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ			.960				
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen			.904				
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate			.834				

4.5 Messdaten der Endothelzellmessung

Die Endothelzellgröße erreichte in 194 Untersuchungen Messwerte von 295 bis 1339 μm^2 . Die Endothelzelldichte erreichte in 194 Untersuchungen Messwerte von 813 bis 3385 / mm^2 .

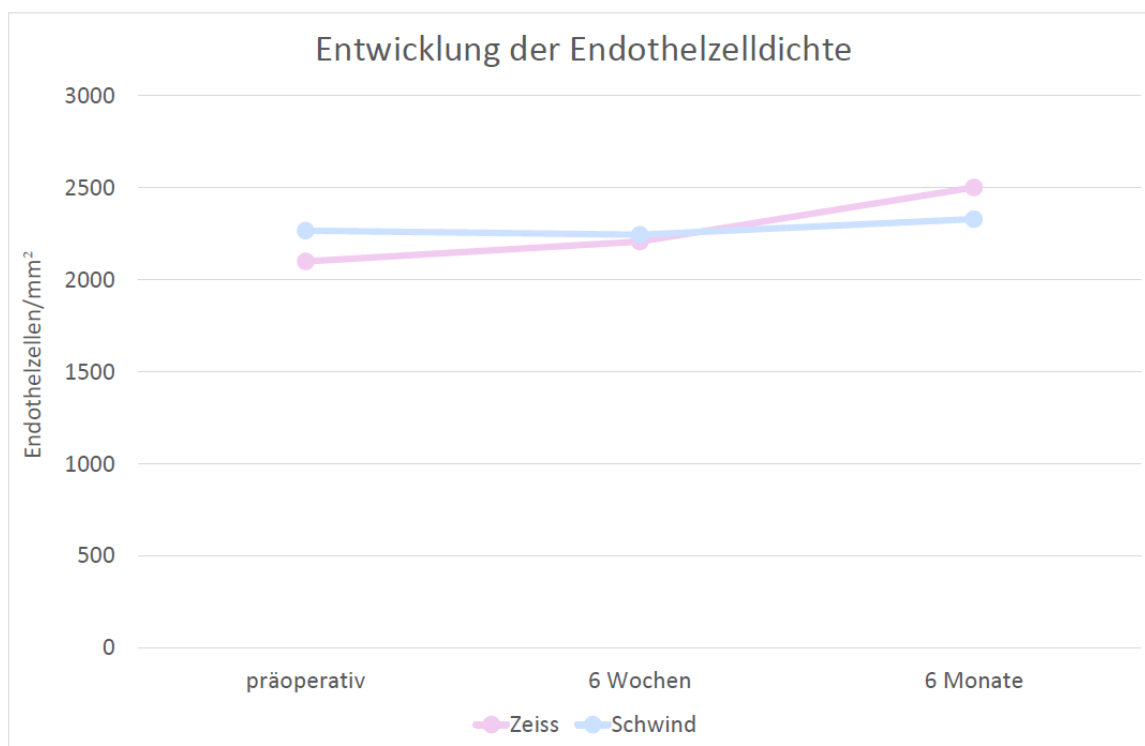


Abbildung 30: Entwicklung der Endothelzelldichte im Verlauf.

Endothelzelldichte. Die Endothelzellzahl / mm^2 betrug in der Zeiss-Gruppe im Mittel 2100,1 ± 422,9 / mm^2 präoperativ, nach 6 Wochen 2208,2 ± 409,4 / mm^2 und nach 6 Monaten 2501,9 ± 350,8 / mm^2 .

In der Schwind-Gruppe betrug die Endothelzellzahl / mm^2 im Mittel 2267,4 ± 287,2 / mm^2 präoperativ, nach 6 Wochen 2245,1 ± 358,8 / mm^2 und nach 6 Monaten 2330,1 ± 334,5 / mm^2 (siehe Abb. 30 S. 67 und Tab. 21 S. 68). In beiden Studiengruppen zeigte sich kein Endothelzellverlust.

Tabelle 21: Entwicklung der Endothelzellzahl / mm². (* einseitige Signifikanz)

Endothelzellzahl/mm ² (EZM)	Zeiss			Schwind		
	präoperativ	6 Wochen	6 Monate	präoperativ	6 Wochen	6 Monate
Mittelwert	2100,1	2208,2	2501,9	2267,4	2245,1	2330,1
Standardabweichung	422,9	409,4	350,8	287,2	358,8	334,5
Median	2103	2287	2420	2339	2270	2459
Minimum	1037	813	2039	1620	1585	1401
Maximum	3062	2752	3385	2720	2858	2747
Anzahl	40	43	18	30	42	21
Verlaufvergleich p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich präoperativ - 6 Wochen	.127			.815		
Vergleich präoperativ - 6 Monate	.001			.329		
Vergleich 6 Wochen - 6 Monate	.021			.351		
Vergleich Zeiss - Schwind p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)						
Vergleich Zeiss - Schwind präoperativ	.074					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Wochen	.885					
Vergleich Zeiss - Schwind 6 Monate	.426*					

4.6 Haze

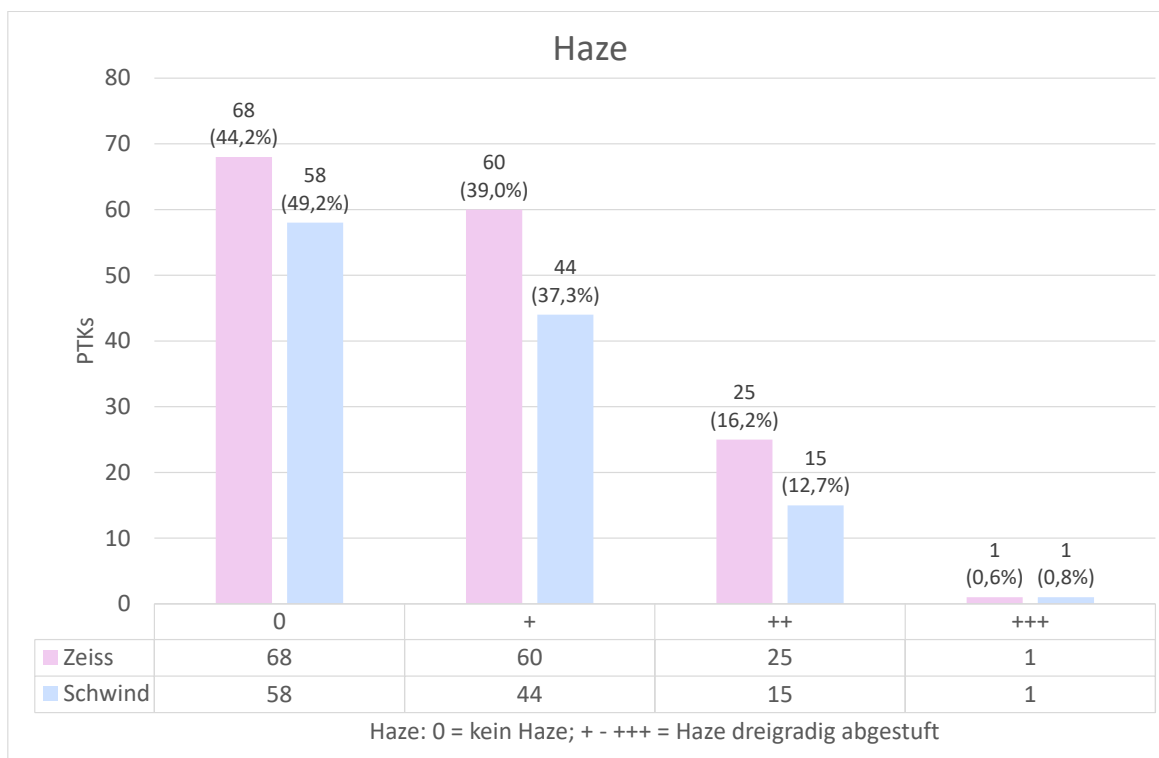


Abbildung 31: Haze nach PTK bezogen auf die Studiengruppen. Einteilung nach Fantès et al. [14].

Insgesamt über alle 272 PTKs wurde in 126 (46,3%) Fällen kein Haze (0) diagnostiziert (Einteilung nach Fantès et al. [14]). In 104 (38,2%) Fällen entwickelte sich leichter Haze (+), der keine spezielle Behandlung bedurfte. In 42 (15,4%) Fällen entwickelte sich behandlungsbedürftiger Haze (++ , +++). In der Zeiss-Gruppe kam es in 60 (39,0%) Fällen zu leichtem Haze (+), 25 (16,2%) Patienten entwickelten behandlungsbedürftigen Haze (++) und 1 (0,6%) Patient schweren Haze (+++). In der Schwind-Gruppe kam es in 44 (37,3%) Fällen zu leichtem Haze (+), in 15 (12,7%) Fällen zu behandlungsbedürftigem Haze und in 1 (0,8%) Fall zu schwerem Haze (siehe Abb. 31 S. 69).

4.7 Rezidive

Für die Zeiss-Gruppe lagen Daten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren vor (2007 - 2017). Für die Schwind-Gruppe lagen nur Daten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren vor (2014 - 2017). Es können daher keine vergleichbaren Aussagen zu beiden Lasergruppen getroffen werden. In den ersten beiden postoperativen Jahren wurden 7

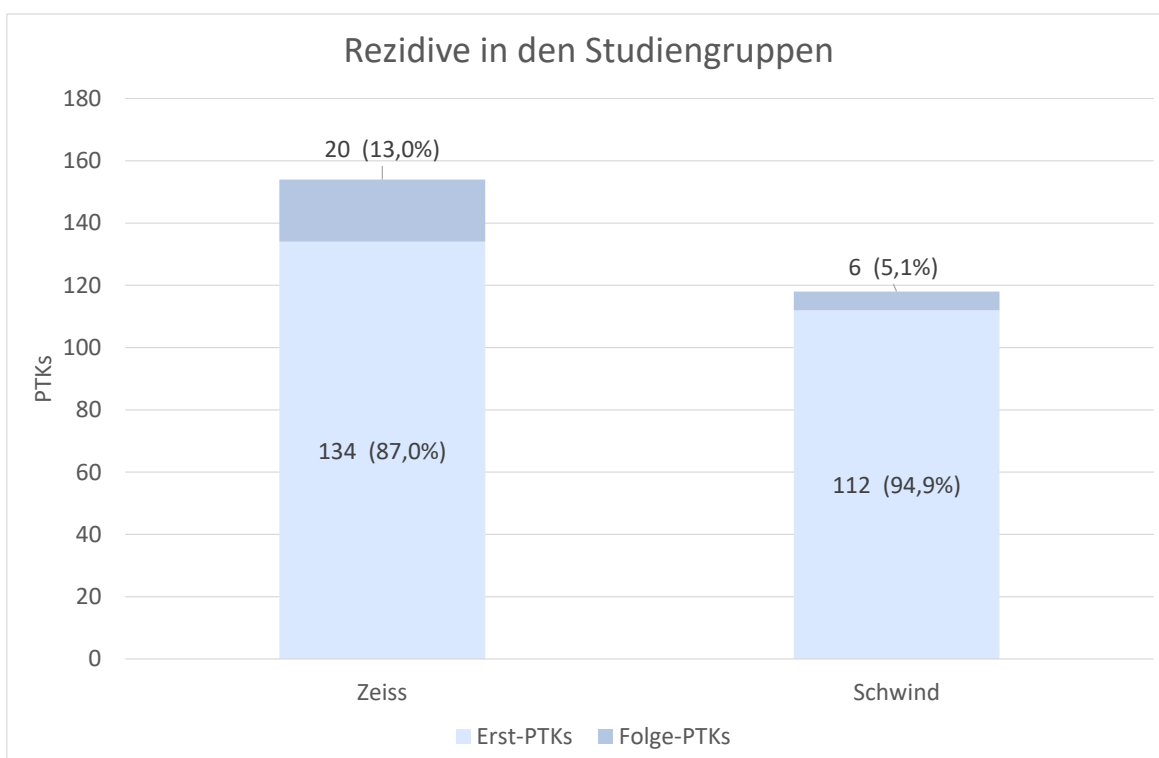


Abbildung 32: Rezidive in den Studiengruppen.

(4,5%) Rezidive in der Zeiss-Gruppe und 6 (5,1%) Rezidive in der Schwind-Gruppe mit einer weiteren PTK behandelt.

Da für die Zeiss-Gruppe testbedingt Daten zu längerem Beobachtungszeitraum vorlagen, kann für die Zeiss-Gruppe auch eine Aussage über längeren Verlauf getroffen werden: Hier hatten insgesamt 20 (13,0%) Patienten innerhalb von 10 Jahren eine Rezidivbehandlung. Für die Schwind-Gruppe lagen Daten lediglich bis zu 3 Jahren vor. In dieser Zeit erhielten 6 (5,1%) Patienten eine Rezidivbehandlung (siehe Abb. 32 S. 70 und Abb. 33 S. 71).

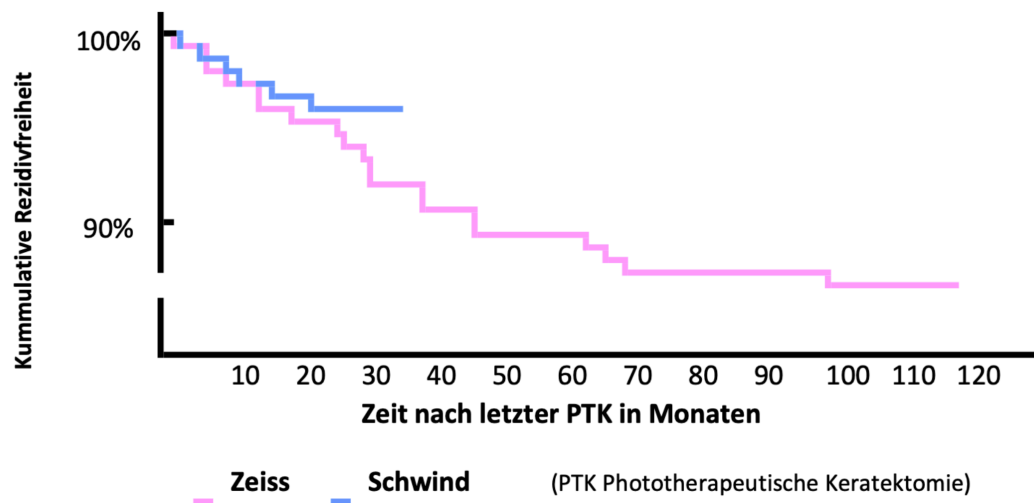


Abbildung 33: Rezidive im Verlauf in Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer dargestellt als kummulative Rezidivfreiheit. In der Zeiss-Gruppe waren 20 Behandlungen Rezidivbehandlungen im Verlauf von 10 Jahren, 12 davon innerhalb der ersten 3 Jahre. In der Schwind-Gruppe waren 6 Behandlungen Rezidivbehandlungen innerhalb von 3 Jahren.

5 Diskussion

5.1 Alter und Geschlecht

Severin et al., Graue-Hernandez et al. und Hamada et al. beschreiben ein Durchschnittserkrankungsalter zwischen 50 und 60 Jahren für die SND. Bei ihnen sind 72 - 80% Frauen betroffen [19,20,46]. Maharana konnte zeigen, dass Frauen meist jünger bei Diagnosestellung sind als Männer [31]. Dies deckt sich mit den Daten der vorliegenden Studie weitgehend: das Durchschnittsalter lag bei rund 56 ± 16 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug jedoch nur 65%. Das Erkrankungsalter beider Geschlechter unterschied sich in dieser Studie nicht. Rezidive zeigten sich unabhängig vom Geschlecht, wie von Germundson et al. beschrieben [18].

5.2 Zielparameter

5.2.1 Visus

Der Visus stellt den Hauptparameter dar, dessen Verbesserung postoperativ herangezogen werden kann, um die Effektivität einer PTK mit dem Mel 70 (Zeiss-Gruppe) versus einer PTK mit dem Amaris 750S (Schwind-Gruppe) zu vergleichen. In der Zeiss-Gruppe ergab sich in der vorgelegten Studie langfristig keine signifikante Visusverbesserung hinsichtlich des Visus cc (BCVA). Lediglich der Visus sc (UCVA) ergab nach 6 Wochen eine signifikante Verbesserung. Diese Visusverbesserung konnte nicht über den Zeitraum nach 6 Monaten aufrechterhalten werden. In der Schwind-Gruppe ergab sich für den BCVA in unserer Studie eine signifikante Visusverbesserung erst nach 6 Monaten.

Betrachtet man den Visuszugewinn für jeden Patienten einzeln, kann man noch eine andere Aussage treffen. Das et al. und Seitz et al. postulierten schon 2011 einen realistischen Zugewinn von 2 - 5 Zeilen nach PTK [7,10,43]. Dies zeigte sich in etwa auch in dieser Studie. Mit beiden Excimerlasern erreichten die meisten Patienten einen Zugewinn von 1 - 4 Zeilen. In Einzelfällen konnte sogar ein Visuszugewinn von bis zu +9 Zeilen erreicht werden. Insgesamt profitieren die meisten Patienten also deutlich von einer PTK nach SND in beiden Gruppen. Für die

Verwendung eines bestimmten Lasers konnte hier für den Langzeitverlauf ein Vorteil für den Amaris 750S gezeigt werden.

5.2.2 Refraktion

Myopic Shift. Die SND zählt zu den hyperopisierenden Hornhauterkrankungen, da die SND-Knoten meist peripher und nicht genau im Zentrum der Pupille liegen. Das manuelle Debridement gleicht diese Hyperopisierung zwar wieder durch Abtragung der Knoten aus, allerdings gilt auch die PTK zu den hyperopisierenden Verfahren, da die Hornhaut im Bereich der Pupille ausgedünnt wird.

Da die SND-Knoten jedoch meist peripher liegen, wurde peripher auch mehr abgetragen [33]. Insgesamt kam es bei SND in der vorgestellten Patientenpopulation nach PTK zu einem Myopic Shift des SEQ mit im Mittel 1 - 2 dpt Verschiebung vom hyperopen in den emmetropen Bereich, wie es auch schon von Das et al. und Nassarella et al. für die SND beschrieben wurde [8, 34]. Da es bei der SND eher zu einem Myopic Shift kommt, profitieren vor allem Patienten mit Hyperopie von einer Annäherung an die Emmetropie nach PTK bei SND.

Die SND führt zu einem Tränenfilmpooling zwischen den Knoten und damit zu massiver Abflachung der Hornhautvorderfläche [55]. Dieser Effekt entfällt nach PTK. Die objektive Refraktionsmessung zeigt diesen signifikanten Myopic Shift, da sie die peripheren Bereiche der Hornhaut mit einbezieht, während sich das nicht in der subjektiven Refraktionsbestimmung widerspiegelt. Dies könnte daran liegen, dass der Fokus der Messung bei der subjektiven Refraktionsbestimmung auf der zentralen Hornhaut liegt.

Seitz et al. zeigten 2011, dass je nach vorheriger Refraktion der Patient durch die Änderung der Refraktion nach der PTK eine BCVA-Verbesserung und eine UCVA-Verschlechterung haben kann [43].

Die Hornhaut erreicht im Zentrum normalerweise eine Dicke zwischen 450-650 μm [33]. Diese Werte lagen in der hier vorgestellten Patientenpopulation präoperativ im eher hochnormalen

Bereich: in beiden Gruppen lag durchschnittlich eine Hornhautdicke von rund $570 \mu\text{m} \pm 70 \mu\text{m}$ vor. Nach PTK verblieben noch rund $540 \mu\text{m} \pm 40 \mu\text{m}$.

Ungeachtet dieser Aussage sollte eine PTK nicht unterhalb von $400 \mu\text{m}$ durchgeführt werden, da sonst die Gefahr einer iatrogenen Keratektasie besteht [43]. In der vorgestellten Patientenpopulation lag in keinem Fall eine Hornhautdicke unterhalb der kritischen Marke vor. Es wurde keine iatrogene Keratektasie beobachtet.

Alternativ zur Behandlung mit einem 193nm Excimerlaser besteht die Möglichkeit einer KPL. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen sollte diese Option jedoch erst letzttrangig zum Einsatz kommen. Solange die Hornhautdicke noch ausreichend ist - über $400 \mu\text{m}$ - kann die PTK beliebig häufig wiederholt werden. Dadurch kann die eigene Hornhaut effizient erhalten werden. Erst wenn die Hornhautdicke unter $400 \mu\text{m}$ sinkt, muss eine KPL in Erwägung gezogen werden. Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass selbst nach PTK meist noch genügend Hornhautstroma als Reserve für eine Rezidivbehandlung bestehen bleibt.

Einfluss der Laserspezifikation. Der MEL 70 (Zeiss-Gruppe) unterscheidet sich im Ablationsverfahren grundsätzlich vom Amaris 750S (Schwind-Gruppe), da er mäanderförmig über die Hornhaut fährt, während der Amaris 750S nach dem Chaosprinzip die Hornhaut abfährt. Auch die Repetitionsrate ist mit 50 Hz beim MEL 70 deutlich niedriger als beim Amaris 750S mit 750 Hz. Beim MEL 70 handelt es sich beim Ablationsvolumen um vom Chirurgen manuell gewählte Werte, während der Amaris 750S dank seiner Planungssoftware nach exakten topometrischen Messwerten an der Hornhaut arbeitet. Somit wurde erwartet, dass der Amaris 750S besseren Einfluss auf die Refraktion nimmt als der MEL 70. Das SEQ für die subjektive Refraktion zeigte in der Zeiss-Gruppe keine Änderung. In der Schwind-Gruppe konnte nach 6 Wochen eine Minderung des SEQ gezeigt werden um annähernd 1,5 dpt. Diese Minderung konnte nicht auch nach 6 Monaten als signifikant bestätigt werden, da hier sehr wenige Daten vorlagen. Nach 6 Wochen ist der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch sehr deutlich. Für die objektive Refraktion zeigte sich dagegen für den Zeitraum nach 6 Monaten eine Minderung

in der Schwind-Gruppe, die sich auch von der Zeiss-Gruppe unterschied. In der Zeiss-Gruppe konnte auch für die objektive Refraktion keine Änderung des SEQ gezeigt werden.

Im Gegensatz zum üblichen hyperopisierenden Effekt der PTK bei anderen Diagnosen - meist bedingt durch einen homogenen Abtrag über dem gesamten Ablationsareal - zeigte sich bei SND eine Ansteilung der Hornhaut durch den Abtrag mit der Folge eines „myopic shift“. Tatsächlich tritt oft bei Progredienz der SND und der in die Hornhaut durch die Knoten eingebrachten Spannungen eine Abflachung auf, die sich ggf. durch die PTK zurückbilden kann, so dass die Myopisierung sich mehr auf den Vergleich zum präoperativen Befund bezieht als auf einen Vergleich zur Hornhautarchitektur vor Beginn der SND. Der Amaris 750S erreicht mit seiner höheren Repetitionsrate von 750 Hz einen tatsächlichen Abtrag von etwa 15 µm und reduziert damit die Oberflächenspannung der Hornhaut. Somit konnte sich die Hornhaut in der Schwind-Gruppe wieder in die ursprüngliche Krümmung von vor Beginn der SND zurücklegen, während das in der Zeiss-Gruppe nicht in selbem Maße der Fall war. Der Mel 70 hat die Hornhaut mit seiner deutlich geringeren Repetitionsrate von 50 Hz lediglich abgeklopft und damit zwar die Oberfläche geglättet, aber nicht die Oberflächenspannung gelöst, die die SND-Knoten hinterlassen.

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem Amaris 750S ein deutlich höherer Ausgleich der hyperopisierenden Wirkung der SND erzielt werden kann, als mit dem MEL 70, der hier keine Besserung zeigte.

Anisometropie. Da keine Daten zum Partnerauge erhoben wurden, kann keine Aussage zur Zu- oder Abnahme einer Anisometropie gemacht werden. Anzunehmen ist aber, dass das erkrankte Auge nach der Behandlung eher in der Refraktion wieder an das gesunde Auge angeglichen wurde, da SND meist hyperopisiert und die operative Entfernung wieder myopisiert. Zudem kann während der PTK eine refraktive Korrektur vorgenommen werden, um das Auge an die Gegenseite anzupassen. Ob es durch die Behandlung gehäuft zu Anisometropie kommt, oder ob eine vorher bestandene Anisometrie ausgeglichen wird, wäre eine interessante

Fragestellung für eine weitere Studie.

5.2.3 Astigmatismus

Bei der SND liegt erkrankungsbedingt ein relativ hoher Astigmatismus vor, der schon durch das manuelle Debridement stark korrigiert wird, indem die großen SND-Knoten entfernt werden. Die anschließende phototherapeutische Glättung der Hornhaut greift vergleichsweise wenig in den Astigmatismus ein. Es konnten mit der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen dem MEL 70 und dem Amaris 750S bezüglich Astigmatismusverbesserung gezeigt werden, obwohl sich in beiden Gruppen eine deutliche Verbesserung des Astigmatismus zeigte.

Das et al. und Meek et al. zeigten, dass eine PTK nicht nur die Refraktion verändert, sondern auch zu irregulärem Astigmatismus führt [9,33]. Hier konnte jedoch gezeigt werden, dass SND je nach Ausprägungsgrad nicht nur zur Refraktionsänderung, sondern durch das Tränenfilmpooling auch zu irregulärem Astigmatismus führt, die beide durch die operative Entfernung deutlich verbessert werden können. Da bei SND meist viel mit der PTK abgetragen werden muss, ist es häufig nötig, eine Maskierung vorzunehmen, um keinen irregulären Astigmatismus zu induzieren.

Leider lagen zu wenig Daten zu SRI und SAI vom TMS-5 (Tomey) vor. Die Daten zu den Indices der Pentacam (Oculus) (ISV und IVA) lassen aber die Aussage zu, dass die Oberflächenirregularität in beiden Gruppen deutlich abnimmt. Der Index der Oberflächenvarianz (ISV) zeigte sich in beiden Gruppen postoperativ auf annähernd die Hälfte reduziert, während der Index der vertikalen Asymmetrie (IVA) keine Änderung zeigte. Es konnte kein Unterschied zwischen den Studiengruppen gezeigt werden.

Für den Wert Zylinder als Maß für den subjektiv wahrgenommenen Astigmatismus zeigten sich in beiden Gruppen dagegen keine Signifikanzen. Warum sich die deutliche objektive Verbesserung des Astigmatismus nicht auch in der subjektiven Wahrnehmung widerspiegelt, kann

mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

5.3 Komplikationen

5.3.1 Wundheilung

Epithelschluss. Durch das manuelle Debridement wird das Epithel entfernt, das die Hornhaut vor Infektionen schützt und das Einströmen von Wasser aus dem Tränenfilm ins Stroma verhindert [8]. Durch Verwendung von therapeutischen Kontaktlinsen und künstlichen Tränen bis zum Epithelschluss konnte effektiv Infektionen und Stromaödem entgegen gewirkt werden. Es zeigte sich in der hier vorliegenden Studie kein Anlass zur Annahme, dass es zur verzögerten Wundheilung über das normale Maß (2 - 7 Tage) nach PTK bei SND käme.

Das et al. und Lagali et al. postulierten, dass die herabgesetzte Sensibilität der Hornhaut durch Entfernung des subbasalen Nervenplexus zur verzögerten Wundheilung führen würde [8, 24]. Dies konnte in der vorgelegten Studie nicht bestätigt werden.

Basalmembran. Ljubimov et al. zeigten, dass das Epithel nach Epithelschluss eine neue Basalmembran bildet und sich durch Mitosen verdickt [29]. Dieser Vorgang kann die Dickenzunahme in der Pachymetrie nach 3 - 10 Wochen bis zur 6-Monats-Kontrolle von durchschnittlich 12 μm erklären. Das et al. zeigten, dass sich die Basalmembran bezüglich Hemidesmosomenzahl und Fibrillen erst innerhalb von 15 Monaten normalisiert [11].

Bowman-Lamelle. Gatziofas et al. und Lagali et al. konnten zeigen, dass die Bowman-Lamelle nicht regenerationsfähig ist [16, 24]. Sie wird jedoch bei der PTK partiell abladiert, um einem Rezidiv der SND vorzubeugen. Bei erhaltener Bowman-Lamelle regeneriert das Epithel ad integrum. Da bei SND allerdings die Neigung zum Rezidiv auf erhaltener Bowman-Lamelle besteht, muss das gesamte Epithel samt Basalmembran mit entfernt werden.

Szentmary et al. konnten zeigen, dass das Epithel bei der Regeneration nach dem Epithel-

schluss eine neue Basalmembran bildet, und darin eine höhere Anzahl an Hemidesmosomen in den Basalzellen vorhanden sind. Es stabilisiert sich somit besser auf der Bowman-Lamelle und dem Hornhautstroma als vorher [51]. Nassaralla et al. und Dedes et al. konnten zeigen, dass eine partielle Ablation der Bowman-Lamelle nicht nur Zelltrümmer nach manuellem Debridement entfernt sondern auch ein gutes Bett für die Migration der Epithelzellen ergibt und damit die Adhäsion der epithelialen Hemidesmosomen verbessert [12, 34].

Meek et al. konnten dagegen zeigen, dass die Keratinozyten des Stromas durch mechanische Eingriffe wie bei der PTK angeregt werden Metalloproteinase zu synthetisieren. Damit wird Narbengewebe induziert. Sie konnten auch zeigen, dass durch diesen Prozess die Transparenz des Stromas beeinträchtigt wird, da aktivierte Keratinozyten ihre Transparenz verlieren [33]. Nassarella et al. und Dedes et al. konnten dagegen zeigen, dass die PTK unter den die Bowman-Lamelle penetrierenden Methoden als sehr sicher und risikoarm gilt in Bezug auf das Risiko stromaler Narbenbildung [12, 34].

Durch die vorgelegte Studie wird die These nach Nassarella et al. und Dedes et al. bestätigt, dass die PTK besonders mit dem Amaris 750S gute Ergebnisse bei SND erzielt und es zu weniger Narbengewebe kommt. Es konnte gezeigt werden, dass die Wundheilung regelrecht und mit wenig Komplikationen verlief. Es kam selten zu Haze und sehr selten zu einem Rezidiv. Zudem können Narben mit der PTK nachbehandelt werden [39].

Insbesondere Plus-disease-Patienten profitieren von einer Behandlung mit PTK [43]. Hierzu zählt die SND, da hier die Knoten oberflächlich auf der Bowman-Lamelle aufliegen. Die PTK dient hier lediglich der Glättung des Stromas nach manuellem Debridement der SND-Knoten. Es sollte daher so wenig wie möglich mit dem Laser entfernt werden. Insbesondere, wenn die Bowman-Lamelle verletzt wurde, was bei der SND im fortgeschrittenen Stadium häufiger der Fall ist, sollte eine Glättung mittels Excimerlaser vorgenommen werden [31]. Dies verbessert die Epitheladhärenz und mindert Astigmatismus [43].

Haze. Wie schon von Torricelli et al. und Szentmary et al. beschrieben, konnte auch hier gezeigt werden, dass stromale Wundheilung regelrecht mit geringer Hazebildung einhergeht, die sich nach 1 - 2 Monaten zurückbildet [51, 53].

5.3.2 Endothel

Operative Eingriffe können die Endothelzellen reduzieren. In der vorliegenden Studie zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine Abnahme der Endothelzellen nach PTK sowohl in der Zeiss-Gruppe, als auch in der Schwind-Gruppe. Das High-Fluence-Verfahren des Amaris 750S mit $> 400 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ könnte einen endothelprotektiven Beitrag leisten, indem es die Behandlungsdauer herabsetzt. Da es zu keinem Unterschied zwischen den Studiengruppen kam, bleibt diese Hypothese jedoch unbestätigt.

Für die Transparenz der Hornhaut und somit einen guten Visus sind auch die Endothelzellen verantwortlich, die den Hydrierungszustand des Hornhautstromas regulieren [59]. Somit kann eine Schädigung des Endothels zu einer Minderung des Zugewinns beim Visus führen. Da sich das Endothel in dieser Studie jedoch zu keinem Zeitpunkt reduziert zeigte, kann man davon ausgehen, dass der Visus hiervon langfristig unberührt bleibt.

5.3.3 Augeninnendruck

Da der Augeninnendruck in der Regel applanatorisch gemessen wird und bei dieser Messung abhängig von der Hornhautdicke ist, wirkt sich eine PTK auch immer etwas auf die Augeninnendruckmessung aus. Durch eine PTK wird die Hornhaut dünner, somit müsste der Augeninnendruck applanatorisch gemessen um den berechneten IOD-Korrekturwert zu hoch gemessen werden nach der PTK. Wachtl et.al. postulierten 2016, dass die Anwendung einer Korrekturformel auf den applanatorisch gemessenen Augeninnendruck zu sehr fehlerbelastet ist und daher keine Verbesserung der Diagnostik darstellt. Hierbei beziehen die Autoren sich auf Patienten mit Glaukom ohne weitere Augenerkrankungen. Eine Berücksichtigung eines Korrekturwertes nach einer PTK erscheint aber durchaus sinnvoll, da die Hornhaut interven-

tionsbedingt verdünnt wird und dem Patienten ohne Korrektur systematisch nach PTK ein zu hoher Augeninnendruck zugeschrieben würde, zumindest im Vergleich zu den Augeninnendruckmessungen vor PTK. Dabei muss jedoch auch bedacht werden, dass eine applanatorische Messung bei dünner Hornhaut eher dem wahren Augeninnendruck nahe kommt, als bei dicker Hornhaut [56].

In der vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die Hornhautdicke in beiden Studiengruppen im Mittel bei ca. $525 \pm 50 \mu\text{m}$ nach PTK lag und somit in beiden Gruppen im normalen bis niedrignormalen Bereich. Es ist davon auszugehen, dass die IOD-Messung somit nach PTK nicht wesentlich beeinflusst wird (vgl. 4.4.2 S. 62).

5.3.4 Rezidiv

Der genaue Pathomechanismus der SND ist bis heute ungeklärt. Viestenz et al. konnten entzündliche Vorerkrankungen, die mit einer Destruktion der Bowman-Lamelle einhergehen, als einen Trigger für die Entstehung einer SND identifizieren [55]. Roszkowska et al. konnten am Epithel keine Degeneration erkennen, dafür aber fortgeschrittene Veränderungen an der Basalmembran und der Bowman-Lamelle, verursacht durch zunehmende Aktivität der Keratozyten. Sie konnten vergrößerte Basalzellen des Epithels und aktivierte Keratozyten im vorderen Stroma nahe der Knoten aufzeigen [41]. Nassarella et al. konnten einen negativen Einfluss der Hemidesmosomendichte auf die Rezidiventwicklung zeigen [34].

Es wäre daher anzunehmen, dass es nach PTK nicht nur zur Erhöhung der Hemidesmosomendichte sondern auch zu einer Zunahme der Rezidive kommt. Da dies nicht der Fall ist, bleibt die Frage offen, ob es nicht allein die Dichte der Hemidesmosomen, sondern eher die Qualität der Basalmembran und deren Anhaftung an der Bowman-Lamelle ist, die die Rezidive beeinflusst. Da die Erneuerung der Basalmembran auf einem gesunden Bett der Bowman-Lamelle Rezidive reduziert, ist es vorstellbar, dass in der Basalmembran der Ursprung der Erkrankung liegt, der mit der PTK entfernt wird.

Insgesamt wurde in dieser Studie die Zeiss-Gruppe über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren beobachtet, die Schwind-Gruppe über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren. In dieser Zeit wurden lediglich 26 Rezidive mittels PTK behandelt bei insgesamt 272 PTKs. Diese geringe Anzahl an Rezidivbehandlungen spricht nicht dafür, dass eine höhere Hemidesmosomendichte - induziert durch PTK - das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs erhöht.

5.4 Fazit

Insgesamt profitieren die meisten Patienten deutlich von einer PTK bei SND in beiden Studiengruppen. Nur in der Schwind-Gruppe konnte eine Verbesserung des Visus nach 6 Monaten gezeigt werden.

Nach PTK kam es bei SND in dieser Patientenpopulation zu einem Myopic Shift mit annähernd 1,5 dpt Verschiebung vom hyperopen in den emmetropen Bereich. Somit profitieren vor allem hyperope Patienten von einer Annäherung an die Emmetropie. Es konnte gezeigt werden, dass in der Schwind-Gruppe ein deutlich höherer Ausgleich der hyperopisierenden Wirkung der SND erzielt werden konnte als in der Zeiss-Gruppe. Ob es durch die Behandlung gehäuft zu Anisometropie kommt, oder ob eine vorher bestandene Anisometropie ausgeglichen wird, wäre eine interessante Fragestellung für eine weitere Studie.

Es konnten mit der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezüglich Astigmatismusverbesserung gezeigt werden, obwohl sich in beiden Studiengruppen eine deutliche Verbesserung des Astigmatismus zeigte. In beiden Studiengruppen zeigte sich eine Minderung der Brechkraft, was sich positiv auf den Astigmatismus auswirkt. Ein Unterschied zwischen beiden Studiengruppen konnte hier nicht gezeigt werden.

In beiden Studiengruppen verlief die stromale und epitheliale Wundheilung regelrecht. Insgesamt kam es in beiden Studiengruppen zu wenig Haze und es wurden sehr wenig Rezidive

behandelt. Die PTK kann somit bei SND als sicher und effektiv empfohlen werden. Der Haupteffekt der PTK liegt dabei in der Glättung des stromalen Wundbetts mit erhöhter Adhärenz des einwachsenden Epithels.

Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass selbst nach PTK meist noch genügend Hornhautstroma als Reserve für eine Rezidivbehandlung bestehen bleibt. Somit kann eine KPL vermieden werden und bleibt als letzte Option bestehen.

Die Hornhautdicke wird zwar leicht reduziert, bleibt aber in beiden Studiengruppen im Mittel im normalen Bereich und wirkt sich somit nicht nachteilig auf die Augeninnendruckmessung aus.

Mit dem Excimerlaser Amaris 750S (Schwind-Gruppe) steht ein Excimerlaser zur Verfügung, der selbständig einen optimalen Abtrag während der PTK berechnet und durchführt. Somit spielt die Erfahrung des Chirurgen für die PTK keine so große Rolle mehr, wie das noch vorher der Fall war. Davon unberührt bleibt natürlich die Erfolgsquote des manuellen Debridement, die weiterhin von der Erfahrung des Chirurgen abhängig ist.

Es konnte gezeigt werden, dass der Visus in der Schwind-Gruppe effizienter verbessert und die Refraktion besser korrigiert werden konnte als in der Zeiss-Gruppe. Der Astigmatismus wurde in beiden Studiengruppen effektiv verbessert ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Literatur

- [1] Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG: Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tear film and ocular surface. *J Refract Surg* 2002; 18:113–123.
- [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 Wavelight Allegretto Eye-Q and Schwind Amaris 750S excimer laser in treatment of high astigmatism. *Graef Arch Clin Exp* 2014; 252:1679–1686.
- [5] 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.
- [6] Cruzat A, Shukla AN, Arafat SN, Alageel S, Colon C, Chodosh J, Ciolino JB: Ex vivo study of transepithelial corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2017; 33:171–177.
- [7] Das S, Langenbucher A, Pogorelov P, Link B, Seitz B: Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann’s nodular degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1386–1391.
- [8] Das S, Langenbucher A, Seitz B: Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. *Cornea* 2005; 24:283–287.
- [9] Das S, Langenbucher A, Seitz B: Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. *J Refract Surg* 2005; 21:727–731.
- [10] Das S, Link B, Seitz B: Salzmann’s nodular degeneration of the cornea: a review and case series. *Cornea* 2005; 24:772–777.
- [11] Das S, Seitz B: Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol* 2008; 53:3–15.
- [12] 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.
- [13] Fagerholm P: Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:19–32.
- [14] Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, Pouliquen Y, Thompson KP, Savoldelli M: Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:665–675.

- [15] Garcia-Gonzalez M, Teus MA: Early phototherapeutic keratectomy for basement membrane dystrophy after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:389–392.
- [16] Gatziooufas Z, Hager T, El-Husseiny M, Kozeis N, Seitz B: Salzmann'sche noduläre Degeneration 20 Jahre nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus. *Ophthalmologie* 2011; 108:963–965.
- [17] Geerling G, Sekundo W: Phototherapeutische Keratektomie (PTK). Unerwünschte Wirkungen, Komplikationen und Vermeidungsstrategien. *Ophthalmologie* 2006; 103:576–582.
- [18] Germundsson J, Fagerholm P, Lagali N: Clinical outcome and recurrence of epithelial basement membrane dystrophy after phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology* 2011; 118:515–522.
- [19] Graue-Hernandez EO, Mannis MJ, Eliasieh K, Greasby TA, Beckett LA, Bradley JC, Schwab IR: Salzmann nodular degeneration. *Cornea* 2010; 29:283–289.
- [20] Hamada S, Darrad K, McDonnell PJ: Salzmann's nodular corneal degeneration (SNCD): clinical findings, risk factors, prognosis and the role of previous contact lens wear. *Eye Contact Lens* 2011; 34:173–178.
- [21] Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, Thompson VM, Berkeley RB, Schein OD, Steinert RF: Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology* 1998; 105:1512–22, discussion 1522–3.
- [22] Ittner LM, Wurdak H, Schwerdtfeger K, Kunz T, Ille F, Leveen P, Hjalt TA, Suter U, Karlsson S, Hafezi F, Born W, Sommer L: Compound developmental eye disorders following inactivation of TGFbeta signaling in neural-crest stem cells. *J Biology* 2005; 4:11.
- [23] Khairuddin R, Katz T, Baile RB, Richard G, Linke S: Superficial keratectomy, PTK, and mitomycin C as a combined treatment option for Salzmann's nodular degeneration: A follow-up of eight eyes. *Graef Arch Clin Exp* 2011; 249:1211–1215.
- [24] 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.
- [25] Laibson PR: Recurrent corneal erosions and epithelial basement membrane dystrophy. *Eye Contact Lens* 2010; 36:315–317.
- [26] Lee WS, Lam CK, Manche EE: Phototherapeutic keratectomy for epithelial basement membrane dystrophy. *Clin Ophthalmol* 2017; 11:15–22.
- [27] Lisch W, Seitz B: Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien und klinische "Schlüsselbefunde". *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225:616–622.

- [28] Lisch W, Seitz B: Maskerade-Keratitis bei erblichen Hornhauterkrankungen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228:504–508.
- [29] Ljubimov AV, Saghizadeh M: Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49:17–45.
- [30] Lui MM, Silas MAG, Fugishima H: Complications of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003; 19:247–249.
- [31] Maharana PK, Sharma N, Das S, Agarwal T, Sen S, Prakash G, Vajpayee RB: Salzmann's nodular degeneration. *Ocular Surface* 2016; 14:20–30.
- [32] McAlinden C, Moore J: Laser-assisted subepithelial keratectomy retreatment surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:358–363.
- [33] Meek KM, Knupp C: Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015; 49:1–16.
- [34] Nassaralla BRdA, Nassaralla JJ: Ten-year results of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosions. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75:33–37.
- [35] Papanikolaou T, Goel S, Jayamanne DGR, Mudhar H, Desai SP: Familial pattern of Salzmann-type nodular corneal degeneration - a four generation series. *Ophthalmology* 2010; 94:1543.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Qiu J, Cai R, Zhang C: Association between poor wound healing and the formation of Salzmann nodules. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42:1527–1530.
- [39] Rashad MA: Pentacam-based phototherapeutic keratectomy outcome in superficial corneal opacities. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:885–894.
- [40] Rathi VM, Vyas SP, Vaddavalli PK, Sangwan VS, Murthy SI: Phototherapeutic keratectomy in pediatric patients in India. *Cornea* 2010; 29:1109–1112.
- [41] Roszkowska AM, Aragona P, Spinella R, Pisani A, Puzzolo D, Micali A: Morphologic and confocal investigation on Salzmann nodular degeneration of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5910–5919.
- [42] 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.
- [43] Seitz B, Lisch W: Stage-related therapy of corneal dystrophies. *Dev Ophthalmol* 2011; 48:116–153.

- [44] Seitz B, Lisch W, Weiss J: Die revidierte neueste IC³D-Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232:283–294.
- [45] Sekundo W, Geerling G: Phototherapeutische Keratektomie. Grundprinzipien, Techniken und Indikationen. *Ophthalmologe* 2006; 103:563–569.
- [46] Severin M, Kirchhof B: Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graef Arch Clin Exp* 1990; 228:101–104.
- [47] Spitzlberger GM: Änderung der optischen Aberrationen des menschlichen Auges durch laser in situ keratomileusis. Dissertation, München, 2004.
- [48] 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.
- [49] Stasi K, Chuck RS: Update on phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:272–275.
- [50] Sundmacher R: Salzmannsche noduläre Hornhautdegeneration. *Ophthalmologe* 2012; 109:389–404.
- [51] Szentmary N, Seitz B, Langenbucher A, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH: Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2006; 25:257–263.
- [52] Thoft RA, Friend J: The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1442–1443.
- [53] 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.
- [54] Turner HC, Budak MT, Akinci MAM, Wolosin JM: Comparative analysis of human conjunctival and corneal epithelial gene expression with oligonucleotide microarrays 2007; 48:2050–2061.
- [55] Viestenz A, Bischoff-Jung M, Langenbucher A, Eppig T, Seitz B: Phototherapeutic Keratectomy in Salzmann Nodular Degeneration With "Optical Cornea Plana". *Cornea* 2016; 35:843–846.
- [56] Wachtl J: Evaluation von Korrekturformeln für die Tonometrie: Die Goldmann-Appplanationstonometrie in Annäherung zur dynamischen Contour-Tonometrie. *Ophthalmologe* 2017; 114:716–721.
- [57] Weiss J, Möller H, Lisch W: The IC³D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008; 2008:1–83.

- [58] 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.
- [59] Wilson RS, Roper-Hall MJ: Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Ophthalmology* 1982; 66:513–515.

7 Publikationen

Mahler SBC, Adams C, Daas L, Langenbucher A, Seitz B: Phototherapeutische Keratektomie bei Salzmann´scher nodulärer Degeneration. Welche Auswirkung hat die Wahl des Excimerlasers auf den Erfolg der Behandlung? - MEL 70 (Carl Zeiss Meditec) vs Amaris 750S (Schwind eye-tech-solutions).

angenommen am 15.02.2022 bei:

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde

8 Dank

Zuerst einmal möchte ich meinem Mentor **Prof. Dr. med. Berthold Seitz** meinen ganz besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, für die Teilhabe an seinen wertvollen theoretischen und praktischen Kenntnissen, für die inspirierenden Anregungen in den gemeinsamen Sitzungen und die gewissenhafte Aufsicht über den ordentlichen Ablauf meiner Arbeit.

Ebenso möchte ich **Prof. Dr. hum. biol. Achim Langenbacher** ganz besonders danken für die umfassende Unterstützung und Betreuung des methodischen Teils meiner Arbeit, für die Bereitstellung der Datenbank zur Datenerfassung, die Teilhabe an seinen statistischen Kenntnissen und die Bereitstellung der Berechnungssoftware für den methodischen Teil meiner Arbeit.

Meinem Betreuer **Dr. med. Tobias Hager** danke ich für die Betreuung und Führung durch den ersten Teil meiner Arbeit. In allen Abschnitten von Beginn der Arbeit bis zum Abschluss der Datenerhebung war er immer ein sehr geduldiger und engagierter Lehrer, der sein profundes Wissen freimütig teilte, bis er die Klinik für Augenheilkunde in Homburg in die Selbständigkeit verließ.

Für den zweiten Teil meiner Arbeit gilt mein herzlicher Dank **Dr. med. Loay Daas**, der von der statistischen Auswertung der Daten bis zum Abschluss meiner Arbeit immer freie Zeit zur Diskussion meiner Ideen fand und sich immer engagiert und konstruktiv einbrachte.

Aber auch das gesamte **Team der Klinik für Augenheilkunde** hat Dank verdient. Ohne die geduldige Unterstützung wäre eine solch gründliche Akten- und Datensammlung nicht möglich gewesen.

Hier hat auch Christian Adams meinen ganz herzlichen Dank verdient, der mit mir gemeinsam die umfangreiche Datenbank gefüllt hat.

Zuletzt möchte ich auch meiner Familie für die liebevolle Unterstützung während der langen Zeit danken.

Vielen Dank an alle, die mir zur Seite standen!

Susanne Mahler

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 Christian Adams unentgeltlich geholfen. Wir haben gemeinsam zu verschiedenen Diagnosen die Datenbank erstellt. An der Auswertung der Daten zur SND war Herr Adams 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, 18.02.2022

Susanne Mahler