

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Kommissarische Leitung: Prof. Dr. med. M. Klemm

Phototherapeutische Keratektomie (PTK) nach dem Hamburger Schema bei rezidivierender Erosio corneae: Eine retrospektive Studie mittels subjektiver und objektiver Messverfahren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena Isabell Traber
aus Lüneburg

Hamburg 2016

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am:
21.06.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
PD Dr. S. Linke**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. U. Schaudig**

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese	1
2	Einleitung	3
2.1	Die Kornea	3
2.1.1	Aufbau, Funktion und Wundheilung der Kornea	4
2.1.1.1	Das Epithel	4
2.1.1.2	Die Bowman-Membran	6
2.1.1.3	Das Stroma	7
2.1.1.4	Die Dua-Membran	8
2.1.1.5	Die Descemet-Membran	8
2.1.1.6	Das Endothel	9
2.2	Rezidivierende Erosio corneae	9
2.2.1	Ätiologie	11
2.2.2	Histopathologie	14
2.2.3	Therapie	15
2.2.3.1	Konservative Therapie	15
2.2.3.1.1	Augentropfen/ -salben	16
2.2.3.1.2	Eigenblutserum Augentropfen	16
2.2.3.1.3	Therapeutische Kontaktlinsen	17
2.2.3.1.4	Antibiotische Therapie, Lidhygiene und topische Steroide	18
2.2.3.2	Operative Therapie	18
2.2.3.2.1	Hornhautstichelung	18
2.2.3.2.2	Abrasio corneae	19
2.2.3.2.3	Phototherapeutische Keratektomie	20
2.3	Laserchirurgie der Hornhaut	20
2.3.1	Argon-Fluorid Excimer Laser	20
2.3.2	PTK- Techniken	23
2.3.3	Indikationen der PTK	27
2.3.3.1	Oberflächliche Hornhautnarben/ -trübungen	27
2.3.3.2	Subepitheliale und stromale Hornhautdystrophien	28
2.3.3.3	Salzmann Degeneration	29
2.3.3.4	Rezidivierende Erosio corneae	29
3	Fragestellung	32
4	Patienten und Methoden	33
4.1	Studiendesign	33
4.2	Klinische Voruntersuchung	34
4.3	Phototherapeutische Keratektomie nach dem Hamburger Schema	34
4.4	Standardisierte Nachbehandlung	35
4.5	Abschließende Nachuntersuchung	35
4.6	Fragebogen	36
4.7	Statistische Auswertung	37
5	Ergebnisse	38
5.1	Patientenkollektiv	38
5.2	Objektive Messdaten	40
5.2.1	Gruppe 1	41
5.2.1.1	Visus	41
5.2.1.2	Objektive Refraktion	42

5.2.1.3 Pachymetrie der zentralen Hornhaut	43
5.2.2 Gruppe 2	44
5.2.2.1 Visus	44
5.2.2.2 Objektive Refraktion	45
5.2.2.3 Pachymetrie der zentralen Hornhaut	46
5.2.3 Vergleich der Gruppen 1 und 2	47
5.3 Patientenbefragung	49
5.3.1 Schmerzintensität.....	49
5.3.2 Schmerzfrequenz.....	53
5.3.3 Sehvermögen.....	56
5.3.4 Sehvermögen bei Dunkelheit.....	59
5.3.5 Fremdkörpergefühl.....	62
5.3.6 Haze.....	65
5.3.7 Licht- und Blendempfindlichkeit	68
5.3.8 Lebensqualität.....	71
5.4 Komplikationen und Rezidive	72
5.5 Sicherheit.....	73
6 Diskussion.....	74
6.1 Diskussion des Patientenkollektivs.....	74
6.2 Diskussion der Ergebnisse der objektiven Messdaten	76
6.3 Diskussion der subjektiven Ergebnisse aus der Patientenbefragung....	78
6.4 Diskussion der Komplikationen und Rezidive	81
6.5 Diskussion der verschiedenen PTK-Techniken	82
7 Zusammenfassung	89
8 Abkürzungsverzeichnis.....	90
9 Literaturverzeichnis.....	91
10 Anhang	101
10.1 Patientenbefragung.....	101
10.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung	105
11 Danksagung	110
12 Curriculum Vitae	111
13 Eidesstattliche Versicherung	113

1 Arbeitshypothese

Unter der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) versteht man die Entfernung von Hornhautgewebe durch den kontrollierten Einsatz von Excimer-generiertem UV-Licht zur Therapie von Hornhauterkrankungen. Jeder Laserimpuls verdampft gezielt Hornhautgewebe im Mikrometerbereich (μm) und ermöglicht somit eine sehr präzise Modulation von Hornhautgewebe. Seit der Einführung der Hornhautlaserchirurgie durch Theo Seiler in den 80er Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten vervielfacht (3). Neben der Anwendung in der refraktiven Hornhautchirurgie wird der Excimer Laser auch zu therapeutischen Zwecken (PTK) eingesetzt. Die rezidivierende Erosio corneae (RCE) stellt die häufigste Indikation zur PTK dar (5). Der RCE liegt eine Schwäche des Adhäsionskomplexes der Basalmembran zugrunde, meist aufgrund eines vorangegangenen Traumas oder einer Basalmembrandystrophie (5, 6). Durch die PTK wird das defekte Hornhautgewebe ablatiert und eine ebene Wundfläche geschaffen, auf der sich ein neuer, kompetenter Adhäsionskomplex ausbilden kann (3).

Die PTK zur Behandlung der RCE wird von verschiedenen Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Parametern angewandt. So kann die PTK im rezidivfreien Intervall oder im akuten Stadium stattfinden. Zudem findet ebenso die subepitheliale PTK Anwendung, bei der vor der Laserung das Epithel manuell abgetragen wird, wie auch die transepitheliale PTK, bei der direkt das geschlossene Epithel gelasert wird. Auch bezüglich der Ablationstiefe besteht kein einheitliches Vorgehen.

Am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) wird die PTK bei RCE mit ca. 80 Eingriffen pro Jahr regelmäßig durchgeführt. Die Patienten werden nach dem Hamburger Schema behandelt, das sich durch eine subepitheliale PTK im rezidivfreien Intervall nach vorangegangener Alkoholabrasio mit $\geq 15 \mu\text{m}$ Ablationstiefe und einer optischen Zone von 7,0 mm auszeichnet. Es folgt anschließend eine standardisierte Nachbehandlung mit antibiotischen, kortisonhaltigen und benetzenden Augentropfen.

Im Hinblick auf die noch unzureichende Datenlage bezüglich PTK mit hoher Ablationstiefe hat diese Dissertation die Analyse der Effektivität, der Sicherheit, der Rezidivrate sowie der Patientenzufriedenheit bei PTK nach dem Hamburger

Schema aufgrund von RCE zum Ziel. Des Weiteren sollen in dieser Dissertation mögliche Unterschiede in der Erfolgsquote zwischen PTK mit 15 μm und PTK mit 20-25 μm Ablation zur Behandlung der RCE untersucht werden.

2 Einleitung

2.1 Die Kornea

Die Kornea ist neben der Linse, dem Kammerwasser und dem Glaskörper eines der lichtbrechenden Medien des Auges. Die Gesamtbrechkraft des menschlichen Auges beträgt nach Gullstrand je nach Akkommodation 60-70 dpt (Dioptrien). Den größten Anteil der Lichtbrechung übernimmt die Kornea mit ca. 43 dpt. Neben der Brechkraft ist auch die glatte Oberfläche der Hornhaut ein wichtiger Faktor für die klare Abbildung des Bildes auf der Netzhaut. Die Kornea ist gewölbt und hat in der Regel einen oberflächlichen Krümmungsradius von ca. 7,8 mm und einen hinteren Krümmungsradius von ca. 6,7 mm, wobei das Zentrum der Hornhaut steiler und die Peripherie flacher gekrümmt ist (prolat). Bei einer Hornhautverkrümmung wird das Bild durch die Hornhaut verzerrt und als Strich auf der Netzhaut abgebildet. Kleinere Unregelmäßigkeiten der Oberfläche werden in der Regel durch den Tränenfilm, der sich glättend über die Hornhaut legt, ausgeglichen.

Das Licht kann mit einem Minimum an Streuung und Absorption durch die Kornea transmittieren, wofür im Wesentlichen die geordnete Struktur des Hornhautstromas verantwortlich ist (2). Dafür muss die Hornhaut glatt, klar und frei von Blutgefäßen sein. Neben der optischen Funktion ist die Kornea zudem sehr stabil und schützt das Auge vor dem Eindringen von Fremdkörpern, Infektionen oder Perforationen bei Traumata.

Da die Hornhaut keine Blutgefäße enthält, findet die Sauerstoffversorgung durch den Tränenfilm und die Nährstoffversorgung mit Glukose und Aminosäuren durch das Kammerwasser statt. Der Abtransport der Stoffwechselprodukte Kohlendioxid und Laktat erfolgt ebenfalls über das Kammerwasser; Kohlendioxid kann auch abdiffundieren (1).

Die Hornhaut ist das am dichtesten innervierte Organ des Menschen (1). Sie wird sensibel von den Ziliarnerven des Nervus nasociliaris aus dem Nervus ophthalmicus innerviert. Von den langen Ziliarnerven ausgehend treten etwa 16 Nervenstämme durch den Limbus und verzweigen sich im anterioren Stroma, wo sie subepitheliale Nervenplexus bilden. Deren Fasern treten durch die Bowman-Membran hindurch, durchweben die Epithelschichten und münden als freie Nervenendigungen (7). Eine Verletzung oder Infektion der Hornhaut führt

zu sehr starken Schmerzen und geht mit Blepharospasmus und Epiphora einher.

2.1.1 Aufbau, Funktion und Wundheilung der Kornea

Die äußerste Schicht des Auges, die Tunica fibrosa, besteht aus der Kornea und der Sklera. Die Kornea bildet das vordere Sechstel der Tunica fibrosa und geht am Limbus in die Konjunktiva über.

Der Durchmesser einer menschlichen Hornhaut beträgt horizontal ca. 12 mm und vertikal ca. 11 mm. Die mittig gelegene 3-4 mm große Zone über der Pupille bildet das optische Zentrum. Hier beträgt die Hornhautdicke ca. 540 µm. Zur Peripherie nimmt die Hornhautdicke zu und der Krümmungsradius ab (1, 2). Histologisch kann die Kornea in 6 Schichten unterteilt werden (siehe Abbildung 1).

2.1.1.1 Das Epithel

Die äußerste Schicht der Kornea ist das Epithel, das als einzige Schicht der Kornea embryologisch vom Ektoderm abstammt. Es handelt sich um ein ca. 50 µm dickes, nicht verhornendes Plattenepithel, das aus 5-6 Zelllagen besteht. Die Voraussetzung für eine gesunde Epithelschicht sind die limbalen Stammzellen. Sie führen durch Zellteilung zu einer ständigen Reepithelialisierung und bilden die Barriere zwischen Konjunktiva und Kornea. Bei einer Schädigung des Limbus kommt es daher neben Epithelialisierungsstörungen zu einem Überwachsen der Hornhaut durch die Bindehaut (1). Die Stammzellen differenzieren sich zu epithelialen Basalzellen, die ebenfalls teilungsfähig und für die Regeneration des Epithels zuständig sind. Die neu entstandenen Zellen durchlaufen den Weg von der Basalmembran zur Oberfläche und werden dort in den Tränenfilm abgeschilfert. Das Epithel kann sich auf diese Weise in nur etwa einer Woche vollständig erneuern. Auf dem Weg zur Oberfläche flachen die Zellen zunehmend ab (siehe Abbildung 1): die Zellen der Basalschicht sind noch kubisch, in der mittleren Schicht erscheinen sie bereits konvex und werden hier Stachelzellen genannt und in der obersten Schicht sind sie lang und flach. Die oberflächlichsten Epithelzellen weisen Mikrovilli und Mikroplicae auf, auf denen eine Glykokalix sitzt, die die Epitheloberfläche hydrophil macht. Auf diese

Weise bleibt der Tränenfilm am Epithel haften und bildet eine glatte und gleichmäßige Schicht auf dem Auge (1). Kleinere Unebenheiten der Hornhaut werden so durch den Tränenfilm ausgeglichen und die Hornhaut mit Nährstoffen versorgt.

Unter den Basalzellen liegt die Basalmembran, die aus drei Schichten besteht: der Lamina lucida, die Großteils aus dem Glykoprotein Laminin besteht und die über die Hemidesmosomen eine feste Anhaftung der Basalzellen gewährleisten, der Lamina densa, die hauptsächlich aus Kollagen Typ IV besteht und der Lamina reticularis, die den Stromazellen aufliegt und Fibronectin und andere Verbindungselemente enthält (8).

Von besonderem Interesse im Hinblick auf die rezidivierenden Erosionen ist der Aufbau des Adhäsionskomplexes. Zwei Hauptmechanismen bewirken die Adhäsion zwischen Epithel und Stroma: Die Hemidesmosomen sitzen auf der Unterseite der epithelialen Basalzellen und bewirken eine Anhaftung der Basalzellen an die Basalmembran (9). Den Hemidesmosomen gegenüber liegen die Ankerfibrillen, bestehend aus Typ VII Kollagen. Sie treten durch die Basalmembran hindurch und verzweigen und anastomosieren sich unterhalb der Basalmembran. So verbinden sie die Basalmembran und die Bowman- Lamelle mit dem Stroma, wo sie in Verankerungsplaques inserieren, die aus Typ VII Kollagen und Typ IV Kollagen bestehen (10). Es besteht also zum einen eine Haftung zwischen dem

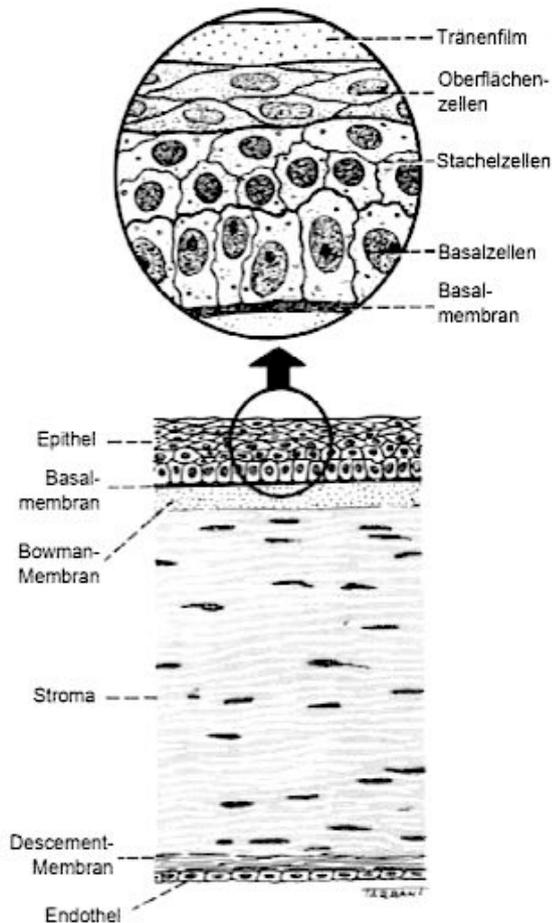


Abb. 1: Histologischer Aufbau der Kornea, im Vergrößerungsausschnitt ist die zunehmende Abplattung der Epithelzellen gezeigt

Aus: *Klinische Ophthalmologie*, 7. Auflage, Kapitel 6.1, Seite 171, Kanski, J.J. und Bowling, B., 2012 (1)

Epithel und der Basalmembran durch die Hemidesmosomen und zum anderen zwischen der Basalmembran und der Bowman-Membran durch die Ankerfibrillen.

Die Bedeutung der Adhäsionskomplexe zeigen Erkrankungen wie die Epidermolysis bullosa, bei denen es durch das Fehlen oder den Funktionsverlust von Ankerfibrillen und Hemidesmosomen durch Mikrotraumen oder spontan zur blasenbildenden Ablösung der Epidermis von Haut und Schleimhaut kommt; bei Augenbeteiligung entstehen rezidivierende Erosionen (11).

Nach Epithelverletzung kommt es innerhalb der ersten Stunden zu einer amöboiden Ausbreitung der umgebenden Zellen in Richtung des Defekts (12), bis diese den Defekt mit einer ein- bis dreizelligen Schicht bedeckt haben (13). Anschließend kommt es zur mitotischen Teilung der Zellen am Wundrand bis das Epithel mit 5-6 Zellschichten nach ungefähr 3 Tagen gänzlich wiederhergestellt ist. Die basalen Epithelzellen bilden nach etwa einer Woche eine neue Basalmembran. Es kann jedoch Monate dauern, bis der Adhäsionskomplex, der auch von den epithelialen Basalzellen gebildet wird, gänzlich wiederhergestellt ist (7).

Wird das Epithel vollständig entfernt, findet die Reepithelialisierung zentripetal von den limbalen Stammzellen aus statt.

2.1.1.2 Die Bowman-Membran

Unter der Basalmembran liegt die Bowman-Membran (auch Bowman-Lamelle oder Bowman-Schicht genannt). Sie ist durch die Ankerfibrillen mit dem Epithel fest verbunden und passt sich auf der Oberseite der unregelmäßigen Struktur der Basalmembran an. Die Bowman-Membran hat interindividuell eine unterschiedliche Dicke, meist 8-12 µm. Sie ist eine azelluläre Schicht aus Kollagenfibrillen, die sich untereinander eng verweben, sodass sich ein dichtes Gitternetz bildet. Der Übergang zum Stroma ist fließend, indem die Kollagenfibrillen sich nach und nach zu Lamellen zusammenfinden und strukturell ordnen (14). Die Fibrillen der Bowman-Membran sind nur 1/2 oder 2/3 so dick wie die des Stromas (14, 15). Neben dem Kollagen Typ VII aus den Ankerfibrillen besteht die Bowman-Lamelle aus den Kollagenen Typ I, III und V

(15).

Die Bowman-Membran ist nicht regenerationsfähig, stattdessen wird ein Defekt von Epithelzellen oder Stromagewebe ausgeglichen (16).

Die Bedeutung der Bowman-Membran wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren nehmen an, dass sie zur Formstabilisierung der Kornea beiträgt und vor Eindringen von Viren in die tieferen Hornhautschichten schützt. Da nach Entfernung der Bowman-Membran, z.B. bei photorefraktiver Keratektomie (PRK), jedoch per se keine Komplikationen entstehen, nehmen andere Autoren an, dass die Bowman-Membran keine funktionelle oder strukturelle Bedeutung hat (17).

2.1.1.3 Das Stroma

Das Stroma macht ca. 90% der Kornea aus und besteht aus Kollagenfibrillen, Keratozyten und Proteoglykanen. Im Stroma kommt neben Typ I Kollagen auch Typ III, V und VI vor (18). Es gibt diverse Ansätze zur Erklärung der Transparenz der Kornea (14, 19-22). Die räumliche Anordnung der Lamellen scheint dabei ebenso eine Rolle zu spielen, wie der einheitliche Durchmesser und Abstand der Kollagenfibrillen.

Anders als in der Bowman-Membran liegen die Kollagenfibrillen im Stroma gebündelt in Lamellen vor und laufen in ihnen parallel und mit einheitlichem Abstand (siehe Abbildung 2). Die Kollagenfibrillen haben im Stroma einen einheitlichen Durchmesser von 25-35 nm während die Dicke der Lamellen von oben nach unten zunimmt. Auch die Ausrichtung der Lamellen ist in den anterioren und posterioren Anteilen des Stromas unterschiedlich: wohingegen die Lamellen in der oberen Stromaregion willkürlich zu laufen scheinen und sich auch überkreuzen und verflechten, richten sich in den unteren Schichten des Stromas die Lamellen parallel zur Korneaoberfläche aus (2, 14).

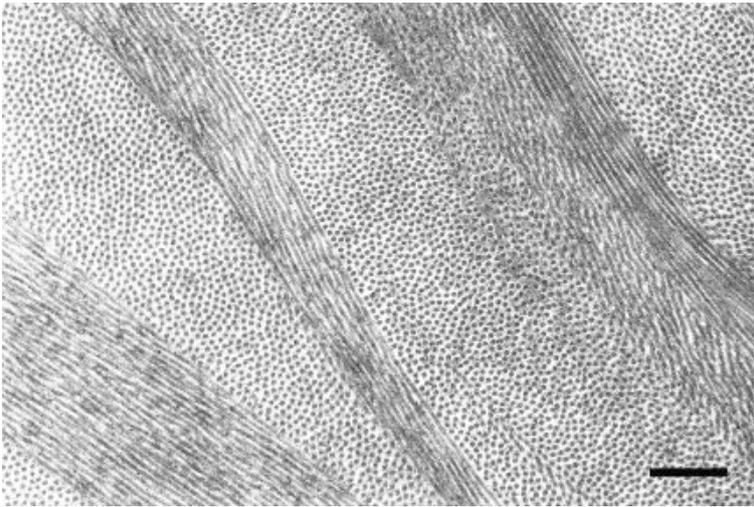


Abb. 2: Struktureller Aufbau des Stromas einer Affenhornhaut. In den Lamellen verlaufen die Kollagenfibrillen in gleicher Richtung, gleichem Abstand und gleicher Größe
Markierung=500 nm

Aus: *The Architecture of the Cornea and Structural Basis of Its Transparency*, Knupp et al, 2009 (2)

Bei Penetration des Stromas kommt es zur fibrotischen Reparatur. Zwischen den Lamellen liegen flache Keratozyten mit langen Ausläufern (14). Sie sind modifizierte Fibroblasten, die im Falle einer stromalen Verletzung binnen 24 Stunden vermehrt rekrutiert und aktiviert werden und als Myofibroblasten zur fibrotischen Reparatur beitragen (23, 24). Sie bilden neue extrazelluläre Matrix und Präkollagen, das später zu Kollagen polymerisiert wird. Die neu entstandenen Kollagenfibrillen sind plump und unregelmäßig angeordnet, wodurch die Transparenz partiell oder gänzlich verloren geht (16). Nach stromalen Verletzungen oder nach tiefer Laserablation kann es darum im Rahmen des Heilungsprozesses vorübergehend zu einer Hornhauttrübung mit Visusminderung und Blendempfindlichkeit kommen.

2.1.1.4 Die Dua-Membran

2013 entdeckte Harminda Dua eine weitere, bisher unbekannte Schicht der Kornea, die sich zwischen Stroma und Descemet-Membran befindet (25). Es handelt sich dabei um eine nur etwa 10 µm dicke Schicht aus 5-8 Lamellen, die hauptsächlich aus Kollagen Typ I-Bündeln bestehen. Obwohl die Schicht sehr dünn ist, soll sie bis zu zwei bar Luftdruck aushalten (25).

2.1.1.5 Die Descemet-Membran

Die Descemet-Membran wird vom Endothel gebildet und ist mit diesem über Hemidesmosomen fest verbunden. Sie ist azellulär und besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ VIII und IV. Bei Neugeborenen ist sie nur etwa 3-4 µm dick

und nimmt im Laufe des Alters an Dicke zu. Beim Erwachsenen misst sie ca. 10-12 μm , ist elastisch und durchlässig für Wasser und Salze (26). Bei einer perforierenden Verletzung wird die Descemet-Membran von den Endothelzellen wiederhergestellt (7).

2.1.1.6 Das Endothel

Das Endothel bildet die innerste Schicht der Kornea. Es ist einschichtig und besteht aus hexagonalen, etwa 5 μm hohen und 20 μm breiten Endothelzellen (26). Die Funktion des Endothels besteht in der Dehydratation der Kornea. Dies erreicht das Endothel zum einen durch aktive Entquellung der Hornhaut mittels energieabhängiger Na^+/K^+ -Pumpe, welche einen osmotischen Gradienten aufbaut, der eingedrungene Flüssigkeit aus dem Stroma ins Kammerwasser zieht. Zudem bilden Tight junctions eine Barrierefunktion, die das passive Eindringen von Kammerwasser in die Kornea verhindert. Bis zu einem intraokularen Druck (IOD) von 40 mmHg können diese Mechanismen das Kammerwasser effektiv aus der Hornhaut heraus halten. Bei höherem IOD dekompensieren die Endothelzellen und ein Hornhautödem mit Zunahme der Opazität ist die Folge (26, 27).

Das Endothel ist in vivo nicht mehr teilungsfähig und darum bei Zellzerstörung auch nicht regenerationsfähig. Defekte werden durch Migration und Vergrößerung benachbarter Zellen überbrückt (26). Zum Zeitpunkt der Geburt liegen etwa 3.000 Endothelzellen/ mm^2 vor. Die Zellzahl verringert sich mit zunehmendem Alter und beträgt bei Erwachsenen nur noch etwa 2.500 Zellen/ mm^2 . Sinkt die Zellzahl unter 300-500 Zellen/ mm^2 , kann sich durch Dekompensation ein Hornhautödem mit Transparenzverlust bilden (1, 7).

2.2 Rezidivierende Erosio corneae

Eine häufige, äußerst schmerzhaft und dadurch sehr beeinträchtigende Erkrankung der Hornhaut ist die rezidivierende Erosio corneae (RCE). Sie ist gekennzeichnet durch das wiederholte Ablösen des Epithels aufgrund eines defekten Adhäsionskomplexes bestehend aus Basalmembran, Ankerfibrillen und Hemidesmosomen. Bei der RCE ist unabhängig von der Ätiologie die Basalmembran defekt ausgebildet oder gänzlich abwesend, sodass dadurch

auch Hemidesmosomen und/oder Ankerfibrillen fehlen oder sich nicht richtig verankern können (4, 28).

Die RCE tritt bei einem Altersdurchschnitt von 30-50 Jahren auf und kommt bei Frauen geringfügig häufiger vor als bei Männern (29-33). Nach einem mechanischen Trauma liegt die Prävalenz für rezidivierende Erosionen bei etwa 1% (34).

Erstmals wurde die Erkrankung von Hansen im Jahr 1872 als „intermittierende neuralgische vesikuläre Keratitis“ beschrieben (35), zwei Jahre später prägte von Arlt die Bezeichnung „rezidivierende Erosio“ für dieses Krankheitsbild (36).

Die erstmalige Erosion entsteht meist nach einem Hornhauttrauma, kann aber auch bei Basalmembrandystrophien oder idiopathisch auftreten. Sie geht mit starken Schmerzen, Visusverschlechterung, Epiphora, Photophobie und Blepharospasmus einher (37, 38). Nach Abklingen der Symptome können die Patienten für einen unterschiedlich langen Zeitraum, meist Tage bis Monate, beschwerdefrei sein (39). Kommt es in dieser Heilungsphase zu einer unvollständigen Reparatur des Adhäsionskomplexes, so können erneute Erosionen auftreten. Die starken Schmerzen und die Sehinderung während eines Rezidivs schränken die Patienten im Alltag deutlich ein. Zudem führt die ständige Angst vor einer erneut einsetzenden Schmerzattacke bei den Betroffenen häufig auch zu psychischer Belastung.

Durch das Spaltlampenmikroskop sieht man eine konjunktivale oder gemischte Injektion und die normalerweise glatte, spiegelnde Oberfläche der Hornhaut ist an der Stelle der Erosion aufgeraut, matt und uneben. Das an den Defekt angrenzende Epithel liegt lose auf der Basalmembran und kann aufgeworfen sein. Mit Fluoreszein lassen sich die Epitheldefekte gut anfärben.

Im rezidivfreien Intervall können spaltlampenmikroskopisch oft Mikrozysten und gräulich-bräunliche Granula in der Hornhaut gefunden werden (40). Ebenso können Unregelmäßigkeiten des Epithels oder eine leichte Elevation des Epithels durch Verdickung der Basalmembran oder subepitheliale Narben auf zurückliegende Erosionen hinweisen (39).

2.2.1 Ätiologie

Die Ursachen für rezidivierende Erosionen sind intrinsisch (aufgrund einer Basalmembrandystrophie), erworben (aufgrund eines vorangegangenen Traumas) oder idiopathisch (spontanes Auftreten).

Am häufigsten tritt die RCE nach mechanischem Trauma, aufgrund epithelialer Basalmembrandystrophie (EBMD) oder bei Kombinationen aus beidem auf. Insbesondere Verletzungen mit organischen Materialien wie Fingernägeln und Pflanzen oder Äste sowie Papier/ Pappe führen häufig zu RCE (30, 32, 37, 39-41).

Für die Wundheilung ist von Bedeutung, ob bei der Hornhautverletzungen nur das Epithel oder ob auch die Basalmembran betroffen ist. Bei intakter Basalmembran migrieren unmittelbar nach der Verletzung die Epithelzellen auf der alten Basalmembran aufeinander zu und bedecken die Erosion. Es bilden sich innerhalb weniger Tage auf der Grundlage der bestehenden Basalmembran funktionsfähige Adhäsionskomplexe, die eine sichere Haftung des Epithels auf dem Stroma ermöglichen. Im Gegensatz dazu kommt es bei Entfernung der Basalmembran zu einer verzögerten epithelialen Migration und erst nach Wiederherstellung der Basalmembran werden die Hemidesmosomen und Ankerfibrillen angelegt. So kann es Monate dauern, bis sich eine feste Adhäsion ausgebildet hat (6, 9). Werden bei der Reepithelialisierung keine funktionsfähigen Verbindungskomplexe gebildet, können schon minimale Scherkräfte zu erneuten Erosionen führen.

Warum es nur bei einem Prozent der Augen nach einer Verletzung zu einer unvollständigen Ausheilung des Adhäsionskomplexes mit Bildung eines RCES kommt, während andere Augen folgenlos ausheilen, ist noch nicht gänzlich geklärt. Möglicherweise liegt bei diesen Patienten neben dem Trauma auch eine subklinische Hornhautdystrophie vor, sodass die Verletzung zwar der Auslöser, nicht aber die Ursache für die RCE ist (42). Reinhard und Sundmacher vermuten einen „Stoffwechseldefekt“ des Epithels, der bei allen Patienten mit rezidivierender Erosio gleich welcher Ätiologie vorliegt. Dafür spricht, dass Erosionen unabhängig von der Lokalisation des Traumas am häufigsten parazentral im unteren Quadranten auftreten (31), wo sich auch die Basalmembrandystrophie am häufigsten manifestiert (43). Aitken et al. wiesen

zudem unabhängig von der Ätiologie ähnliche histopathologische Befunde bei rezidivierenden Erosionen nach (44).

Grundsätzlich können sowohl epitheliale, stromale als auch dekompensierte endotheliale Dystrophien zu einer RCE führen. So wurden rezidivierende Erosionen bei Meesman-, Reis- Bückler-, granulären und gittrigen Dystrophien ebenso wie bei Salzmann-Degeneration, bullöser Keratopathie und Keratokonjunktivitis sicca beschrieben (45-47).

Besonders häufig tritt die RCE jedoch bei epithelialen Basalmembrandystrophien (EBMD) wie der Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie (MDFP-Dystrophie) auf.

Abbildung 3 zeigt die Hornhaut eines Patienten mit EBMD.



Abb. 3: Epitheliale Basalmembrandystrophie

Aus: *Therapeutische Excimerlaserchirurgie der Hornhaut*, Linke, S.J. et al., 2013 (3)

Es handelt sich bei der MDFP-Dystrophie um eine häufige Erkrankung, die lange Zeit klinisch stumm verlaufen und dadurch unentdeckt bleiben kann. Bei 43% der Bevölkerung lassen sich Veränderungen im Sinne einer MDFP-Dystrophie finden, bei über 50-Jährigen sind es sogar 76%. Dadurch gehen Werblin et al. davon aus, dass es sich bei der MDFP-Dystrophie um eine degenerative Alterserscheinung handelt (43). Laibson und Krachmer nehmen stattdessen einen autosomal-dominanten Erbgang an (48).

Die Betroffenen fallen oft mit zunächst unklarer Sehinderung und Refraktionsschwankung auf (3). Zusätzlich können spontan oder durch banale Mikrotraumen Erosionen auftreten, die zu Rezidiven neigen (3, 49). Etwa 1/3 der Patienten mit Basalmembrandystrophie entwickeln ein Recurrent corneal

erosion syndrome (RCES) (50).

Wahrscheinlich liegt der Erkrankung eine fehlerhafte Synthese des Basalmembranmaterials zugrunde; die epithelialen Basalzellen können nicht ausreichend Hemidesmosomen und Ankerfibrillen bilden und das Epithel wird von Zelldebris, Kollagen und aberranten Teilen der Basalmembran angehoben (16).

Die Erkrankung wurde erstmals von Cogan und Guerry beschrieben und imponiert spaltlampenmikroskopisch als weißliche Punkte, geographische oder fingerbeerenartige Linien (siehe Abbildung 3) (51, 52).

Weitere bekannte Risikofaktoren für das RCES sind das En- und Ektropium, der Lagophthalmus, Störungen der Hornhautsensibilität, Störungen der Tränenproduktion, okuläre Infektionen, das okuläre Pemphigoid, die okuläre Beteiligung bei Epidermolysis bullosa, die bandförmige Keratopathie, die Keratopathia bullosa sowie Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus (42, 53). Hope-Ross et. al nannten Müdigkeit, Alkoholkonsum und hormonellen Einfluss (Menopause und Menstruation bei Frauen) als Verstärkungsfaktoren. Zudem beschrieben sie einen Zusammenhang zwischen rezidivierenden Erosionen und der Dysfunktion und Inflammation der Meibomdrüsen, wie beispielsweise bei Rosacea ophthalmica (32, 54). Durch die bakterielle Kolonisation des Lides bei chronischer Meibomitis kommt es zu einer veränderten Zusammensetzung des Tränenfilms mit vermehrten freien Fettsäuren und Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9), die den Heilungsprozess der Kornea ungünstig beeinflussen und zur Fehlanlage des Adhäsionskomplexes bei dessen Reparatur führen können (55-58).

Unabhängig von einer Meibomitis wurden bei Patienten mit rezidivierender Erosio corneae im Tränenfilm höhere Konzentrationen von MMP-9 und MMP-2 gefunden (59). Matrixmetalloproteinasen sind Enzyme, die von Epithelzellen und Fibroblasten bei kornealer Wundheilung verstärkt produziert werden und dem Abbau defekter extrazellulärer Matrix dienen (60, 61). MMP-9 und MMP-2 bauen Kollagen Typ IV, Typ VII und Laminin ab, die wichtige Bestandteile der Basalmembran und des Adhäsionskomplexes sind (59).

Unter physiologischen Umständen liegt ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der extrazellulären Strukturen vor. Durch die dauerhaft erhöhte

Konzentration von MMP-9 und MMP-2 bei Patienten mit RCE wird die Basalmembran und die Adhäsionskomplexe in größerem Maße abgebaut und die Epithelhaftung dadurch geschwächt (28, 59, 62). Dass die Erosionen üblicherweise im unteren Bereich der Kornea auftreten, könnte daher daran liegen, dass dort der längste Kontakt mit dem MMP-reichen Tränenfilm besteht (32).

Typischerweise treten die Erosionen in den frühen Morgenstunden im Schlaf oder beim morgendlichen Augenöffnen auf. Hoffmann und Curio erklären sich dies dadurch, dass durch die nächtliche Mangelversorgung von Sauerstoff und Nährstoffen unter dem geschlossenen Lid die Hornhaut aufquillt und vulnerabel wird. Beim Einsetzen der REM-Schlafphase könnte dann durch die sakkadischen Augenbewegungen bei vorgeschädigter Hornhaut die Scherkraft des Lides auf der Hornhaut eine Erosio auslösen (63).

2.2.2 Histopathologie

Histopathologisch zeigen sich bei RCE aufgrund von EBMD intraepitheliale, mit zellulärem und amorphem Debris gefüllte Mikrozysten („Dots“), subepithelial abgelagertes Material („Maps“) sowie ins Epithel ragende Basalmembran und Kollagenfibrillen („Fingerprints“).

Die aberrante Basalmembran weist zudem Verdickungen, Fehlbildungen oder Duplikationen auf. An Stellen, an denen die Basalmembran fehlt, finden sich auch keine Hemidesmosomen (45). In Abbildung 4 erkennt man blasse, ödematöse Basalzellen, die teilweise von der Basalmembran abgehoben sind (4).

Bei Erosionen traumatischer Genese zeigen sich elektronenmikroskopisch ein intraepitheliales Ödem und eine segmentale Abwesenheit der Basalmembran im Erosio-Gebiet. Auch hier fehlen die Hemidesmosomen an den Stellen, an denen keine Basalmembran vorliegt (28, 45).

Mencucci et al. konnten nachweisen, dass sich nach Alkoholabrasio bei Patienten mit traumatischer RCE das Gewebe zwischen Lamina lucida und Lamina densa der Basalmembran trennt. Dagegen wurde bei Patienten mit MDFP-Dystrophie die verdickte, mehrschichtige Basalmembran im Ganzen mit

dem Epithel entfernt. Die unterschiedlichen Trennungsschichten deuten auf eine unterschiedliche Histopathogenese beider Erkrankungen hin (8). Möglicherweise liegt die Pathologie bei MDFP-Dystrophie demnach in einer tieferen Schicht als bei traumatisch bedingter RCE und erfordert deshalb auch eine tieferreichende operative Behandlung.

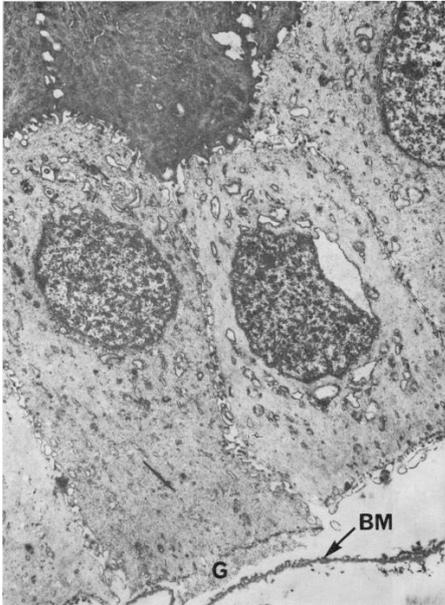


Abb. 4:

Elektronmikroskopische Aufnahme: die blassen Epithelzellen sind von der Basalmembran (BM) abgelöst. Die Hemidesmosomen fehlen beinahe vollständig. Zwischen Basalzellen und Basalmembran hat sich zelluläres Debris angehäuft (G).

Aus: Ultrastructural study of non-traumatic recurrent corneal erosion, Tripathi, R.C., Bron, A.J., 1972 (4)

2.2.3 Therapie

Während einer akuten Erosio sind drei Therapieziele vorrangig (42):

1. Die rasche Abheilung der Erosio
2. Das Verhindern von Infektionen durch den Epitheldefekt
3. Langfristig das Vermeiden von Rezidiven

Zudem sollte eine Schmerzreduktion für den Patienten angestrebt werden. Die Therapie einer akuten Erosio corneae besteht in der prophylaktischen Gabe eines topischen Antibiotikums und pflegenden Augentropfen/-salben. Gegen die Schmerzen helfen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und gegebenenfalls therapeutische Verbandslinsen (64). Wenn das Epithel großflächig abgehoben ist, kann eine Abrasio corneae die Heilung beschleunigen (41).

2.2.3.1 Konservative Therapie

In den meisten Fällen reicht die konservative Behandlung bereits aus, um den

Epitheldefekt abheilen zu lassen und Rezidive zu verhindern. Zur Minimierung des Rezidivrisikos können folgende Maßnahmen ergriffen werden:

2.2.3.1.1 Augentropfen/ -salben

Ein intakter Tränenfilm verringert die Reibung des Lides auf der Hornhaut, mindert Brennen und Schmerzen und hat einen positiven Einfluss auf die Wundheilung.

Zur künstlichen Befeuchtung der Augenoberfläche stehen Augentropfen, -gele und -salben zur Verfügung. Augentropfen und -gele verhindern das Austrocknen des Auges, ohne die Sicht zu mindern und können darum gut tagsüber angewendet werden. Augensalben eignen sich besonders für die Nacht, da sie eine längere Verweildauer auf der Hornhaut haben und so das Zusammenkleben des Epithels mit dem Lid verhindern (6). Hypertonische Augentropfen/ -salben wie die 5%igen Natriumchlorid-Tropfen können ebenfalls über Nacht angewendet werden. Sie verhindern ein nächtliches Hornhautödem, indem sie osmotisch die Flüssigkeit aus der Hornhaut heraus ziehen. Die Flüssigkeit sammelt sich zwischen der Hornhaut und dem Tarsus und verhindert das Verkleben mit dem Lid. Es empfehlen sich Tränenersatzmittel mit Hyaluronsäure, da diese eine hohe Affinität zu Wasser besitzt und so den Tränenfilm lange aufrecht erhält (65). Zudem fördert Hyaluronsäure ebenso wie Vitamin-A die Wundheilung, indem sie die Migration und Proliferation der kornealen Epithelzellen stimulieren (66-69).

Zur längeren Anwendung sollten konservierungsmittelfreie Präparate verwendet werden, da sie zu einer Destabilisierung des Lipidfilms der Tränenflüssigkeit führen.

Die Autoren Hykin (31), Werblin (40) und Brown (62) berichten von einer deutlichen Symptomverbesserung und bis zu 94%iger Rezidivfreiheit durch pflegende und befeuchtende Augentropfen und -salben.

Die Augentropfen sollten auch nach Abheilung der Erosio und trotz Symptomfreiheit weiter regelmäßig angewendet werden.

2.2.3.1.2 Eigenblutserum Augentropfen

Autologe Serumaugentropfen werden aus Eigenblut hergestellt.

Darin befinden sich diverse Mediatoren, darunter Vitamin A, Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor- β und Fibronectin, die die Reepithelialisierung anregen und in künstlich hergestellten Präparaten teilweise fehlen (70, 71). Im Vergleich zu Kochsalzlösung oder künstlichen Tränenersatzmitteln beschleunigt autologes Serum die Heilung der Hornhaut signifikant (72).

Der Aufbau ist dem des eigenen Tränenfilms sehr ähnlich, so schützt eine Lipidschicht vor der schnellen Verdunstung und Präalbumin hält die Stabilität des Tränenfilms aufrecht (73). Da es sich um autologes Material handelt, ruft es keine allergischen Reaktionen hervor (69). Nachteil der Behandlung mit Serumaugentropfen ist jedoch, dass aufgrund der hohen Kontaminationsgefahr der Augentropfen die Therapie nur stationär zugelassen ist.

2.2.3.1.3 Therapeutische Kontaktlinsen

Therapeutische Kontaktlinsen helfen während einer akuten Erosion die Schmerzen zu reduzieren, die Wunde zu bedecken und verhindern die Scherkräfte des Oberlides auf der Erosion (74, 75). Dadurch soll zum einen ein erneutes Aufreißen des Epithels verhindert werden (76), zum anderen soll die Reepithelialisierung beschleunigt werden (75).

Die Angaben zur Rezidivfreiheit nach Therapie mit Kontaktlinsen variieren stark. Bei Fraunfelder und Cabezas' Studie waren 75% der Patienten nach einem Jahr rezidivfrei (77). Williams und Buckley zeigten, dass Verbandslinsen Tränenersatzmitteln unterlegen waren und es zu Rezidiven und Komplikationen kam (29).

Um einen positiven Effekt zu erzielen, müssen die therapeutischen Verbandslinsen über Wochen bis Monate getragen werden (31). Dadurch besteht ein hohes Risiko für Komplikationen wie korneale Neovaskularisationen, korneales Ödem, Narbenbildung oder als häufigste Komplikation eine bakterielle Keratitis (76, 78, 79). Es sollten daher bei Therapie mit Verbandslinsen regelmäßige augenärztliche Kontrollen erfolgen. Durch die Silikon Hydrogel Kontaktlinsen ist der Langzeitgebrauch von Verbandslinsen inzwischen deutlich sicherer geworden (80, 81). Dennoch empfehlen Ramamurthi et al. aufgrund der weiterhin bestehenden Infektionsgefahr nur eine kurzzeitige Behandlung mit Kontaktlinsen für weniger als eine Woche (6).

2.2.3.1.4 Antibiotische Therapie, Lidhygiene und topische Steroide

Hope-Ross et al. fanden eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen bei allen Probanden mit rezidivierender Erosio unterschiedlicher Genese (32). Die Behandlung mit täglicher Lidrandhygiene sowie oraler Gabe von 250 mg Oxytetracyclin zweimal täglich für 12 Wochen brachte eine signifikante Verbesserung der Symptome, schnellere Heilungsrate und weniger Rezidive gegenüber der Therapie mit einer pflegenden Salbe zur Nacht (54). Tetracyclin wirkt bakteriostatisch und verringert die freien Fettsäuren des Tränenfilms.

Auch die Kombination aus oralem Doxycyclin und topischen Steroiden kann bei hartnäckig wiederkehrenden Erosionen zum Erfolg führen, wenn die konventionelle Therapie nicht ausreicht (82). Doxycyclin und Steroide führen zu einer Aktivitätsminderung der MMP-9 und hemmen somit den Abbau der Basalmembran (82). Sobrin et al. konnten zeigen, dass Doxycyclin die Aktivität der MMP-9 sogar um bis zu 70% reduziert (83). Somit kann der neu entstandene Zellverband durch die Metalloproteinasen nicht abgebaut werden (44, 62).

Steroide werden auch erfolgreich postoperativ nach PTK appliziert (84).

2.2.3.2 Operative Therapie

In den wenigen Fällen, in denen eine konservative Therapie nicht ausreicht und mehr als ein Rezidiv auftritt, kommt eine operative Therapie in Betracht. Folgende invasive Behandlungen finden zur Rezidivprophylaxe Anwendung:

2.2.3.2.1 Hornhautstichelung

Bei der Hornhautstichelung werden gezielt Mikrotraumen mit einer feinen Nadel gesetzt, die durch die Bowman-Membran hindurch bis ins obere Stroma reichen. Durch die Perforation der Bowman-Membran kommt es zu einer narbigen Abheilung und dadurch zu einer festen Adhäsion zwischen Epithel und Stroma (85).

Die Rezidivfreiheit nach Hornhautstichelung schwankt zwischen 40% und 96% (30, 85-88).

Obwohl die Hornhautpunktion als kostengünstige, einfach durchzuführende und effektive Behandlungsmethode angesehen wird (85, 87), ist sie nicht

uneingeschränkt empfehlenswert. Als schwerwiegende Komplikation kann es besonders bei Verwendung sehr feiner Nadeln zu Hornhautperforationen kommen (89). Zudem ist die Hornhautstichelung als Therapieform der RCE ungeeignet, wenn das optische Zentrum beteiligt ist, da die Narbenbildung zu Blendung, Visusminderung und Halos führt (86).

Um kleinere Narben hervorzurufen ohne die Hornhaut zu perforieren, wird die Stromapunktion auch mit dem Nd:YAG Laser durchgeführt (90). Laut Geggel (91), Rubinfeld (92) und Tsai (93) ist diese Methode erfolgreich in der Behandlung rezidivierender Erosionen. Sie birgt jedoch das Risiko einer Endothelschädigung (42).

2.2.3.2 Abrasio corneae

Die Abrasio corneae wurde schon Ende des 19. Jahrhunderts von Bronner (94) und Peters (95) angewendet und ist damit eine der ältesten operativen Behandlungsmethoden.

Dabei wird das erkrankte, locker aufliegende Epithel mit einem Hockeymesser abgetragen und die Wundränder geglättet, um eine bessere Voraussetzung für die Reepithelialisierung zu schaffen. Anschließend wird prophylaktisch ein topisches Antibiotikum gegeben und bei großen Wunden eine Verbandslinse aufgesetzt (6, 30). Nach einer Abrasio ist die Reepithelialisierung beschleunigt (41).

Brown und Bron sahen bezüglich der Rezidivrate keine Überlegenheit der Abrasio corneae gegenüber hypertonen Augentropfen (41). Die in der Literatur angegebene Rezidivrate ist mit 18-56% sehr variabel (30, 33, 96).

Die mechanische Epithelentfernung kann mit einer Politur der Bowman-Membran mit der Diamantschleife kombiniert werden. So wird eine noch ebenmäßigere Wundfläche hinterlassen, wodurch das Epithel möglichst homogen nachwachsen kann (96-98). Die Rezidivrate ist mit 3-11% deutlich geringer als das alleinige epitheliale Débridement (97-100).

Aus histologischer Sicht raten Mencucci et al. zu einer Alkoholabrasio, da sie ein geringeres Verletzungsrisiko birgt als die mechanische Epithelabrasio (8). Singh et al. und Chan et al. halten die Alkoholabrasio für eine kostengünstige und einfach durchzuführende Alternative zur PTK (101, 102).

2.2.3.2.3 Phototherapeutische Keratektomie

Die PTK bezeichnet die gezielte Entfernung erkrankten Hornhautgewebes nach dem physikalischen Prinzip der Photoablation mittels gepulstem Argon-Fluorid (ArF)-Excimer Laser (2, 3, 103, 104).

Sie hat sich besonders in der Therapie epithelialer Anhaftungsstörungen, Hornhauttrübungen und Oberflächenirregularitäten bewährt. Zum heutigen Zeitpunkt stellt die Behandlung der therapierefraktären rezidivierenden Erosio corneae die Hauptindikation der PTK dar (5).

Der Vorteile der PTK gegenüber anderen chirurgischen Maßnahmen ist die extrem präzise Hornhautmodulation ohne Beschädigung des umgebenden Gewebes sowie die geringe Rezidiv- und Komplikationsrate. An Komplikationen können subepitheliale Hornhauttrübungen (Haze), Refraktionsänderungen und selten postoperative Infektionen auftreten (105).

2.3 Laserchirurgie der Hornhaut

Entdeckt wurde das Potenzial des Excimer Lasers von den IBM Forschern Srinivasan, Wynne und Blum. Sie behandelten Berichten zufolge nach dem Erntedankfest im November 1981 die Reste des Truthahns mit dem ArF-Laser und stellten fest, dass das ultraviolette Licht eine äußerst präzise Modulation des organischen Gewebes zulässt, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen.

Trokel et al. waren 1983 die ersten, die den Excimer Laser zur Bearbeitung von Hornhautgewebe anwendeten (106). Zwei Jahre darauf führte Theo Seiler die erste Excimer Laserbehandlung am menschlichen Auge durch (107). Seither haben sich die Einsatzmöglichkeiten des Excimer Lasers vervielfältigt und sind heutzutage aus der refraktiven sowie aus der therapeutischen Hornhautchirurgie nicht mehr wegzudenken (3).

2.3.1 Argon-Fluorid Excimer Laser

Das Prinzip des Lasers („Light amplification by stimulated emission of radiation“) beruht auf der Verstärkung des Lichts durch den physikalischen Prozess der stimulierten Emission.

Ein Laser besteht vereinfacht aus dem aktiven Medium, der Pumpquelle und

einem optischen Resonator. Das aktive Medium ist im Fall des Argon-Fluorid Lasers Argon-Fluorid. Für die stimulierte Emission müssen die Moleküle des aktiven Mediums im angeregten Zustand sein. Dazu wird dem aktiven Medium über eine Pumpquelle laufend Energie zugefügt. Trifft ein Photon auf ein angeregtes Atom des aktiven Mediums, so wird dieses gezwungen, ein Photon gleicher Wellenlänge und Richtung (räumlich und zeitlich kohärent) zu emittieren. Das Atom kehrt dabei in seinen Grundzustand zurück (Prinzip der stimulierten Emission). Der optische Resonator besteht im einfachsten Fall aus zwei gegenüberstehenden Spiegeln und lenkt die Photonen so um, dass sie das aktive Medium mehrfach durchlaufen, wodurch lawinenartig weitere kohärente Photonen freigesetzt werden. Einer der beiden Spiegel ist partiell durchlässig für die Lichtquanten und lässt einen gebündelten, sehr energiereichen Lichtstrahl, den Laserstrahl, entweichen (108). Abbildung 5 zeigt die schematische Darstellung eines Lasers.

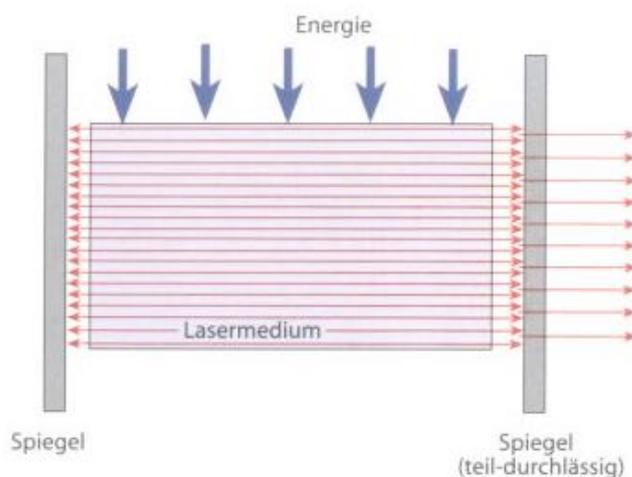


Abb. 5: Vereinfachter Aufbau eines Lasergerätes. Die Pumpenergie versetzt das aktive Lasermedium in einen angeregten Zustand, sodass die stimulierte Emission lawinenartig zu weiterer Photonenfreisetzung führt. Diese Photonen werden durch die Spiegel (Resonatoren) gezwungen das aktive Medium mehrfach zu durchlaufen. Der rechte Resonator ist teilweise lichtdurchlässig und lässt den Laserstrahl entweichen.

Aus: *Lasertherapie in der Dermatologie*, 2. Auflage, Hrsg.: M. Landthaler und U. Hohenleutner, Kapitel 2: Laserprinzip, Seite 8 (108)

Für die PTK wird ein gepulster Argon-Fluorid-Excimer Laser verwendet.

Da es sich bei Argon-Fluorid um verschiedenartige Moleküle handelt, wäre der richtige Begriff eigentlich „Exiplex-Laser“ von excited complex und nicht wie verbreitet „Excimer Laser“ von excited dimer. Die einzelnen Pulse des Excimer Lasers sind nur 10-15 ns lang und damit sehr energiereich (je kürzer der Puls, desto energiereicher der Laser).

Der Argon-Fluorid Laser emittiert UV-Licht der Wellenlänge 193 nm. Licht dieser Wellenlänge wird vom Hornhautgewebe stark absorbiert, sodass nur eine sehr geringe Eindringtiefe resultiert. Die gesamte Energie der Photonen konzentriert sich somit nur auf die obersten Mikrometer des Hornhautgewebes. Die Energie der emittierten Photonen des Lasers beträgt 6,4 eV. Die Molekülbindungen in organischem Gewebe wie der Hornhaut weisen eine Bindungsenergie von 3,6- 6,4 eV auf. Da die Photonenenergie größer ist als die Bindungsenergie, vermag ein einzelnes Photon eine Molekülbindung direkt zu sprengen. Die überschüssige Energie der Photonen wird in kinetische Energie umgewandelt, die die Molekül-Fragmente von der Augenoberfläche wegschleudert, was als Wolke oder Rauchfahne sichtbar wird (siehe Abbildung 6) (109-111). So entstehen praktisch keine thermischen oder photodisruptiven Gewebsschäden in der umgebenden Hornhaut (112). Dieser Prozess nennt sich Photoablation und wurde erstmals von Srinivasan beschrieben (106).

Die hohe Photonenenergie und die extrem kurze Pulsdauer des Excimer Lasers sowie die hohe Absorption der Wellenlänge im Hornhautgewebe sind Voraussetzung für die Entfernung des Gewebes mittels Photoablation.

Fischer und Hahn (113) zeigten, dass die Ablationsrate ($\mu\text{m}/\text{Puls}$) linear mit der Laserenergie (mJ/Puls) ansteigt. Die heutigen Laser emittieren das UV-Licht mit einer Frequenz von 200-500 Hz. Mittels eines einzelnen Pulses werden $0,25 \mu\text{m}$ Gewebe in der Tiefe und $0,6 \text{ mm}^2$ in der Fläche entfernt (3). So ermöglicht der ArF-Excimer Laser eine extrem präzise und kontrollierte Gewebeabtragung unter Schonung des umgebendes Gewebes und fördert durch Schaffung einer ebenen Oberfläche die korneale Wundheilung (114).

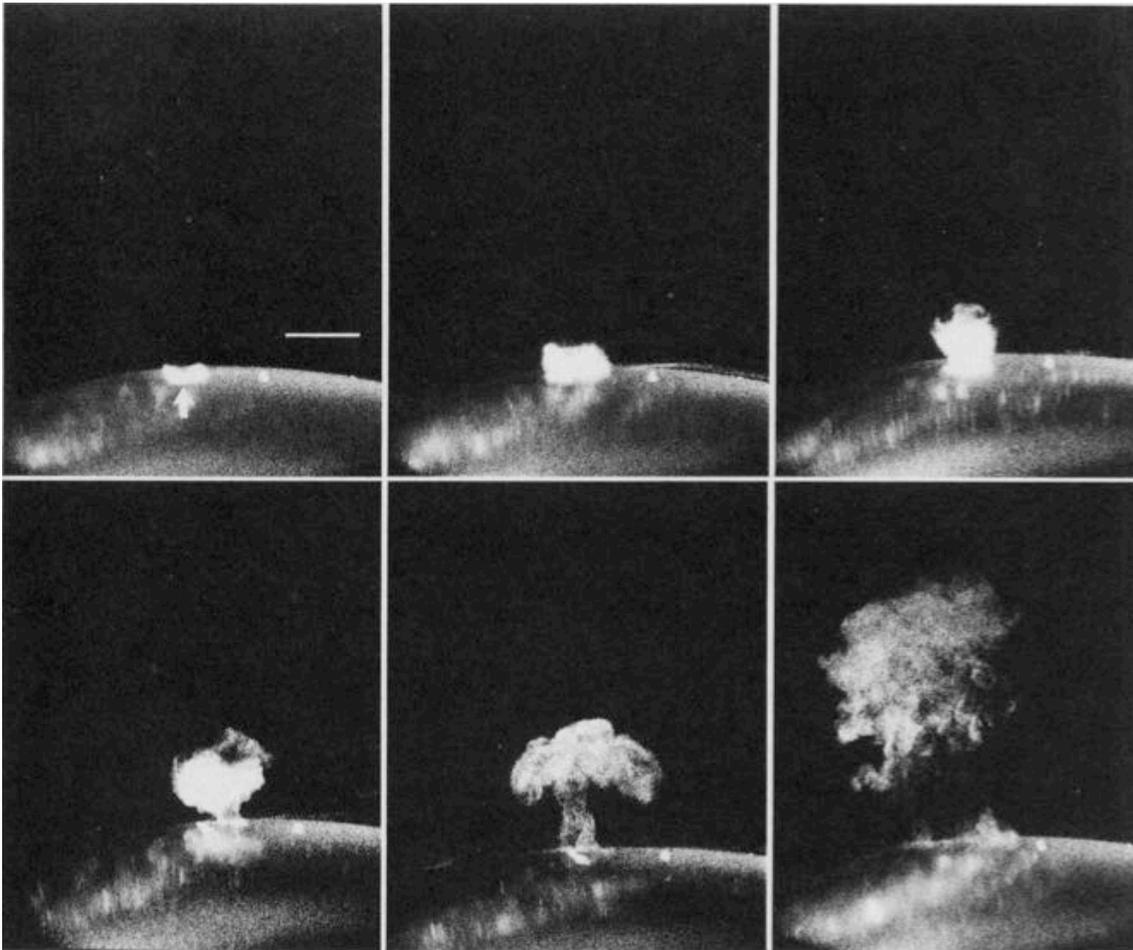


Abb. 6: Die Fotografien zeigen die Rauchfahne, die bei der Photoablation bei 193 nm und 900 mJ/cm^2 entsteht. Oben links nach $0,5 \mu\text{s}$, mittig oben nach $1,5 \mu\text{s}$, oben rechts nach $5 \mu\text{s}$, unten links nach $15 \mu\text{s}$, mittig unten nach $50 \mu\text{s}$ und unten rechts nach $150 \mu\text{s}$. Markierung oben links= 1 mm

Aus: *High-Speed Photography of Excimer Laser Ablation of the Cornea*, Puliafito et al., 1987 (111)

2.3.2 PTK-Techniken

Die PTK ist kein standardisiertes Verfahren, sondern besteht aus vielen verschiedenen Parametern, die vom Operateur je nach Indikation verändert werden können. Die PTK wird in Lokalanästhesie (Tropfanästhesie) durchgeführt und dauert je nach Indikation nur wenige Minuten bis zu einer halben Stunde (5). Ziel der PTK ist die Entfernung oberflächlicher Hornhautpathologien unter Anwendung thermischer Laserimpulse des ArF-Excimer Lasers. Da bei der PTK anders als bei der photorefraktiven Keratektomie keine Refraktionsänderung angestrebt wird, wird bei der PTK eine planparallele Hornhautabtragung vorgenommen.

Für die Wahl der PTK-Technik ist u.a. die Art der Hornhauterkrankung sowie deren Ausbreitung in der Fläche und in der Tiefe von Bedeutung (5).

Bei der Beurteilung der Fläche ist neben der Größe der Veränderung auch die Entfernung von der optischen Zone interessant, um diese durch einen großen Laserbereich und glättende Maßnahmen möglichst trübungsfrei und ebenmäßig zu gestalten (5).

Dem Abtrag in die Tiefe sind Grenzen gesetzt. Zwar zeigten Vinciguerra et al. in ihrer Studie, dass auch ultradünne Hornhäute nach großflächiger PTK noch eine Langzeitstabilität aufweisen, dennoch sollte eine postoperative Stroma-Hornhautdicke von 250-300 µm bestehen bleiben, um keine Hornhautektasie zu riskieren (115).

Zudem steigt mit zunehmender Abtragtiefe die Gefahr der Hyperopisierung, insbesondere bei kleinem Ablationsdurchmesser, da besonders die zentrale Brechkraft der Hornhaut durch den Abtrag reduziert wird (105, 116). Um eine Hyperopisierung und Blendungserscheinung zu vermeiden, sollte stets der größtmögliche Ablationsdurchmesser gewählt werden. Dieser sollte jedoch nicht so groß sein, dass die Stammzellen des Limbus zerstört werden, da sonst eine postoperative Wundheilungsstörung droht. Eine Ablationszone von 7-7,5 mm stellt einen guten Kompromiss dar (3, 5, 117). Anhand der Munnerlyn-Formel lässt sich der Zusammenhang zwischen Ablationstiefe und Hyperopisierung annähernd genau berechnen (118):

$$AT = \frac{d^2 \cdot D}{3}$$

AT= Ablationstiefe in µm

d²= Durchmesser der Ablationszone in mm²

D= Refraktionsänderung in dpt

Demnach ändert sich die sphärische Refraktion bei einer Ablation von 15 µm und 7 mm Ablationsdurchmesser um ca. +1 dpt. Heutige Lasersysteme nutzen jedoch spezielle (sogenannte Wellenfront-optimierte) Laserprofile, welche den Abtrag der Hornhaut so homogenisieren, dass die Hyperopisierung deutlich geringer ausfällt als in den ursprünglichen „Mynnerlyn-Profilen“ (119). Dennoch besteht bei einer einseitigen PTK die Gefahr der postoperativen Anisometropie, die für den Patienten störender sein kann, als die ursprüngliche Pathologie (5).

Des Weiteren erhöht sich bei tiefem Hornhautabtrag über die Bowman-Membran hinaus auch das Risiko für Hazebildung. Als „Haze“ bezeichnet man

eine subepitheliale Hornhauttrübung, die im Rahmen der Wundheilung entstehen kann, wenn die stromalen Keratozyten sich zu Myofibroblasten umwandeln und unstrukturiertes Präkollagen herstellen (105). Für den Patienten kann sich der Haze als nebeliges, verschwommenes Sehen oder schlechteres Sehen bei Dunkelheit äußern. Zur Haze-Prophylaxe kann direkt im Anschluss an die PTK Mitomycin C (MMC) in der Konzentration 0,02% auf der Hornhaut angewendet werden. Mitomycin C ist ein alkylierendes Zytostatikum, das die Anzahl der Keratozyten und Fibroblasten verringert, indem es bei aktivierten Keratozyten die Apoptose induziert und so wirksam die postoperativen Narbenbildung verhindert (120).

In der Regel wird bei großflächiger PTK vor der Anwendung des Lasers das erkrankte Epithel entfernt (subepitheliale PTK) (5). Dafür stehen drei Verfahren zur Verfügung:

1. Die manuelle Abrasio mit dem Hockeymesser (auch manuelle Keratektomie oder mechanische Abrasio genannt)
2. Die chemische Abrasio mit Alkohol (Alkoholabrasio)
3. Die Photoablation des Epithels mit dem Excimer Laser
- 4.

Eine klassische Indikation für die Kombination aus manueller Keratektomie und PTK ist die Salzmann-Degeneration. Die hyperplastischen Salzmann-Knötchen werden mit dem Hockeymesser manuell abgetragen und die Hornhautoberfläche anschließend durch die PTK geebnet und poliert. Da Hornhautdegenerationen und -dystrophien zu Rezidiven neigen, wird im Anschluss an die PTK für 30 Sekunden MMC 0,02% appliziert (121-124).

Die häufigste Indikation der subepithelialen PTK ist die Behandlung rezidivierender Erosionen (5). Je nach Tiefe der subepithelialen Ablation werden die oberen Anteile der Bowman-Membran, die gesamte Bowman-Membran oder auch die oberen Schichten des Stromas entfernt. Bei der rezidivierenden Erosion wird meist die „traditionelle“ subepitheliale PTK angewandt, bei der im akuten oder rezidivfreien Intervall weniger als 10 µm ablatiert werden, also nur der obere Bereich der Bowman-Membran entfernt wird. Wird dagegen im rezidivfreien Intervall mit mehr als 12 µm Hornhautabtrag die komplette Bowman-Membran entfernt, bezeichnet man diese Technik als „aggressive“ PTK (84).

Im Gegensatz zur subepithelialen PTK wird bei der transepithelialen PTK (t-PTK) direkt auf das geschlossene Epithel gelasert. Die t-PTK wird von einigen Autoren bei rezidivierender Erosio corneae oder oberflächlichen, epithelialen Trübungen eingesetzt (3, 40, 125). Sie ist auch bei unebener Hornhautoberfläche sinnvoll, da das Epithel selbst wie eine maskierende Substanz wirkt, indem es Vertiefungen durch Hyperplasie ausfüllt (126).

Maskierende Substanzen sind Flüssigkeiten, die während der PTK zur Glättung unregelmäßiger Hornhautoberflächen eingesetzt werden können. Bei der PTK würde der planparallele Laserabtrag zu einer Projektion des unregelmäßigen Reliefs in die Tiefe führen, ohne die Unebenheiten auszugleichen. Um gleichzeitig eine Ebnung der Oberfläche zu erzielen, gibt der Operateur vor der Laserung dünnflüssige (z.B. isotonische Kochsalzlösung) oder dickflüssige (z.B. Methylzellulose) maskierende Substanzen auf die Hornhaut. Diese legen sich glättend über die Unebenheiten der Hornhaut und füllen die Vertiefungen aus (5). Der Laserstrahl bewirkt nun die Parallelverschiebung eines ebenmäßigen Reliefs in die Tiefe. Das Resultat ist eine geglättete Hornhautoberfläche (siehe Abbildung 7).

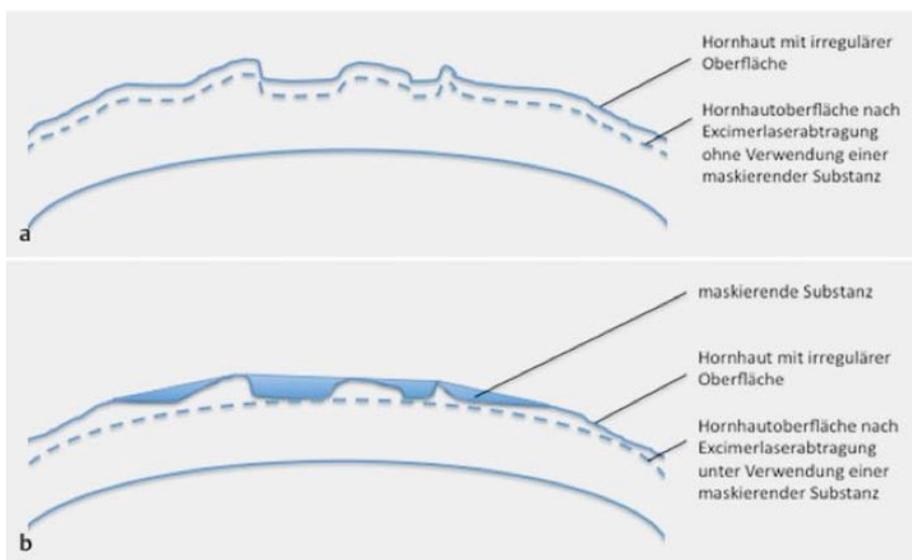


Abb. 7: Schematische Darstellung des Hornhautabtrags durch den Excimer Laser bei unebener Oberfläche **a)** ohne und **b)** mithilfe einer maskierenden Substanz.

Aus: *Therapeutische Excimerlaserchirurgie der Hornhaut*, Linke, S.J. et al., 2013 (3)

2.3.3 Indikationen der PTK

In ihrer fast 30-jährigen Entwicklungsgeschichte hat sich die phototherapeutische Keratektomie als besonders wirksam in der Behandlung oberflächlicher Hornhauterkrankungen erwiesen. Die drei Hauptindikationen sind die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae, die Beseitigung von oberflächlich gelegenen Hornhauttrübungen und die Glättung von Oberflächenirregularitäten (5).

2.3.3.1 Oberflächliche Hornhautnarben/ -trübungen

Bei Trübungen in den oberen 10-20% der Kornea erzielt die PTK sehr gute Erfolge (127). Narben können in diesem Bereich weitgehend entfernt und der Visus dadurch verbessert werden (128). Tieferreichende Narben erfordern eine entsprechend höhere Ablationstiefe, wodurch das Risiko der Hazebildung sowie des Stabilitätsverlustes der Kornea steigt. Linke et al. rieten von einem Hornhautabtrag von >30% aufgrund der Gefahr der Keratektasie-Bildung und der biomechanischen Instabilität ab. Eine Ablation von 150-180 µm sei bei ausreichender Ausgangsdicke der Hornhaut unter Verwendung von Antimetaboliten wie Mitomycin C jedoch hazefrei möglich (3).

Auch Sekundo und Geerling (5) berichten von guten Erfolgen bei tiefgelegenen Stromannarben, die sie mit bis zu 180 µm Ablation und unter Einsatz des Zytostatikums Mitomycin C als Haze-Prophylaxe behandelten.

Neben der Tiefe ist auch die Ursache für die Hornhautnarbe für den Erfolg der PTK relevant.

Nach Pterygiumexzision bleiben nicht selten oberflächliche Narben zurück. Mithilfe der PTK können sie zwar reduziert werden, durch die häufig starke Irregularität der Narbe bringt die PTK allerdings selbst unter Zuhilfenahme maskierender Substanzen und Mitomycin C nur mäßige Erfolge (3, 129).

Postherpetische Narben können im reizarmen Intervall mit PTK behandelt werden. Sie gehen jedoch häufig mit einer Stromaausdünnung einher, die im fortgeschrittenen Stadium den Erfolg einer PTK mindert (103). Zudem kann das Wiederaufflammen einer Herpeskeratitis durch das UV-Licht des Lasers provoziert werden. Prophylaktisch sollte bei diesen Patienten darum eine

systemische antivirale Therapie eingesetzt werden (130).

Auch persistierender, visuslimitierender Haze (Fantes-Stadium>III) nach PRK kann mithilfe der PTK mit intraoperativer Mitomycin C- Applikation nachhaltig reduziert werden (131).

Visusrelevante Nummuli nach Keratokonjunktivitis epidemica sollten dagegen nur als Ultima Ratio bei Therapieresistenz über 8 Monaten nach Keratitis mit einer PTK behandelt werden (132).

2.3.3.2 Subepitheliale und stromale Hornhautdystrophien

Die PTK stellt eine vergleichsweise risiko- und nebenwirkungsarme Alternative zur perforierenden oder lamellären Keratoplastik dar. Zudem neigen Hornhautdystrophien auf den Transplantaten zu Rezidiven und erfordern Re-Transplantationen, die mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko einhergehen (103).

Eine PTK kann dagegen bei entsprechender Voraussetzung der Hornhaut wiederholt werden und kann auch auf Transplantaten angewendet werden. Mit PTK können epitheliale, subepitheliale, Bowman-Membran- und obere Stromadystrophien erreicht werden; jedoch mit unterschiedlichem Erfolg.

Die Erfolgsrate bei EBMD wie der MDFP-Dystrophie ist sehr gut (49, 133, 134). Sie stellt die zweithäufigste Indikation für eine PTK dar.

Die granuläre Dystrophie Typ 1 (ehemals bröcklige Dystrophie) scheint für eine PTK ebenfalls gut geeignet zu sein und kann auch bei Rezidiven mit Re-PTK erfolgreich behandelt werden (135, 136).

Auch bei der Reis-Bücklers Dystrophie kann die PTK erfolgreich angewendet werden. Es kann auch hier zu Rezidiven kommen, sie schreiten aber nur langsam voran (46, 137). Gleiches gilt für die granuläre Dystrophie Typ 2 (ehemals Avellino-Dystrophie) (138), die Schnyder- (139), die Thiel-Behnke- (140) und die gittrige Dystrophie (136).

Bei der Meesmann-Dystrophie werden sowohl gute als auch schlechte Resultate nach PTK beschrieben. Da die Voraussage eines Therapieerfolgs unberechenbar scheint, sollte eine PTK nur angewendet werden, wenn alle anderen Therapien versagt haben (103). Auch die fleckförmige Dystrophie scheint für eine PTK ungeeignet zu sein. Hafner et al. raten bei einer Rezidivrate von 90% nach 3,5 Jahren nach PTK zu einer Keratoplastik (141).

2.3.3.3 Salzmann Degeneration

Die Salzmann-Degeneration (SND) ist eine Hornhauterkrankung unbekannter Ätiologie, bei der es zu hyperplastischer Knötchenbildung kommt. Die SND wird besonders bei älteren Frauen beobachtet und tritt häufig beidseitig auf (143). Als Ursachen der SND kommen chronisch-mechanische äußere Reizung, immunologische Faktoren und vorausgegangene virale Infektionen in Betracht (122). Die bläulich-weißen Salzmann-Knötchen beginnen peripher und können mit zunehmender Krankheitsdauer auch in die zentrale Zone einwandern. Die Symptome bestehen aus Refraktionsschwankungen, Visusreduktion und Fremdkörpergefühl (123).

Die SND lässt sich mit manueller Abtragung der Knötchen und anschließender PTK mit intraoperativer MMC- Applikation erfolgreich therapieren (siehe Abbildung 8) (3, 122, 123). Trotz Prophylaxe mit MMC neigt die SND zu Rezidiven, sodass einige Patienten von einer Re-PTK profitieren.

Die Kombination aus manueller Keratektomie, PTK und MMC stellt eine gute und komplikationsarme Alternative zur ALK dar (144).



Abb. 8: (a, b) Hyperplastische Salzmann-Knötchen in der Spaltlampenmikroskopie, (c) Darstellung im Vorderabschnitts-OCT, (d) Irreguläre Hornhautoberfläche und zarte Trübungen nach manueller Keratektomie, (e) Klare Hornhaut 6 Monate nach Keratektomie, PTK und MMC

Aus: *Therapeutische Excimerlaserchirurgie der Hornhaut*, Linke et al., 2013 (3)

2.3.3.4 Rezidivierende Erosio corneae

Die PTK bietet eine effektive und risikoarme Methode zur Behandlung der RCE. Etliche Studien belegen die Wirksamkeit (39, 40, 49, 84). Es besteht jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine Leitlinie bezüglich der Therapie rezidivierender Erosionen, weshalb auch die Indikationsstellung für die PTK

nicht eindeutig geklärt ist. Reinhard und Sundmacher verfassten 2000 eine „therapeutische Leitlinie für die Praxis“, in der sie chirurgische Maßnahmen, die über eine Abrasio corneae hinaus gehen, erst dann empfehlen, wenn nach dem ersten Rezidiv trotz intensiver konservativer Behandlung weitere Rezidive auftreten (42). Ihrer Meinung nach stellt die PTK neben der Hornhautstichelung die erste Wahl der chirurgischen Maßnahmen bei RCE dar.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) befürwortet eine PTK bei RCE erst dann, wenn „innerhalb der letzten 12 Monate mindestens 4 Rezidive aufgetreten sind und trotz intensiver konservativer Behandlung (mehrfach täglich Augentropfen/-gel/-salbe über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten und bei Versagen dieser Therapie mindestens zwei bis drei Wochen Verbandslinse) und mindestens einer mechanischen Abschabung der Hornhaut weitere Erosionen auftreten“ (Abschlussbericht des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 26.10.2006).

Die Wirkungsweise der subepithelialen PTK ist noch nicht gänzlich geklärt. Es wird ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren vermutet. Die Entfernung des kranken Epithels ermöglicht ein schnelleres Einwachsen des gesunden Epithels aus der Umgebung. Dieser Effekt ist auch aus der Epithelabrasio bekannt (149). Bei der subepithelialen PTK werden die defekte Basalmembran und die oberen Schichten der Bowman-Membran entfernt. Der Laserstrahl moduliert die Hornhaut im μm -Bereich, wodurch eine vollkommen ebene und glatte Wundoberfläche entsteht. Das begünstigt und beschleunigt die Neubildung eines gesunden, funktionsfähigen Adhäsionskomplexes (44). Die subepitheliale PTK scheint wirksamer in der Behandlung der RCE als die transepitheliale PTK und wird darum häufiger angewendet (5).

Eine noch selten angewendete Form der PTK zur Behandlung der RCE ist die aggressive PTK. Sie bezeichnet eine subepitheliale PTK mit Ablationstiefe $\geq 12 \mu\text{m}$ im rezidivfreien Intervall und intensiver Nachbehandlung. Die Idee der aggressiven PTK entstand durch die Beobachtung, dass nach kombinierter PTK und PRK aufgrund von RCE und Myopie keine Erosio-Rezidive mehr auftraten (84). Der Erfolg beruht womöglich auf der verlängerten Aktivierung der

Keratozyten im oberen Stroma, wodurch es zu einer verstärkten Wundheilung kommt, die sich temporär als Haze darstellen kann (84, 150). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass der direkte Kontakt zwischen Epithel und Stroma die Synthese von Hemidesmosomen und Ankerfibrillen stimuliert (151).

Die Erfolgsrate der aggressiven PTK liegt bei 94-100%, allerdings liegen hierzu bislang nur sehr wenige Angaben vor (84, 150)

Entsprechend der unterschiedlichen PTK-Techniken verwundert es nicht, dass man in der Literatur schwankende Angaben zur Rezidivrate zwischen 74 und 100% findet (49, 152). Der Erfolg der PTK ist zudem vom Können und vom Erfahrungsschatz des Hornhautchirurgen abhängig (5). Außerdem ist aufgrund der Heterogenität der zugrundeliegenden Erkrankungen und der angewandten PTK-Techniken eine Bewertung der tatsächlichen Wirksamkeit der PTK erschwert. Es mangelt an Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen und standardisierten Operationsbedingungen, damit die unterschiedlichen PTK-Methoden untereinander verglichen werden können.

3 Fragestellung

Die rezidivierende Erosio corneae bezeichnet das wiederholte Ablösen des Hornhautepithels aufgrund eines defekten Adhäsionskomplexes. Sie geht mit starken Schmerzen und großem physischem und psychischem Leid einher. Häufig führt die unzureichende Behandlung mit Augentropfen, therapeutischen Kontaktlinsen und Epithelabrasio zu Rezidiven. Das frustriert sowohl den Patienten als auch den behandelnden Arzt.

Wie die vielen verschiedenen Behandlungsansätze zeigen, gibt es noch keine einheitliche Leitlinie für therapierefraktäre RCE. Die PTK hat sich als effektive und komplikationsarme Behandlungsmethode erwiesen, jedoch kommen diverse unterschiedliche OP-Techniken mit variierendem Erfolg zum Einsatz.

Am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf wird die PTK nach dem Hamburger Schema durchgeführt, bestehend aus einer Behandlung im rezidivfreien Intervall mit vorangehender Alkoholabrasio und $\geq 15 \mu\text{m}$ Photoablation bei einer optischen Zone von 7,0 mm. Anschließend folgt eine standardisierte Nachbehandlung. Ein solch tiefer Hornhautabtrag zur Therapie der RCE, als aggressive PTK bezeichnet, kommt vergleichbar nur in der Studie von Eschstruth und Sekundo (84) vor. Es besteht daher großer Bedarf an weiteren Studien die Wirksamkeit der aggressiven Form der PTK betreffend.

Ziel der folgenden Studie ist es, die Sicherheit und Effektivität, die Rezidivrate und die subjektive Patientenzufriedenheit des Hamburger Schemas der PTK zu evaluieren und mit bereits bestehenden PTK-Schemata zu vergleichen.

Des Weiteren wurde in der Studie zwischen einer PTK mit $15 \mu\text{m}$ Ablationstiefe und einer PTK mit $>15 \mu\text{m}$ Ablationstiefe differenziert, um mögliche Unterschiede zu analysieren.

4 Patienten und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie mit 48 Augen von 48 Patienten. Es wurden Patienten mit dem Krankheitsbild der RCE eingeschlossen, die unter standardisierten Bedingungen nach dem Hamburger Schema am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) in der Klinik für Augenheilkunde mittels PTK zwischen Juni 2007 und Februar 2014 therapiert wurden.

Alle Patienten, bei denen die Laserbehandlung mehr als drei Monate zurücklag, wurden telefonisch oder postalisch über die Studie informiert und zur Nachuntersuchung ins UKE einbestellt. Die Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch über den Ablauf der Untersuchung informiert und die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten mit Ihnen besprochen. Die Zustimmung der Patienten wurde in schriftlicher Form festgehalten (siehe Anhang „Patienteninformation und Einwilligungserklärung“). Die Zustimmung der Ethikkommission wurde vor Beginn der Studie eingeholt. Von allen nachuntersuchten Patienten entsprachen 48 Patienten den Einschlusskriterien und konnten in die Analysen eingehen.

Die Einschlusskriterien waren:

- Die Patienten sind im o.g. Zeitraum am UKE nach dem Hamburger Schema therapiert worden.
- Präoperativ wurde klinisch die Diagnose einer RCE gestellt; die Ätiologie der Erkrankung (intrinsisch vs. extrinsisch) wurde eruiert, war aber für den Einschluss in die Studie nicht von Bedeutung.
- Zwischen PTK und Nachuntersuchung lagen mindestens drei Monate.
- Die Patienten erklärten sich mit der Nachuntersuchung und der anonymen Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten einverstanden.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Vorherige therapeutische oder refraktive Laserchirurgie der Hornhaut an dem behandelten Auge.

- Andere frühere Eingriffe nicht laserchirurgischer Art (wie z.B. eine Alkoholabrasio) stellten kein Ausschlusskriterium dar.

4.2 Klinische Voruntersuchung

Die Angaben und Werte der Voruntersuchung wurden den elektronischen Patientenakten entnommen. Als Voruntersuchung wurde die Untersuchung gewertet, welche sich zeitlich am dichtesten an der PTK befand und möglichst vollständige Angaben der relevanten Parameter beinhaltet.

Diese waren der unkorrigierte Fernvisus (UDVA= Uncorrected Distance Vision Acuity), der korrigierte Fernvisus (CDVA= Corrected Distance Vision Acuity), die objektive Refraktion (Auto Ref R-50, Canon[®] Inc., Japan), die ophthalmologische Anamnese, der Spaltlampenbefund und die Hornhauttopographie und –pachymetrie (Pentacam[®], OCULUS[®] Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland und/oder Orbscan[®] Ilz, Version 3.12, Bausch & Lomb Inc., Rochester, USA).

4.3 Phototherapeutische Keratektomie nach dem Hamburger Schema

Alle Patienten wurden nach dem Hamburger Schema im rezidivfreien Intervall behandelt.

Die Behandlung wurde unter aseptischen Bedingungen in Tropfanästhesie mit Oxybuprocain- Augentropfen (AT) 0,4% durchgeführt. Die Hautdesinfektion erfolgte mit jodhaltigem Antiseptikum (Betaisodona[®]). Für die Epithelentfernung wurde das Epithel mit 20%-igem Alkohol für 30 Sekunden benetzt und anschließend mit einem Wattestäbchen oder dem Hockeymesser entfernt.

Unter Einsatz des Eye-Trackers wurden bei 37 Augen 15 µm und bei 11 Augen >15 µm (9x 20 µm, 2x 25 µm) bei einer optischen Zone von 7,0 mm mit dem Excimer Laser (193-nm ArF-Excimer Laser: Allegretto 200; WaveLight[®] GmbH, Erlangen, Deutschland) ablatiert. Anschließend folgte eine erneute Gabe von Oxybuprocain- AT sowie Diclofenac- AT (z.B. Voltaren[®] ophtha sine- AT) und antibiotischen Augentropfen (z.B. Floxal[®]- AT). Nach der PTK wurde eine therapeutische Kontaktlinse eingesetzt und das Auge mit einer Augenklappe abgedeckt. Die Laserbehandlungen wurden von drei erfahrenen Operateuren durchgeführt.



Abb. 9:
*ArF-Excimer Laser
Allegretto 200
(Firma WaveLight® GmbH,
Erlangen, Deutschland)*

4.4 Standardisierte Nachbehandlung

Die medikamentöse postoperative Standardtherapie in der ersten Woche bis zum Epithelschluss und der Entfernung der Kontaktlinse bestand aus 4x täglich antibiotischen Augentropfen (z.B. Floxal-EDO®- AT), 4x täglich Diclofenac-Augentropfen (z.B. Voltaren® ophtha sine- AT) und 8x täglich konservierungsmittelfreien, hyaluronsäure- und dexpanthenolhaltigen Augentropfen (z.B. Hylo-Care® AT). Nach Epithelschluss und Entfernung der Kontaktlinse wurden für drei Wochen 4x pro Tag kortisonhaltige Augentropfen (z.B. Dexa sine®-AT) verordnet und diese dann alle zwei Wochen um einen Tropfen reduziert. Die pflegenden Augentropfen (z.B. Hylo-Care®- AT) sollten nach Epithelschluss je nach Befund für mindestens weitere 10 Wochen 8x täglich angewendet werden.

Die Entlassung erfolgte bei komplikationslosem Verlauf bereits am ersten postoperativen Tag. Die Kontaktlinse wurde mit Epithelschluss, meist am 4. postoperativen Tag, vom niedergelassenen Augenarzt entfernt.

4.5 Abschließende Nachuntersuchung

Die Patienten wurden drei bis 72 Monate (Median 10 Monate) nach der PTK zu einer Abschlussuntersuchung im Rahmen der Studie einbestellt. Hierbei wurde neben der Spaltlampenuntersuchung eine Topographie und Pachymetrie der Hornhaut mittels Pentacam und/oder Orbscan durchgeführt, die Hornhaut im Vorderaugenabschnitts-OCT (SS-1000 CASIA, Tomey® GmbH, Erlangen-

Tennenlohe, Deutschland) dargestellt und die UDVA und CDVA nach vorher ermittelter objektiver Refraktion bestimmt. In einigen Fällen wurde die Hornhaut an der Spaltlampe fotografiert. Besonderes Augenmerk lag auf möglichen postoperativen Komplikationen wie Rezidiven, Entzündungen, Haze oder Wundheilungsstörungen.

Zudem wurden die Patienten in einem ausführlichen Gespräch bezüglich ihrer postoperativen Beschwerden und ihrer Zufriedenheit mit der PTK anhand eines standardisierten Fragebogens befragt. Sofern der Grund für die RCE in der Voruntersuchung nicht eruiert worden war, wurde dies bei der Abschlussuntersuchung getan.

4.6 Fragebogen

Neben den objektiven Messdaten wurde die subjektive Empfindung der Patienten mithilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt. Alle Patienten füllten den Fragebogen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung selbständig und ohne Beeinflussung aus. In diesem Fragebogen wurden die prä- und postoperativen Beschwerden gegenüber gestellt. Die Fragen bezogen sich auf Schmerzintensität und -frequenz, subjektives Sehvermögen, Sehvermögen bei Dunkelheit, Fremdkörpergefühl, Haze, Licht- und Blendempfindlichkeit sowie der Lebensqualität vor und nach der PTK und subjektiv erneutes Auftreten der RCE postoperativ (siehe Anhang „Wissenschaftliche Patientenbefragung“).

Da die RCE mit akut einsetzenden, sehr starken Schmerzen einhergeht, war eine der Hauptkriterien des Fragebogens die Frage nach der Schmerzintensität. Die Patienten wurden zudem gefragt, wie häufig der Schmerz bei Ihnen auftrat. Daraus lässt sich ableiten, wie oft es bei den Patienten zu Erosionen oder Mini-Erosionen gekommen war, ohne dass jedes Mal eine Vorstellung beim Arzt erfolgt sein musste. Auch Beschwerden durch trockene Augen oder unebene Hornhautoberfläche bei Narben oder dystrophischen Veränderungen können zu Fremdkörpergefühl und zu schmerzhaft stechenden Empfindungen führen. Ebenfalls eine zentrale Rolle für den Patienten spielt die Sehleistung. Die meisten Patienten messen neben der Schmerzintensität und der Häufigkeit des Auftretens der Schmerzen den Erfolg der PTK an ihrem postoperativen Sehvermögen. Die Sehleistung ist während einer Erosion eingeschränkt, kann aber auch z.B. durch eine zentrale Hornhautnarbe infolge eines Traumas

gemindert sein. Durch Hornhauttrübungen oder Hornhautnarben entstehende Lichtstreuung führt neben Photophobie und nebeligem Sehen am Tag auch zu einer eingeschränkten Sehfähigkeit bei Nacht durch vermehrte Blendung und Halos um Lichtquellen. Nach einer PTK ist die Hazebildung als Nebenwirkung beschrieben. Nur in seltenen Fällen ist Haze visuslimitierend, aber die Patienten können die Trübung als milchig-nebeliges Sehen wahrnehmen.

Das unvorhersehbare Auftreten der RCE mit starken Schmerzen, Photophobie, Epiphora und Sehinderung bedeutet für die Patienten eine enorme psychische Belastung. Wie sehr die Lebensqualität durch die RCE eingeschränkt war und wie sehr sich eine Verbesserung der Lebensqualität durch die PTK eingestellt hat, sollten die Patienten im Fragebogen beantworten.

4.7 Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung gingen 48 Augen von 48 Patienten ein. Zur tabellarischen Darstellung und Auswertung der Daten wurde IBM® SPSS Statistics verwendet. Die Patienten wurden entsprechend der Ablationstiefe in 2 Gruppen aufgeteilt: In Gruppe 1 (n=37) wurden die Patienten mit 15 µm Ablation behandelt, in Gruppe 2 (n=11) mit 20 bis 25 µm Ablation.

Die prä- und postoperativen Angaben innerhalb einer Gruppe wurden mit dem abhängigen T-Test (bei Normalverteilung) oder dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für gepaarte Stichproben (bei Nicht-Normalverteilung) verglichen. Für den Vergleich beider Gruppen miteinander wurde der unabhängige T-Test (bei Normalverteilung) oder der Mann-Whitney-Test (bei Nicht-Normalverteilung) verwendet. Es wurde für alle Tests ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgesetzt, sodass ein Ergebnis mit einem p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant anzusehen ist.

Für die objektiven Messdaten wurden das Minimum/Maximum, der Mittelwert \pm Standardabweichung sowie der Median mit 25. und 75. Perzentile berechnet.

Die Antworten des Fragebogens wurden in Prozenten angegeben und der Median der einzelnen Antworten berechnet. Die Sicherheit der Laserbehandlung wurde anhand des Sicherheitsindex berechnet (Sicherheitsindex= Quotient aus postoperativ und präoperativ bestkorrigierter Sehschärfe).

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 48 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, darunter 26 Frauen (54,2%) und 22 Männer (45,8%). Im Zeitraum von 2007 bis 2014 erhielten 37 Patienten eine PTK mit 15 µm Hornhautablation (Gruppe 1) und 11 Patienten eine PTK mit 20 bis 25 µm Ablation (Gruppe 2).

In 29 Fällen (58%) wurde das rechte Auge behandelt, in 21 Fällen (42%) das linke Auge. Vor der PTK wurde bei 26 Patienten (54,2%) eine erfolglose Abrasio corneae durchgeführt.

Die Patientenangaben beider Behandlungsgruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gruppenbezogene Angaben zu den Patienten, der PTK und der Nachuntersuchung

		Gruppe 1 (n=37)			Gruppe 2 (n=11)		
Patientenkollektiv	Alter in Jahren (Min-Max/ MW±SD/ Median (Q25/Q75))	23-70	41 (±11)	41 (33/48)	26-66	45 (±12)	47 (32/54)
	Geschlecht	w= 18 (48,6%)	m= 19 (51,4%)		w= 8 (72,7%)	m= 3 (27,3%)	
	Auge	OD= 23 (62,2%)	OS= 14 (37,8%)		OD= 6 (54,5%)	OS= 5 (45,5%)	
Subepitheliale PTK	Ablation	15 µm			20-25 µm		
	Optische Zone	7,0 mm			7,0 mm		
Vorgegangene Behandlung	Epithelabrasio	21 (56,8%)			5 (45,5%)		
Nachuntersuchung	Monate nach PTK (Min-Max/ MW±SD/ Median (Q25/Q75))	3-70	12 (±12)	8 (6/15)	4-72	25 (±20)	17 (12/41)

w= weiblich, m= männlich; OD= rechtes Auge, OS= linkes Auge, Min= Minimum, Max= Maximum, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Q25/Q75= Interquartilsabstand

Bezüglich der Altersverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied

zwischen den Gruppen ($p=0,344$). In Gruppe 1 waren mehr Probanden vertreten, dagegen zeigte sich mit $25 (\pm 20)$ Monaten in Gruppe 2 gegenüber $12 (\pm 12)$ Monaten in Gruppe 1 ein signifikant längerer Nachbeobachtungszeitraum ($p=0,011$). In beiden Gruppen wurde das rechte Auge häufiger behandelt als das linke Auge. Wohingegen in Gruppe 1 die Geschlechterverteilung fast ausgeglichen ist, überwog in Gruppe 2 deutlich die Anzahl der Frauen.

Die Ursache der RCE wurde bei den Vor- und Nachuntersuchungen nach Möglichkeit eruiert. Dabei zeigte sich, dass bei der Hälfte der Patienten ein Trauma der RCE voraus ging ($n=24$; 50%). Die Tabelle 2 listet die Gegenstände auf, mit

denen die Hornhaut verletzt wurde.

Verletzungen mit dem Fingernagel sind mit 9 Fällen in dieser Studie die häufigsten gewesen, gefolgt von Verletzungen mit

Pappe oder Papier in drei Fällen. Bei 10 Patienten (20,8%) ließ sich eine

Hornhautdystrophie im Sinne einer epithelialen Basalmembrandystrophie (MDFP-Dystrophie) feststellen.

Bei einem Patienten lag eine Kombination aus Trauma und Basalmembrandystrophie als Ursache der RCE vor (2,08%). Unter „Andere“ sind weitere Risikofaktoren aufgelistet, die bei den Probanden vorkamen und möglicherweise an der Entstehung der RCE beteiligt waren. Überschneidungen der „anderen“ Erkrankungen mit Traumata oder Hornhautdystrophien kamen vor. Bei 5 Patienten (10,4%) konnte keine Ursache für die RCE gefunden werden.

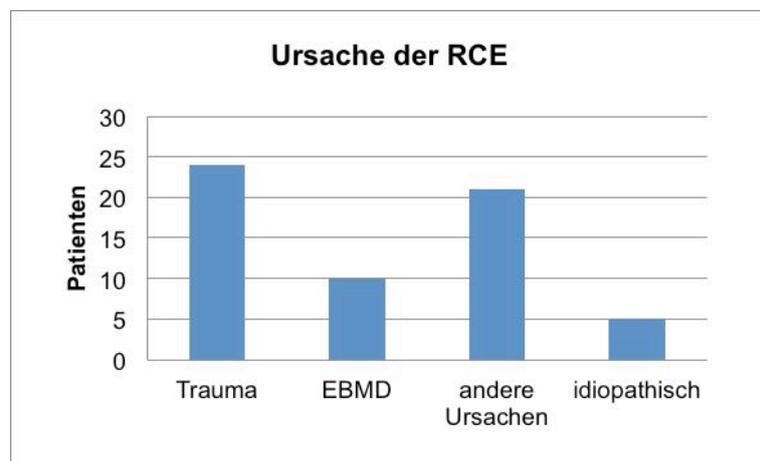


Diagramm 1: Ursachen der RCE
EBMD= Epitheliale Basalmembrandystrophie

Tabelle 2: Ursachen der RCE

Trauma (n=24)	Fingernagel	9x	18,8%	50,0%
	Pappe/Papier	3x	6,3%	
	Kabel	2x	4,2%	
	Ast	1x	2,1%	
	Gips	1x	2,1%	
	Teppichkante	1x	2,1%	
	Metallsplitter	1x	2,1%	
	Wimperntusche	1x	2,1%	
	Stab	1x	2,1%	
	Insekt	1x	2,1%	
	Keine Angabe	3x	6,3%	
Hornhautdystrophien (n=12)	EBMD	10x	20,8%	25,0%
	Fuchs-Endotheldystrophie	2x	4,2%	
Andere (n=21)	Sicca-Symptomatik	8x	16,7%	43,8%
	Hornhautnarbe	5x	10,4%	
	Diabetes mellitus	3x	6,3%	
	Z.n. Keratitis	1x	2,1%	
	Z.n. Hornhautulkus	1x	2,1%	
	Rosazea	1x	2,1%	
	Psoriasis	1x	2,1%	
	Neurodermitis	1x	2,1%	
Idiopathisch (n=5)		5x	10,4%	10,4%

5.2 Objektive Messdaten

Die Nachuntersuchung fand drei bis 72 Monate nach der PTK statt.

In Gruppe 1 wurden die Nachuntersuchungen zwischen drei und 70 Monaten (Mittelwert 12 (\pm 12) Monate, Median 8 Monate) nach der PTK durchgeführt. In Gruppe 2 fanden die Nachuntersuchungen 4 bis 72 Monate nach der PTK statt (Mittelwert 25 (\pm 20) Monate, Median 17 Monate).

5.2.1 Gruppe 1

5.2.1.1 Visus

In der Gruppe 1 lagen bei 11 Patienten Angaben über die UDVA sowie bei 23 Patienten Angaben über die CDVA prä- und postoperativ vor, sodass anhand dieser Daten ein Vergleich zwischen prä- und postoperativem Sehvermögen gezogen werden konnte (intraindividuelle Veränderung).

Das Diagramm 2 zeigt die unkorrigierten und die korrigierten Visusangaben der Patienten aus Gruppe 1 prä- und postoperativ im direkten Vergleich.

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung lag der Mittelwert der UDVA bei 0,59 ($\pm 0,3$), Median 0,7 (Q25=0,3; Q75=0,9) bei einer Spannweite von 0,1 bis 1,0. Für die CDVA ergaben sich in der Voruntersuchung Werte zwischen 0,03 bis 1,0, im Mittel 0,80 ($\pm 0,27$) und einem Median von 1,0 (Q25=0,63; Q75=1,0).

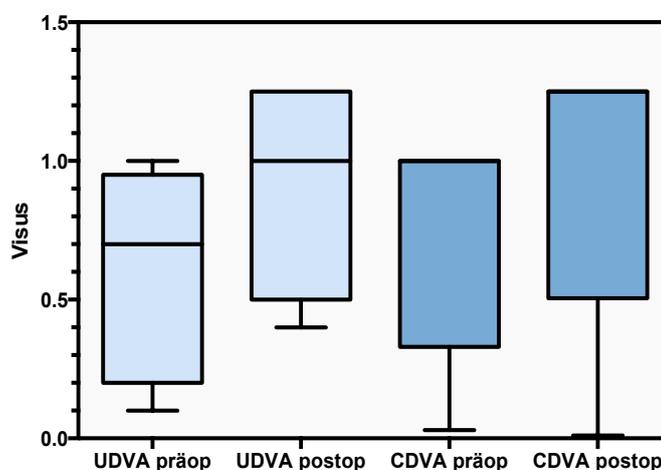


Diagramm 2: UDVA und CDVA Gruppe 1 prä- und postoperativ

Postoperativ stieg die UDVA im Mittel auf 0,94 ($\pm 0,31$) an, der Median stieg auf 1,0 (Q25=0,6; Q75=1,25) an und die Spannweite reichte von 0,4 bis 1,25. Für die CDVA wurde postoperativ ein Anstieg auf im Mittel 1,08 ($\pm 0,29$) verzeichnet, der Median betrug postoperativ 1,25 (Q25= 1,0; Q75= 1,25). Die Spannweite reichte von 0,01 bis 1,25. Die Mediane der prä- und postoperativen CDVA entsprechen den Maximalwerten. Im Diagramm 2 stellen die oberen Begrenzungen der CDVA prä- und postoperativ daher die 75%-Quartile, die Maxima und die Mediane dar.

Tabelle 3 zeigt die statistische Signifikanz der Veränderung der UDVA und der CDVA in Gruppe 1 durch die PTK.

Tabelle 3: Vergleich prä- und postoperativer UDVA und CDVA in Gruppe 1 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 1	n	präoperativ	postoperativ	p*
CDVA	23	0,80 ($\pm 0,27$)	1,08 ($\pm 0,29$)	<0,01
UDVA	11	0,59 ($\pm 0,30$)	0,94 ($\pm 0,31$)	<0,01

*Testverfahren: Geplanter T-Test. $p < 0,05$ = statistisch signifikant.

5.2.1.2 Objektive Refraktion

In Gruppe 1 wurde von 20 Patienten sowohl prä- als auch postoperativ die objektive Sphäre bestimmt. Anhand dieser 20 Patienten konnte in Gruppe 1 nach der PTK eine statistisch signifikante Veränderung der refraktiven Werte Richtung Myopie (sogenannter „myoper Shift“) nachgewiesen

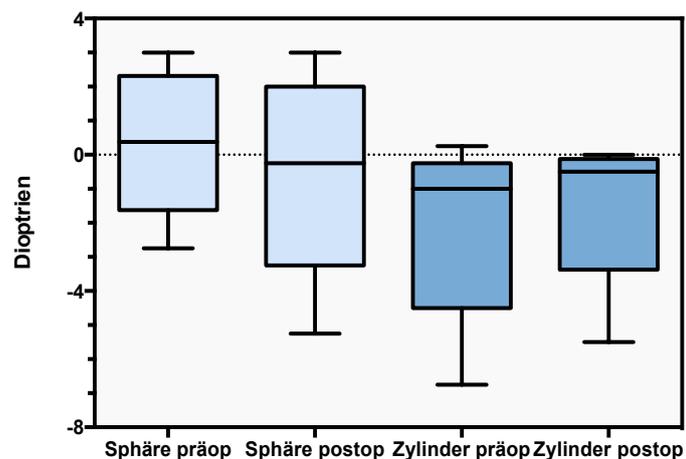


Diagramm 3: Objektive Sphäre und Zylinder Gruppe 1 prä- und postoperativ

werden (siehe Diagramm 3). Präoperativ zeigten sich sphärische Werte von -2,75 bis +3,0 dpt (Mittel: +0,29 ($\pm 1,57$) dpt und Median: +0,38 (Q25=-0,5; Q75=+1,63) dpt). Postoperativ wurden Werte zwischen -5,25 dpt und +3,0 dpt gemessen (Mittelwert -0,33 ($\pm 1,93$) dpt und Median: -0,25 (Q25=-1,25; Q75=+1,0) dpt).

Der objektive Zylinder wurde bei 19 Patienten aus Gruppe 1 prä- sowie postoperativ erfasst. Es zeigte sich eine Verminderung des Astigmatismus durch die PTK in Gruppe 1 (siehe Diagramm 3). Präoperativ wurden Zylinderwerte zwischen -6,75 und -0,25 dpt gemessen (Mittelwert: -1,63 ($\pm 1,59$) dpt; Median -1,0 (Q25=-2,25/Q75=-0,75) dpt). Postoperativ lagen die Werte zwischen -5,5 und 0,0 dpt (Mittelwert: -0,96 ($\pm 1,28$) dpt; Median: -0,5 (Q25=-1,25/Q75=-0,25) dpt).

Aus der Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Werte der objektiven Sphäre und des Zylinders in Tabelle 4 geht eine statistisch signifikante

Änderung der Sphäre, jedoch keine statistisch signifikante Änderung des Astigmatismus hervor.

Tabelle 4: Vergleich prä- und postoperativer objektiver Refraktion in Gruppe 1 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 1	n	präoperativ	postoperativ	p*
Obj. Sphäre	20	+0,29 ($\pm 1,57$) dpt	-0,33 ($\pm 1,93$) dpt	0,003
Obj. Zylinder	19	-1,63 ($\pm 1,59$) dpt	-0,96 ($\pm 1,28$) dpt	0,076

* Testverfahren: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. $p < 0.05 =$ statistisch signifikant.

5.2.1.3 Pachymetrie der zentralen Hornhaut

Die zentrale Hornhautdicke wurde sowohl prä-, als auch postoperativ bei 15 Patienten aus Gruppe 1 gemessen. Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Hornhautdicken ist in Diagramm 4 graphisch dargestellt.

In der Pachymetrie der zentralen Hornhaut ergaben sich präoperativ Werte zwischen 514 und 609 μm . Die präoperativ zentrale Hornhautdicke betrug im Mittel 564 (± 28) μm . Der Median betrug 564 μm (Q25=545 μm ; Q75=586 μm).

Die postoperative Pachymetrie der zentralen

Hornhaut ergab bei denselben 15 Patienten Werte zwischen 499 μm und 626 μm . Der Mittelwert lag postoperativ bei 554 (± 33) μm und der Median bei 555 μm (Q25=526 μm ; Q75=571 μm).

In Gruppe 1 wurden intraoperativ 15 μm subepitheliales Hornhautgewebe ablatiert. Diese Reduktion der Hornhautdicke spiegelt sich in den Werten in der Tabelle 5 wieder. Die Abnahme der Hornhautdicke in Gruppe 1 war statistisch signifikant.

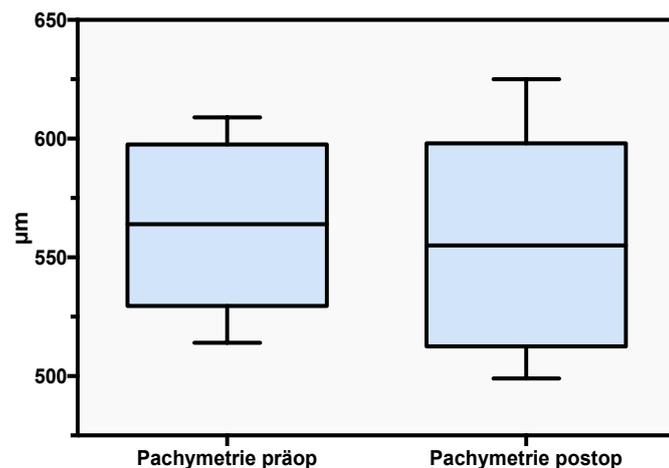


Diagramm 4: Zentrale Pachymetrie Gruppe 1 prä- und postoperativ

Tabelle 5: Vergleich der prä- und postoperativen zentralen Hornhaut-Pachymetrie in Gruppe 1 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 1	n	präoperativ	postoperativ	p*
Zentrale Pachymetrie	15	564 (± 28) μm	554 (± 33) μm	0,035

* Testverfahren: Abhängiger T-Test. $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.2.2 Gruppe 2

5.2.2.1 Visus

In Gruppe 2 konnten 8 Patienten für den Vergleich der prä- und postoperativen UDVA und 5 Patienten für den Vergleich der prä- und postoperativen CDVA herangezogen werden. Das Diagramm 5 zeigt eine Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Angaben der UDVA und der CDVA in Gruppe 2. Daraus geht ein postoperativer Anstieg sowohl der UDVA als auch der CDVA hervor.

Die Änderung des Visus mit und ohne Korrektur war in Gruppe 2 statistisch signifikant (siehe Tabelle 6). Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung lag der Mittelwert der UDVA bei $0,86 (\pm 0,24)$, der Median bei $0,80$ ($Q_{25}=0,7$; $Q_{75}=1,0$) bei einer Spanne zwischen $0,6$ und $1,2$. Der Mittelwert der CDVA lag präoperativ bei $0,58 (\pm 0,22)$, der

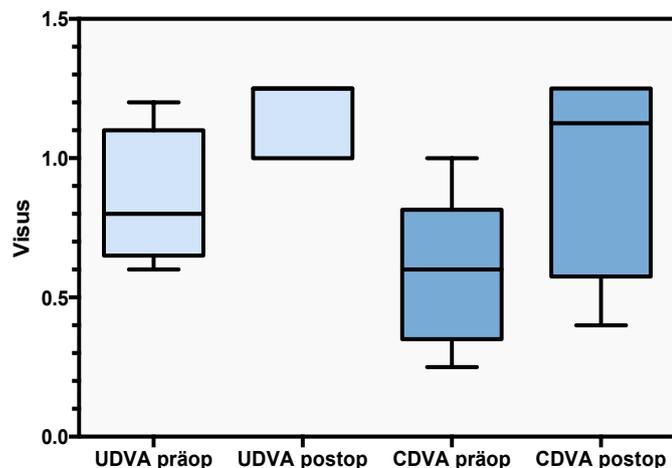


Diagramm 5: UDVA und CDVA Gruppe 2 prä- und postoperativ

Median bei $0,6$ ($Q_{25}=0,45$; $Q_{75}=0,63$) bei einer Spanne zwischen $0,25$ und $1,0$. Postoperativ wurde in Gruppe 2 ohne Korrektur ein Visus von $1,0$ bis $1,25$ festgestellt. Der Mittelwert lag bei $1,15 (\pm 0,14)$, der Median bei $1,25$ ($Q_{25}=1,0$; $Q_{75}=1,25$). Im Diagramm 5 entspricht die obere Begrenzung der postoperativen UDVA sowohl dem Maximum, dem Median und dem 75%-Quartil, die untere Begrenzung dem Minimum ebenso wie dem 25%-Quartil.

Die Spannweite des CDVA reichte von 0,04 bis 1,25. Der Mittelwert lag hier bei 0,99 ($\pm 0,33$) und der Median bei 1,125 (Q25=0,75; Q75=1,25). Hier bilden das Maximum und das 75%-Quartil die obere Begrenzung der postoperativen CDVA in Diagramm 5.

Tabelle 6: Vergleich prä- und postoperativer UDVA und CDVA in Gruppe 2 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 2	n	präoperativ	postoperativ	p*
CDVA	8	0,58 ($\pm 0,22$)	0,99 ($\pm 0,33$)	0,009
UDVA	5	0,86 ($\pm 0,24$)	1,15 ($\pm 0,14$)	0,043

* Testverfahren: Abhängiger T-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. $p < 0.05 =$ statistisch signifikant.

5.2.2.2 Objektive Refraktion

Von 6 Patienten aus Gruppe 2 lag eine prä- und postoperative Refraktion vor, sodass anhand dieser Werte die Veränderung der Refraktion durch die PTK bestimmt werden konnte.

Der Vergleich der Mittelwerte zeigt einen statistisch nicht signifikanten myopen Shift durch die PTK (siehe Tabelle 7). Diagramm 6 verdeutlicht hingegen einen geringen hyperopen Shift durch die PTK gemessen am Median.

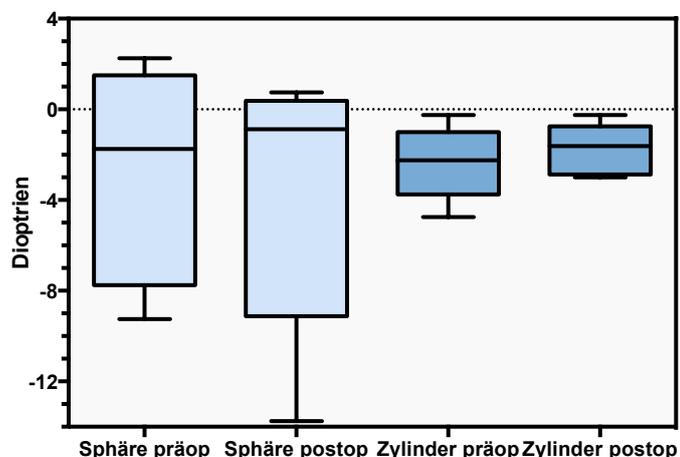


Diagramm 6: Objektive Sphäre und Zylinder Gruppe 2 prä- und postoperativ

Die objektive Sphäre änderte sich in Gruppe 2

von präoperativ -2,67 ($\pm 4,47$) dpt (Min/Max: -9,25/+2,25 dpt; Median: -1,75 (Q25=-6,25; Q75=+0,75) dpt) auf postoperativ -3,21 ($\pm 5,49$) dpt (Min/Max: -13,75/+0,75 dpt; Median: -0,875 (Q25=-4,5/Q75=0,0) dpt).

Der objektive Zylinder zeigte eine Verringerung von präoperativ -2,33 ($\pm 1,46$) dpt (Min/Max: -4,75/-0,25 dpt, Median: -2,25 (Q25=-2,75; Q75=-1,75) dpt) auf

postoperativ $-1,75 (\pm 1,01)$ dpt (Min/Max: $-3,0/-0,25$) dpt, Median: $-1,63$ (Q25= $-2,75$; Q75= $-1,25$) dpt).

Die Veränderungen bezüglich der objektiven Sphäre und des objektiven Zylinders in Gruppe 2 waren nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich prä- und postoperativer objektive Refraktion in Gruppe 2 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 2	n	präoperativ	postoperativ	p*
Obj. Sphäre	6	$-2,67 (\pm 4,47)$ dpt	$-3,21 (\pm 5,49)$ dpt	0,345
Obj. Zylinder	6	$-2,33 (\pm 1,46)$ dpt	$-1,75 (\pm 1,01)$ dpt	0,169

* Testverfahren: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. $p < 0,05 =$ statistisch signifikant.

5.2.2.3 Pachymetrie der zentralen Hornhaut

7 Patienten konnten für den Vergleich zwischen prä- und postoperativer Hornhautdicke in Gruppe 2 herangezogen werden. Das Diagramm 7 gibt die Veränderung der zentralen Hornhautdicke durch die PTK wieder. In Gruppe 2 lag der Mittelwert der zentralen Hornhautdicke präoperativ bei $540 (\pm 21)$ μm . Hier wurde die

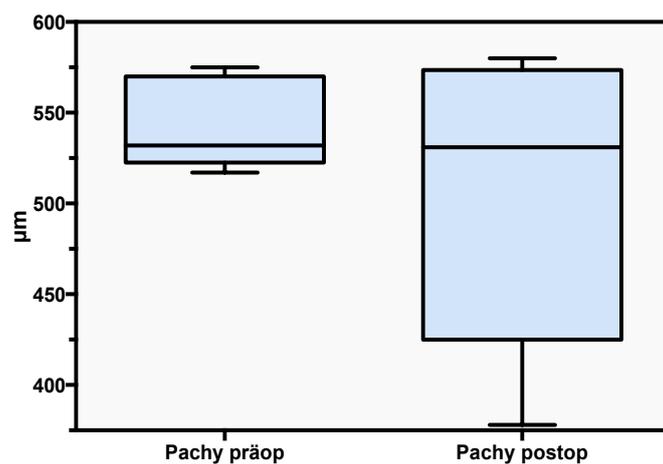


Diagramm 7: Zentrale Pachymetrie Gruppe 2 prä- und postoperativ

dünnste Hornhaut zentral mit $517 \mu\text{m}$ und die dickste Hornhaut zentral mit $575 \mu\text{m}$ gemessen. Der Median der zentralen Hornhautdicke betrug 532 (Q25= 528 ; Q75= 565) μm . Postoperativ ergaben sich in der Pachymetrie Werte zwischen $378 \mu\text{m}$ und $580 \mu\text{m}$ für die zentrale Hornhaut. Der Mittelwert der zentralen Hornhautdicke betrug $511 (\pm 71)$ μm und der Median betrug 531 (Q25= 472 /Q75= $567 \mu\text{m}$).

Wie zu erwarten, war die Hornhautdicke postoperativ in Gruppe 2 deutlich reduziert (keine statistische Signifikanz; siehe Tabelle 8).

Die Hornhautdicke wurde postoperativ mit optischen Verfahren (Orbscan oder Pentacam) gemessen. Diesen Verfahren ist eine Messungengenauigkeit postoperativ im Rahmen der Wundheilung attestiert.

Tabelle 8: Vergleich der prä- und postoperativen zentralen Hornhaut-Pachymetrie in Gruppe 2 (intraindividuelle Analyse)

Gruppe 2	n	präoperativ	postoperativ	p*
Zentrale Pachymetrie	7	540 (±21) µm	511 (±71) µm	0,237

* Testverfahren: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.2.3 Vergleich der Gruppen 1 und 2

Einzig der präoperative korrigierte Fernvisus (CDVA) ist in Gruppe 1 signifikant besser als in Gruppe 2. Für alle anderen Parameter lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die Sphäre liegt präoperativ in Gruppe 2 stärker im myopen Bereich, der Astigmatismus ist höher und die Hornhaut ist dünner als in Gruppe 1, diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant. Tabelle 9 stellt den Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 in Bezug auf die präoperativen objektiven Messdaten dar.

Postoperativ ließ sich für keinen der betrachteten Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (siehe Tabelle 10). Obwohl in der Gruppe 2 5-10 µm mehr Hornhautgewebe entfernt wurde als in Gruppe 1 und sich die Hornhautdicke durch die PTK in Gruppe 2 im Mittel deutlich stärker reduziert hat als in Gruppe 1 (siehe Tabelle 5 und Tabelle 8), zeigt sich auch in Bezug auf die zentrale Hornhautpachymetrie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Myopie und der Astigmatismus sind in Gruppe 2 postoperativ stärker ausgeprägt, doch hier lagen präoperativ auch höhere Werte vor als in Gruppe 1. Die CDVA ist in beiden Gruppen angestiegen und zeigt ein fast identisches Ergebnis.

Der Vergleich der postoperativen objektiven Messdaten ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Vergleich beider Gruppen bezüglich der präoperativen Messdaten (interindividuelle Analyse)

Präoperativ	Gruppe 1		Gruppe 2		p*
	n	Median (Q25/Q75)	n	Median (Q25/Q75)	
UDVA	13	0,7 (0,4/0,8)	5	0,8 (0,7/1,0)	0,180
CDVA	26	0,95 (0,63/1,0)	8	0,6 (0,45/0,63)	0,025
Objektive Sphäre	20	+0,38 (-0,5/+1,63) dpt	6	-1,75 (-6,25/+0,75) dpt	0,211
Objektiver Zylinder	19	-1,9 (-2,25/-0,75) dpt	6	-2,25 (-2,75/-1,75) dpt	0,189
Zentrale Pachymetrie	16	560 (541/584) µm	7	532 (528/565) µm	0,057

* Testverfahren: Nicht-parametrischer Mann-Whitney Test. $p < 0.05 =$ statistisch signifikant.

Tabelle 10: Vergleich beider Gruppen bezüglich der postoperativen Messdaten (interindividuelle Analyse)

Postoperativ	Gruppe 1		Gruppe 2		p*
	n	Median (Q25/Q75)	n	Median (Q25/Q75)	
UDVA	34	0,55 (0,32/1,0)	11	1,0 (0,2/1,25)	0,689
CDVA	34	1,23 (1,0/1,25)	11	1,25 (0,9/1,25)	0,885
Objektive Sphäre	36	-0,5 (-1,25/+0,5) dpt	11	-0,25 (-1,75/+0,75) dpt	0,751
Objektiver Zylinder	36	-0,5 (-1,13/-0,5) dpt	11	-1,0 (-1,75/+0,75) dpt	0,235
Zentrale Pachymetrie	34	549 (522/564) µm	11	558 (491/580) µm	0,721

* Testverfahren: Nicht-parametrischer Mann-Whitney Test. $p < 0,05 =$ statistisch signifikant.

5.3 Patientenbefragung

Die Kriterien des Fragebogens wurden im Kapitel 4.6 erläutert.

Postoperativ zeigte sich eine statistisch signifikante Besserung des Sehvermögens (Gruppe 1: $p < 0,001$; Gruppe 2: $p = 0,004$), statistisch signifikant geringere Schmerzintensität (Gruppe 1: $p < 0,001$; Gruppe 2: $p = 0,004$), statistisch signifikant selteneres Auftreten des Schmerzes (Gruppe 1: $p < 0,001$; Gruppe 2: $p = 0,019$), statistisch signifikant geringeres Fremdkörpergefühl (Gruppe 1: $p < 0,001$; Gruppe 2: $p = 0,005$) und statistisch signifikant geringerer Haze (Gruppe 1: $p < 0,001$; Gruppe 2: $p = 0,027$). Im Gegensatz zu Gruppe 1 ($p < 0,001$) ergab sich für die Licht- und Blendempfindlichkeit ($p = 0,088$) und das Sehvermögen bei Dunkelheit ($p = 0,366$) keine statistisch signifikante Besserung nach der PTK in Gruppe 2.

Es stellte sich heraus, dass mit Ausnahme des postoperativen Sehvermögens bei Dunkelheit für keines der betrachteten Kriterien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 bestand.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens detaillierter beschrieben.

5.3.1 Schmerzintensität

Das Diagramm 8 zeigt die Ergebnisse des Fragebogens bezüglich der präoperativen Schmerzen aller Patienten, der Patienten aus Gruppe 1 und aus Gruppe 2. Insgesamt ($n=47$) gaben 91,5% präoperativ an, starke (40,4%) bzw. sehr starke (51,1%) Schmerzen gehabt zu haben. Bezogen auf alle Patienten lag der Median präoperativ bei „sehr starken Schmerzen“.

Aus dem Diagramm 8 geht hervor, dass in Gruppe 1 und Gruppe 2 eine ähnliche Verteilung der Angaben zur Schmerzintensität vorlag. In beiden Gruppen wurde die Antwort „sehr starke Schmerzen“ am häufigsten angegeben. 92% der Patienten aus Gruppe 1 ($n=37$) und 91% ($n=10$) der Patienten aus Gruppe 2 bewerteten den Schmerz präoperativ als stark oder sehr stark.

Der Median und der Mittelwert lagen in der Gruppe 1 präoperativ bei „starke Schmerzen“, in Gruppe 2 hingegen bei „sehr starke Schmerzen“. Die statistischen Analysen ergaben bezüglich des präoperativen

Schmerzempfindens keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

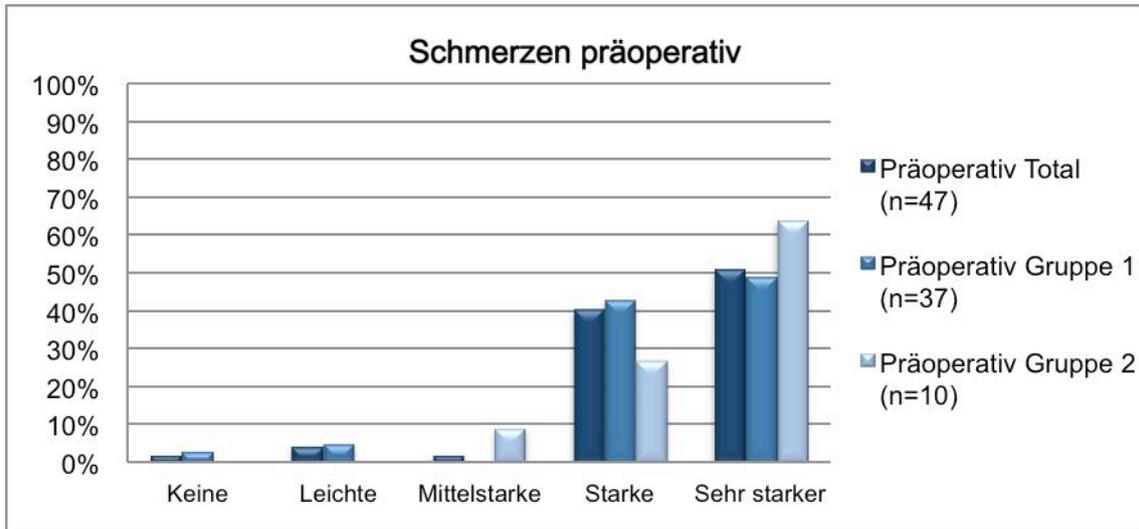


Diagramm 8: Präoperative Schmerzintensität in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Diagramm 9 ist zu entnehmen, dass es bei allen Patienten durch die PTK zu einer Besserung des Schmerzempfindens kam.

Von den 47 befragten Patienten hatten postoperativ 38 Patienten (80,9%) keine Schmerzen mehr. Lediglich bei 2 Personen kam es postoperativ noch zu mittelstarken (2,1%) bzw. starken (2,1%) Schmerzen. Sehr starke Schmerzen wurden postoperativ nicht mehr angegeben.

Der Median lag postoperativ bei „keine Schmerzen“. Die Verbesserung der Schmerzintensität war statistisch signifikant ($p > 0,001$).

In Gruppe 1 gaben postoperativ 84% keine Schmerzen mehr an und weitere 14% gaben an, nur leichte Schmerzen zu haben.

In Gruppe 2 waren postoperativ 70% schmerzfrei. Es empfand kein Patient aus der Gruppe 2 postoperativ starke oder sehr starke Schmerzen.

Der Median und der Mittelwert lagen in beiden Gruppen postoperativ bei „keine Schmerzen“.

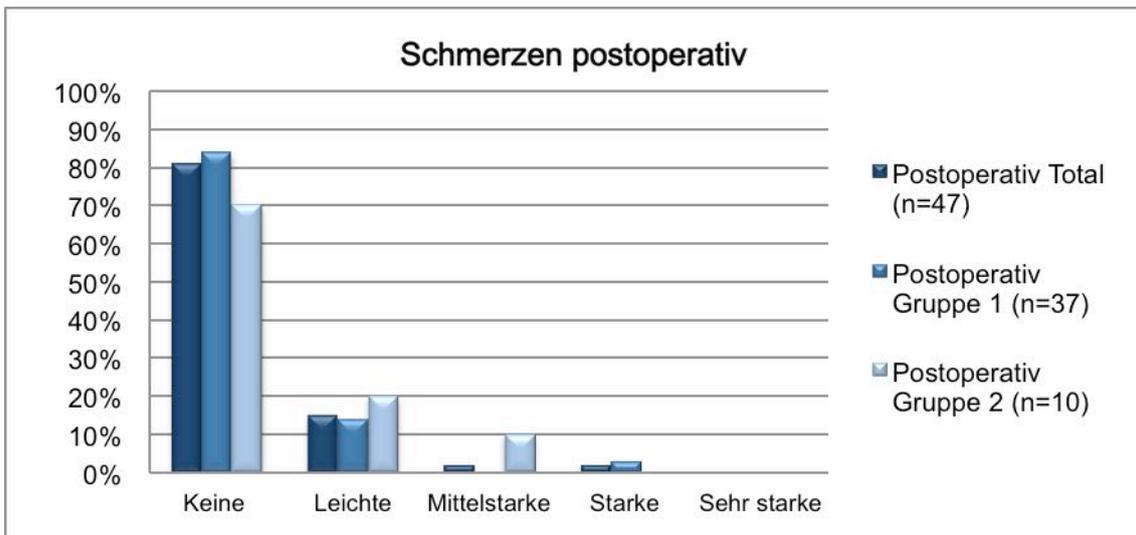


Diagramm 9: Postoperative Schmerzintensität in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Die prozentualen Angaben des Fragebogens und der Vergleich beider Gruppen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Sie zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen bezüglich der präoperativen Schmerzintensität gab ($p=0,434$).

Auch bezüglich des postoperativen Schmerzempfindens unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,314$).

Es kam bei beiden Gruppen zu einem signifikant geringerem Schmerzempfinden durch die PTK (Gruppe 1: $p<0,001$; Gruppe 2: $p=0,004$).

Tabelle 11: Angaben des Fragebogens bzgl. „Schmerzen“

Schmerzen	Gruppe 1										Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2
	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median	MW (±SD)	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median	MW (±SD)		
Prä- PTK	3%	5%	0%	43%	49%	4 (4/5)	4,0 (±0,94)	0%	0%	9%	27%	64%	5 (4/5)	5,0 (±0,69)	0,434	
Post- PTK	84%	14%	0%	3%	0%	1 (1/1)	1,0 (±0,58)	70%	20%	10%	0%	0%	1 (1/2)	1,0 (±0,70)	0,314	

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.2 Schmerzfrequenz

Diagramm 10 stellt die recht gleichmäßige Verteilung der Angaben bezüglich der präoperativen Häufigkeit des Auftretens der Schmerzen dar.

Am häufigsten traten die Schmerzen präoperativ ein- bis mehrmals pro Woche (total= 56%) auf.

Die Angaben der Patienten aus den Gruppen 1 und 2 sind sehr ähnlich verteilt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,158$, siehe Tabelle 12).

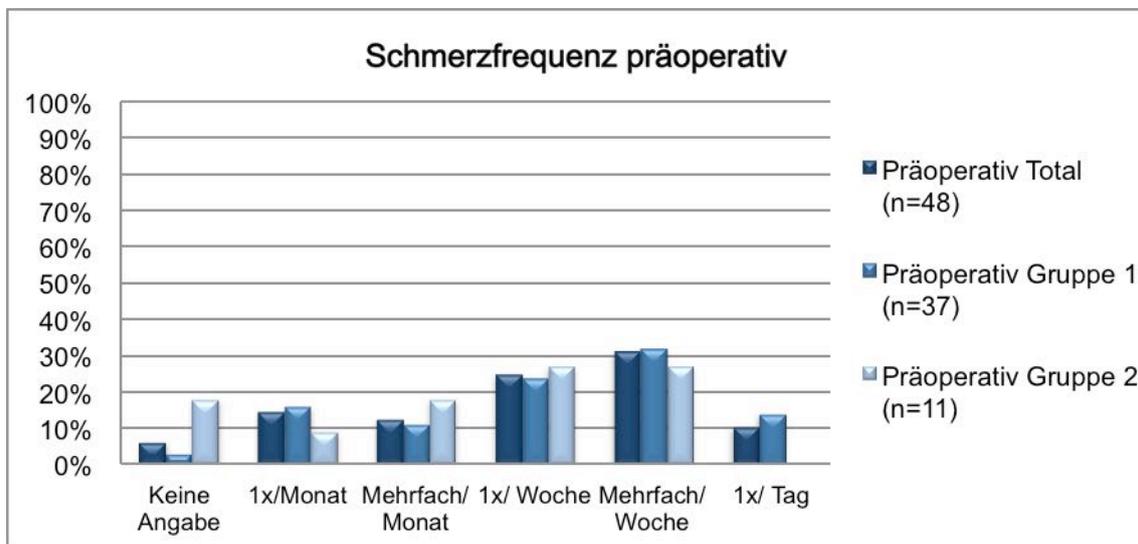


Diagramm 10: Präoperative Schmerzfrequenz in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

In der Nachuntersuchung gaben 85,4% der Patienten an, seit der PTK keine Schmerzen mehr zu verspüren (siehe Diagramm 11). Die restlichen 14,6% (7 Patienten) gaben an, noch selten Schmerzen zu empfinden. Eine Ausnahme bildet ein Patient aus Gruppe 2 (9%), der angab noch mehrfach pro Woche Schmerzen zu haben.

Die prozentualen Angaben des Fragebogens und der Vergleich beider Gruppen sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Angaben der Gruppen 1 und 2 unterscheiden sich auch postoperativ nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,689$; siehe Tabelle 12).

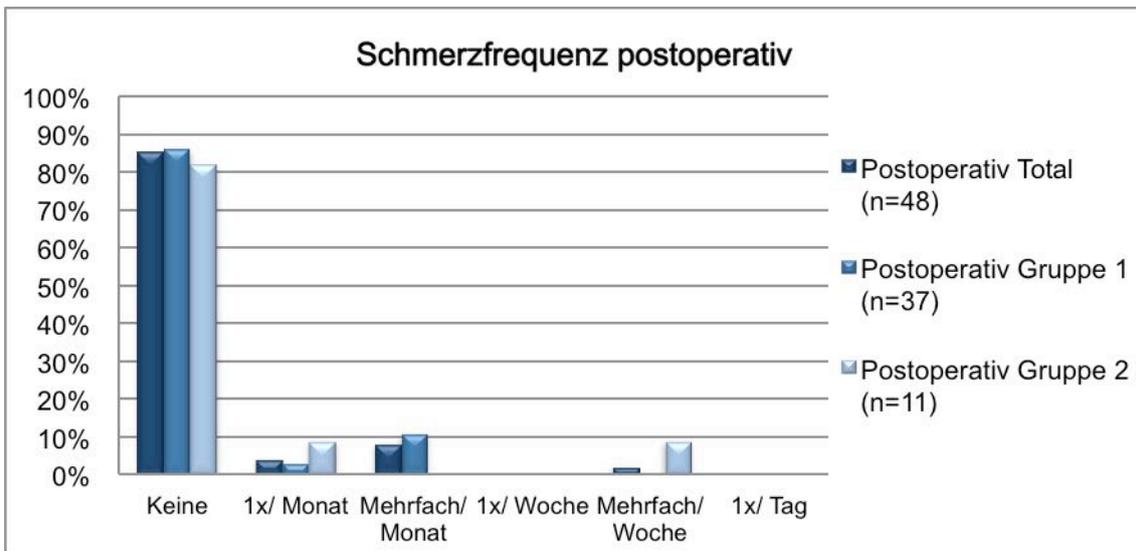


Diagramm 11: Postoperative Schmerzfrequenz in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Tabelle 12: Angaben des Fragebogens bzgl. „Schmerzhäufigkeit“

Schmerz- frequenz	Gruppe 1										Gruppe 2						p Gr. 1 vs. Gr. 2
	Keine (1)	1x/ Monat (2)	Mehrfach /Monat (3)	1x/ Woche (4)	Mehrfach /Woche (5)	1x/ Tag (6)	Median	MW (±SD)	Keine (1)	1x/ Monat (2)	Mehrfach /Monat (3)	1x/ Woche (4)	Mehrfach /Woche (5)	1x/ Tag (6)	Median	MW (±SD)	
Prä- PTK	3%	16%	11%	24%	32%	14%	4 (3/5)	4,0 (±1,38)	18%	9%	18%	27%	27%	0%	4 (2/5)	4,0 (±1,50)	0,158
Post- PTK	86%	3%	11%	0%	0%	0%	1 (1/1)	1,0 (±0,64)	82%	9%	0%	0%	9%	0%	1 (1/1)	1,0 (±1,21)	0,689

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.3 Sehvermögen

Mittels des Fragebogens wurde ausschließlich die persönliche Einschätzung der Patienten bezüglich des Sehvermögens ausgewertet. Die objektivierbaren Werte in Form der UDVA und CDVA sind in den Kapiteln 5.1.1.1 Visus Gruppe 1 und 5.1.2.1 Visus Gruppe 2 zu finden.

Die Verteilung der Antworten ist in beiden Gruppen ausgeglichen mit Tendenz zu starker und sehr starker Einschränkung des Sehvermögens (siehe Diagramm 12). In Gruppe 1 gaben 59% und in Gruppe 2 63% an, starke oder sehr starke Einschränkung des Sehens zu haben. In beiden Gruppen lag der Median präoperativ bei „starke Beeinträchtigung des Sehens“.

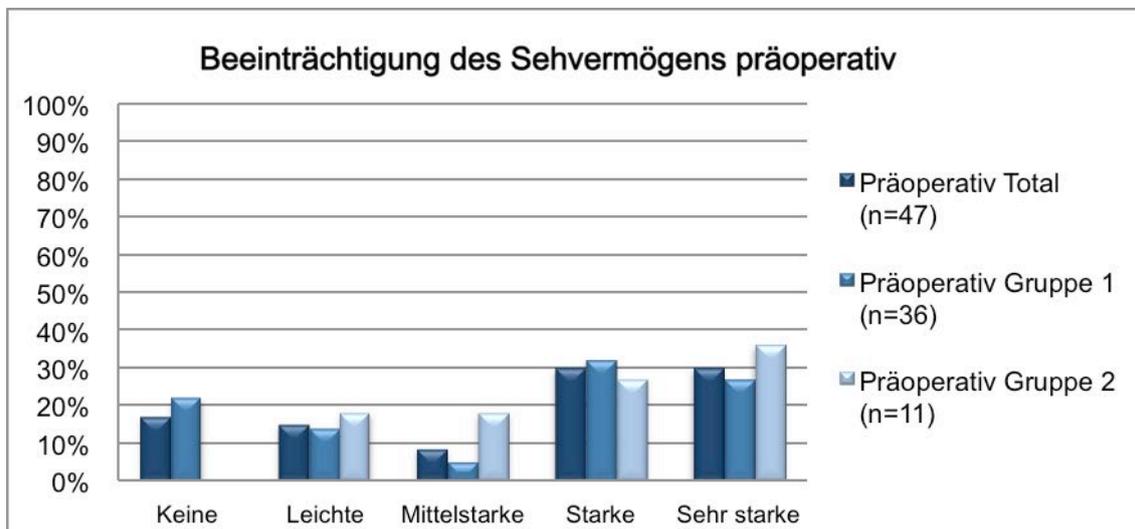


Diagramm 12: Präoperative Beeinträchtigung des Sehvermögens in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Postoperativ gab kein Patient eine starke oder sehr starke Einschränkung des Sehvermögens an. 75% aus Gruppe 1 und 55% aus Gruppe 2 hatten nach der PTK subjektiv keine Sehminderung. Die postoperativen Patientenangaben bezüglich der Einschränkung des Sehvermögens sind in Diagramm 13 detailliert dargestellt. Der Median lag in beiden Gruppen postoperativ bei „keine Beeinträchtigung des Sehens“.

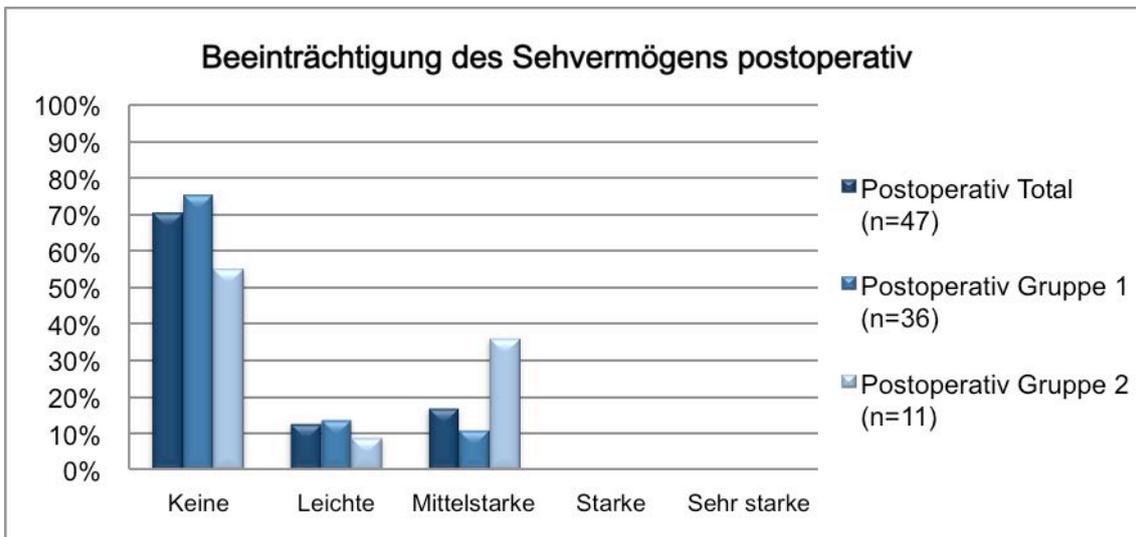


Diagramm 13: Postoperative Beeinträchtigung des Sehvermögens in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Der Tabelle 13 ist zu entnehmen, dass sich die beiden Gruppen weder prä- noch postoperativ statistisch signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,355$ und $p=0,130$).

Die Verbesserung des Sehvermögens durch die PTK war in beiden Gruppen statistisch signifikant (Gruppe 1: $p<0,001$; Gruppe 2: $p=0,004$).

Tabelle 13: Angaben des Fragebogens bzgl. „Beeinträchtigung des Sehvermögens“

Sehmin- derung	Gruppe 1					Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2				
	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median (±SD)	MW (±SD)	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)		Starke (4)	Sehr starke (5)	Median (±SD)	
Prä- PTK	22%	14%	5%	32%	27%	4 (2/5)	4,0 (±1,54)	0%	18%	18%	27%	36%	4 (3/5)	4,0 (±1,17)	0,355
Post- PTK	75%	14%	11%	0%	0%	1 (1/2)	1,0 (±0,68)	55%	9%	36%	0%	0%	1 (1/3)	1,0 (±0,98)	0,130

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.4 Sehvermögen bei Dunkelheit

In beiden Gruppen gab es eine gleichmäßige Verteilung der präoperativen Angaben in Bezug auf das skotopische Sehen (siehe Diagramm 14). Postoperativ hingegen wurde eine „sehr starke Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“ in beiden Gruppen nicht mehr angegeben und es zeigt sich ein deutlicher Trend zu „keine Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“ (siehe Diagramm 15).

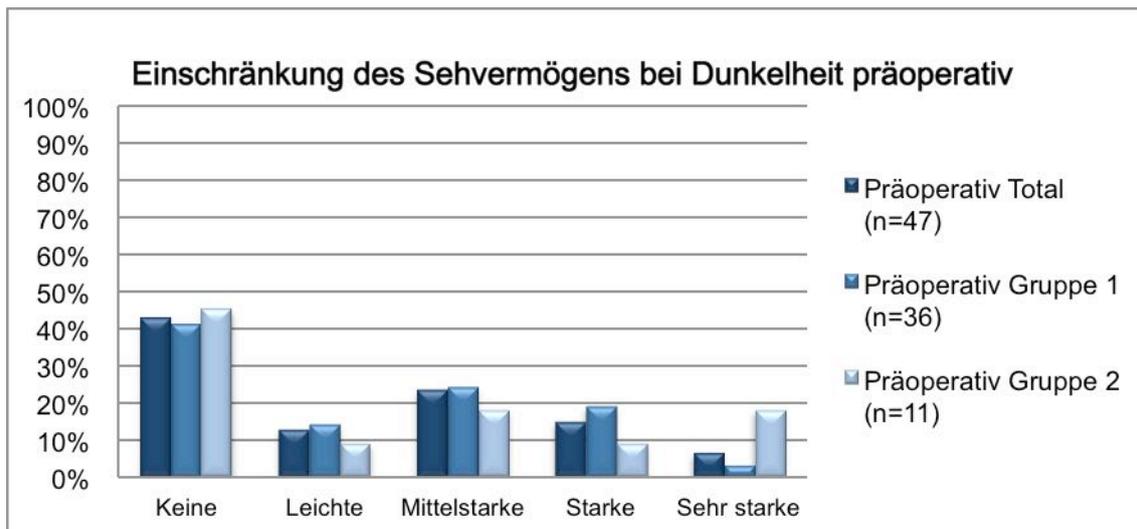


Diagramm 14: Präoperative Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

In der Gruppe 1 stieg die Angabe „keine Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“ von 41% auf 81% an. Ebenso verringerten sich die Angaben „starke oder sehr starke Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“ von 21% auf 3%.

In der Gruppe 2 fiel der subjektive Effekt durch die PTK geringer aus. Hier lag ebenso prä- wie auch postoperativ die Angabe „keine Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“ bei 45%. „Starke und sehr starke Einschränkung“ gaben prä- und postoperativ 27% an.

Präoperativ gab es statistisch zwischen den Gruppen 1 und 2 keinen signifikanten Unterschied ($p=0,877$), wohingegen postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag ($p=0,016$; siehe Tabelle 14).

Für den Bereich „Sehvermögen bei Dunkelheit“ kam es in Gruppe 1 zu einer

statistisch signifikanten Verbesserung durch die PTK ($p < 0,001$). In Gruppe 2 hingegen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativen Angaben ($p = 0,366$).

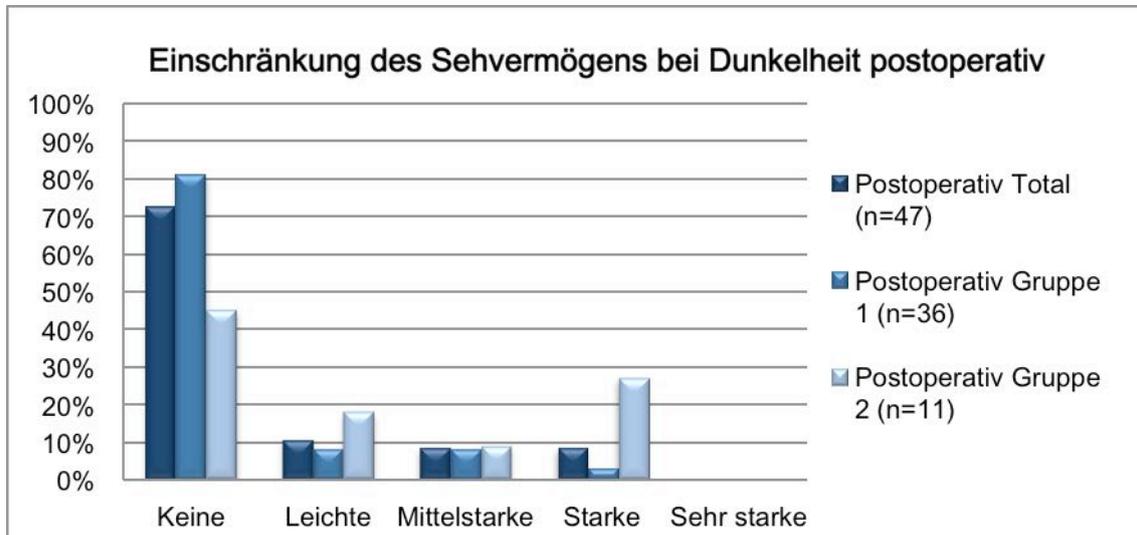


Diagramm 15: Postoperative Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Tabelle 14: Angaben des Fragebogens bzgl. „Einschränkung des Sehvermögens bei Dunkelheit“

Dunkelheit	Gruppe 1										Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2
	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median	MW (±SD)	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median	MW (±SD)		
Prä- PTK	41%	14%	24%	19%	3%	2 (1/3)	2,0 (±1,27)	45%	9%	18%	9%	18%	2 (1/4)	2,0 (±1,63)	0,877	
Post- PTK	81%	8%	8%	3%	0%	1 (1/1)	1,0 (±0,76)	45%	18%	9%	27%	0%	2 (1/4)	2,0 (±1,33)	0,016	

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.5 Fremdkörpergefühl

In beiden Behandlungsgruppen litten die meisten Patienten präoperativ unter sehr starkem Fremdkörpergefühl.

Präoperativ empfanden in Gruppe 1 (n=36) 60% und in Gruppe 2 (n=11) 63% starkes oder sehr starkes Fremdkörpergefühl. Jeweils 14% aller Patienten gaben kein, leichtes oder mittelstarkes Fremdkörpergefühl an (siehe Diagramm 16).

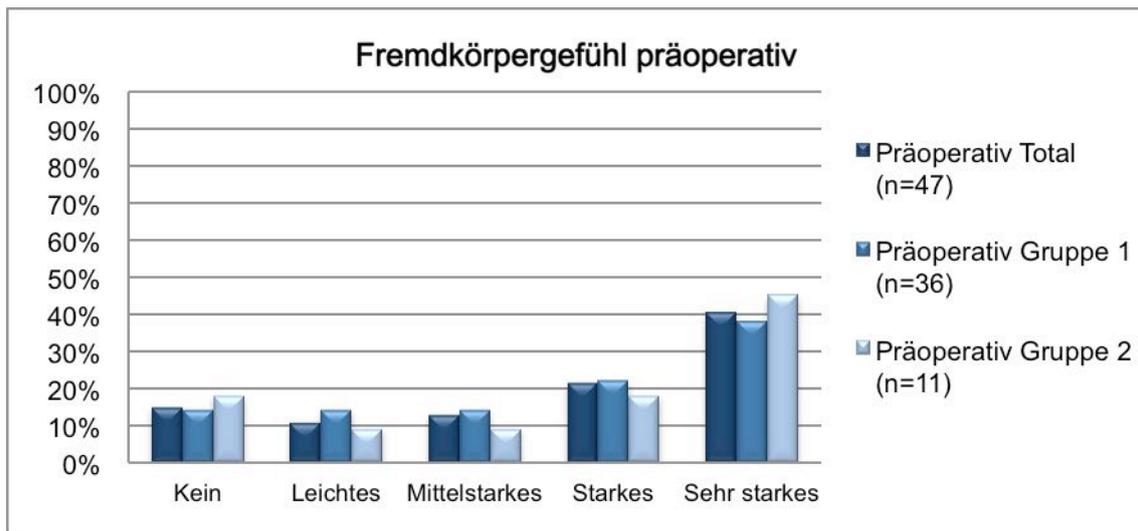


Diagramm 16: Präoperatives Fremdkörpergefühl in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Postoperativ trat bei 78% in Gruppe 1 und bei 73% in Gruppe 2 kein Fremdkörpergefühl mehr auf. Starkes oder sehr starkes Fremdkörpergefühl kam in beiden Gruppen nach der PTK nicht mehr vor. Die Angabenteilung des postoperativen Fremdkörpergefühls ist in Diagramm 17 dargestellt.

Der Median lag bei beiden Gruppen präoperativ bei „starkes Fremdkörpergefühl“ und postoperativ bei „kein Fremdkörpergefühl“.

Laut Tabelle 15 lag zwischen den Gruppen 1 und 2 weder prä- noch postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Fremdkörpergefühl vor ($p=0,808$ und $p=0,610$).

In beiden Gruppen konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Fremdkörpergefühls durch die PTK erreicht werden (Gruppe 1: $p<0,001$; Gruppe 2: $p=0,005$).

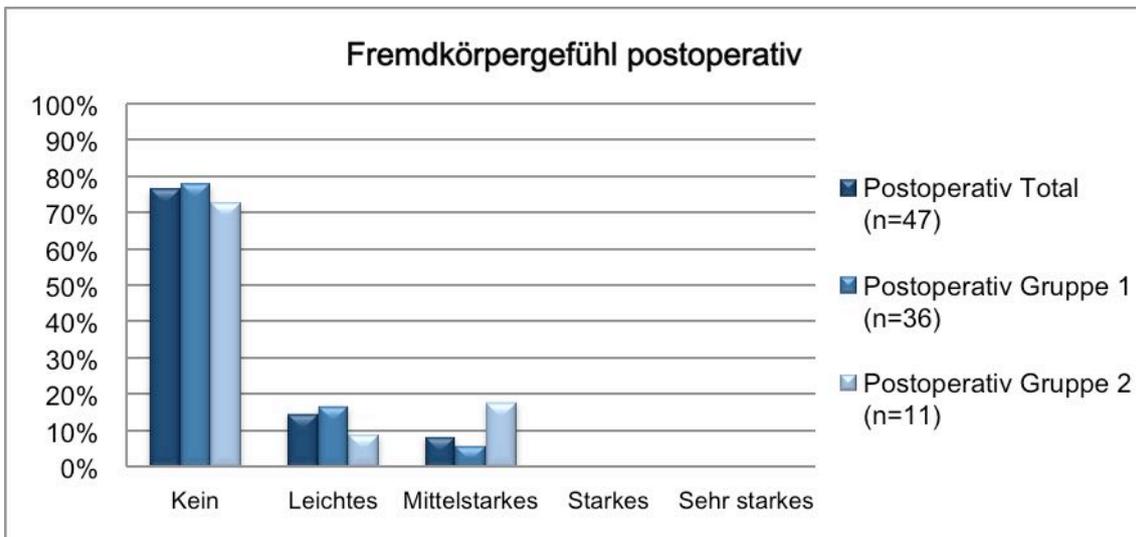


Diagramm 17: Postoperatives Fremdkörpergefühl in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Tabelle 15: Angaben des Fragebogens bzgl. „Fremdkörpergefühl“

FK-Gefühl	Gruppe 1					Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2				
	Kein (1)	Leichtes (2)	Mittleres (3)	Starkes (4)	Sehr starkes (5)	Median	MW (±SD)	Keine (1)	Leichtes (2)	Mittleres (3)		Starkes (4)	Sehr starkes (5)	Median	MW (±SD)
Prä- PTK	14%	14%	14%	22%	38%	4 (2/5)	4,0 (±1,46)	18%	9%	9%	18%	45%	4 (2/5)	4,0 (±1,63)	0,808
Post- PTK	78%	17%	6%	0%	0%	1 (1/1)	1,0 (±0,57)	73%	9%	18%	0%	0%	1 (1/2)	1,0 (±0,82)	0,610

FK= Fremdkörper, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr.=Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.6 Haze

Im Fragebogen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach „nebeligem Sehen“ gefragt.

Diagramm 18 zeigt die Verteilung der Antworten. Die meisten Patienten gaben an, vor der PTK kein nebeliges Sehen gehabt zu haben. 24% in Gruppe 1 (n=36) und 10% in Gruppe 2 (n= 10) vermerkten, vor der PTK unter starkem oder sehr starkem Haze gelitten zu haben. Der Median lag präoperativ in Gruppe 1 bei „kein Haze“, in Gruppe 2 bei „leichter Haze“.

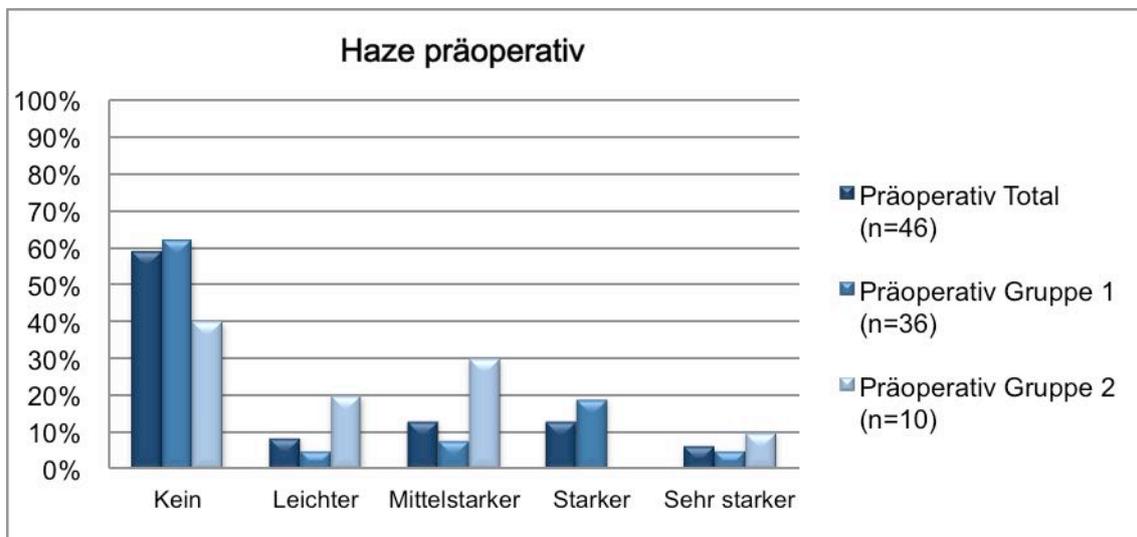


Diagramm 18: Präoperativer Haze in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Die in Diagramm 19 dargestellte Verteilung des postoperativen, subjektiv wahrgenommenen Haze zeigt eine Häufung der Angabe „kein Haze“. Wohingegen nach der PTK mit 15 µm Ablation (Gruppe 1) 92% der Patienten kein Haze beklagten, gaben in Gruppe 2 nach 20-25 µm Ablation 73% keinen Haze mehr an. In Gruppe 2 gaben noch fast ein Drittel (27%) der Patienten leichtes oder mittelstarkes nebeliges Sehen an. Bei beiden Gruppen lag der Median bei „kein Haze“.

Die Reduktion des nebeligen Sehens nach der PTK war in beiden Gruppen statistisch signifikant (Gruppe 1: $p < 0,001$, Gruppe 2: $p = 0,027$).

Wie in Tabelle 16 dargestellt, unterschieden sich die Gruppen weder prä- noch

postoperativ statistisch signifikant voneinander ($p=0,478$ und $p=0,091$).

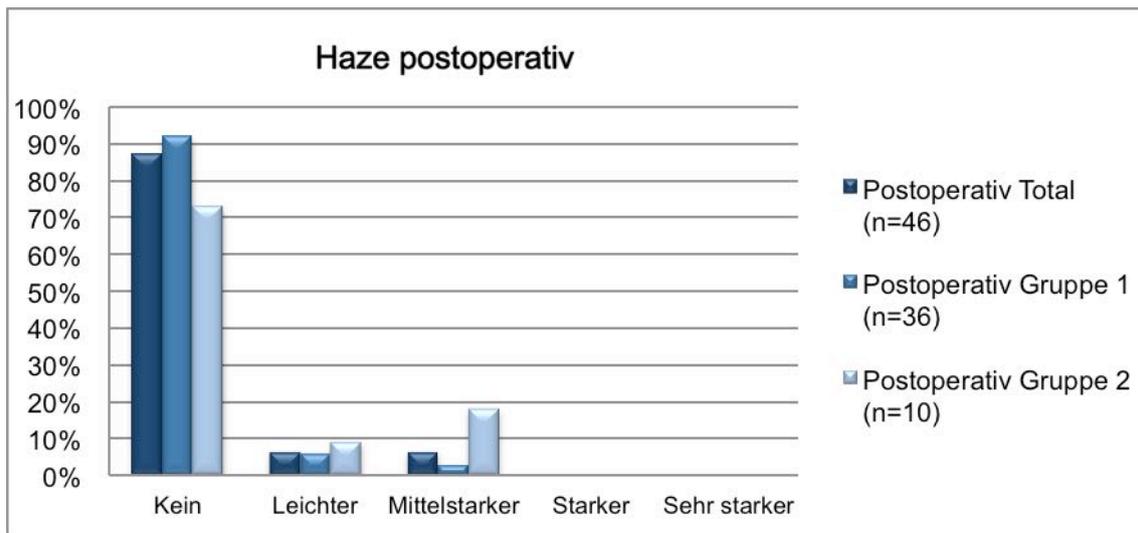


Diagramm 19: Postoperativer Haze in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Tabelle 16: Angaben des Fragebogens bzgl. „Haze“

Haze	Gruppe 1					Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2				
	Kein (1)	Leichter (2)	Mittlerer (3)	Starker (4)	Sehr starker (5)	Median	MW (±SD)	Keiner (1)	Leichter (2)	Mittlerer (3)		Starker (4)	Sehr starker (5)	Median	MW (±SD)
Prä- PTK	62%	5%	8%	19%	5%	1 (1/3)	1,0 (±1,41)	40%	20%	30%	0%	10%	2 (1/3)	2,0 (±1,32)	0,478
Post- PTK	92%	6%	3%	0%	0%	1 (1/1)	1,0 (±0,40)	73%	9%	18%	0%	0%	1 (1/2)	1,0 (±0,82)	0,091

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.7 Licht- und Blendempfindlichkeit

Bezogen auf alle Patienten aus Gruppe 1 und 2 (n=47) zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Antworten zur präoperativen Licht- und Blendempfindlichkeit (siehe Diagramm 20).

Der Median lag bei allen Patienten, in Gruppe 1 und Gruppe 2 präoperativ bei „mittelstarke Licht- und Blendempfindlichkeit“.

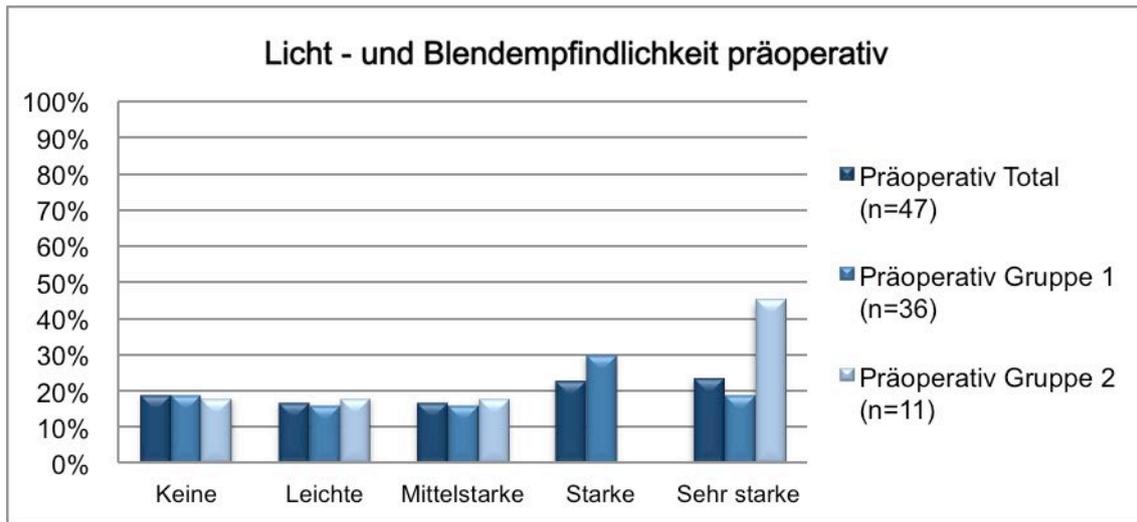


Diagramm 20: Präoperative Licht- und Blendempfindlichkeit in Gruppe 1, Gruppe 2 und allen Patienten

Im Vergleich dazu gaben postoperativ in Gruppe 1 67% und in Gruppe 2 55% keine Licht- und Blendempfindlichkeit an (siehe Diagramm 21). Der Median lag bei allen Patienten, in Gruppe 1 und Gruppe 2 postoperativ bei „keine Licht- und Blendempfindlichkeit“.

Sowohl prä- als auch postoperativ bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Licht- und Blendempfindlichkeit (siehe Tabelle 17).

Der Unterschied zwischen der prä- und der postoperativen Angabe war in Gruppe 1 statistisch signifikant ($p < 0,001$), in Gruppe 2 jedoch nicht ($p = 0,088$).

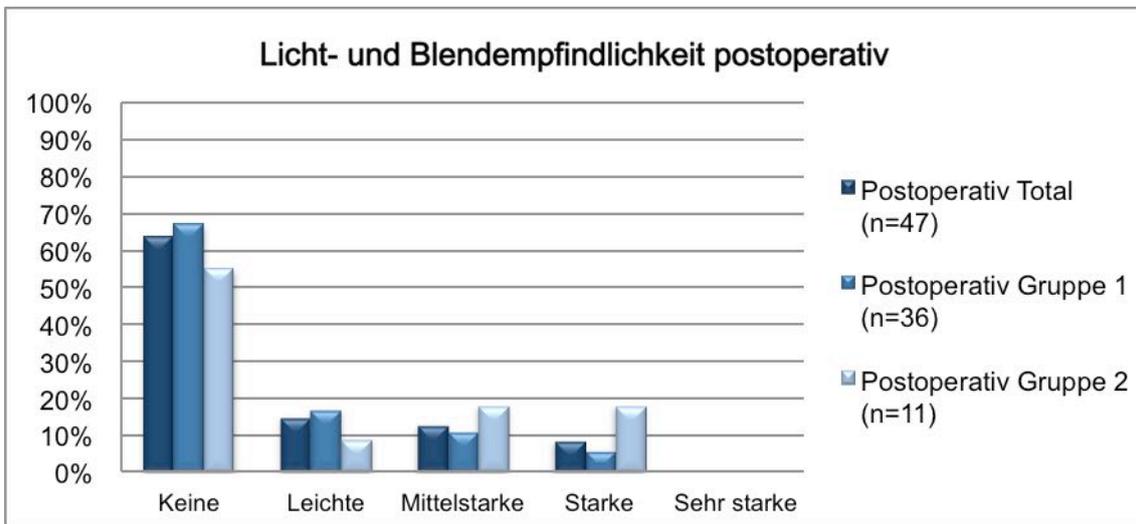


Diagramm 21: Postoperative Licht- und Blendempfindlichkeit in Gruppe 1, Gruppe 2 und allen Patienten

Tabelle 17: Angaben des Fragebogens bzgl. „Licht- und Blendempfindlichkeit“

Blendung	Gruppe 1					Gruppe 2					p Gr. 1 vs. Gr. 2				
	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)	Median (±SD)	MW (±SD)	Keine (1)	Leichte (2)	Mittlere (3)		Starke (4)	Sehr starke (5)	Median (±SD)	MW (±SD)
Prä- PTK	19%	16%	16%	30%	19%	3 (2/4)	3,0 (±1,42)	18%	18%	18%	0%	45%	3 (2/5)	3,0 (±1,69)	0,564
Post- PTK	67%	17%	11%	6%	0%	1 (1/2)	1,0 (±0,91)	55%	9%	18%	18%	0%	1 (1/3)	1,0 (±1,26)	0,305

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Gr. = Gruppe, $p < 0.05$ = statistisch signifikant.

5.3.8 Lebensqualität

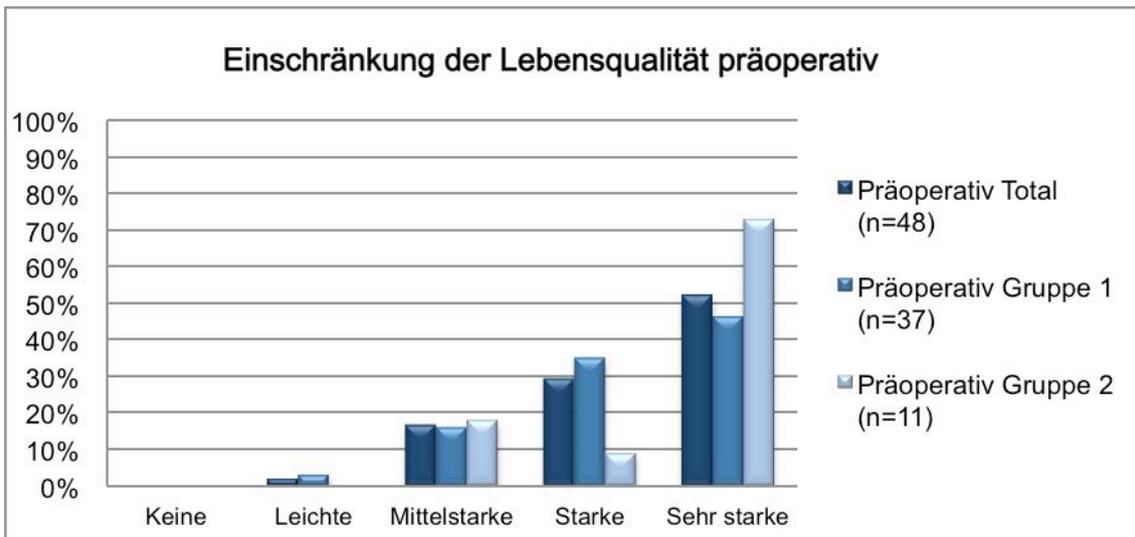


Diagramm 22: Präoperative Einschränkung der Lebensqualität durch RCE in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Präoperativ gaben 81% der Patienten in Gruppe 1 und 82% in Gruppe 2 an, durch die RCE an einer starken oder sehr starken Einschränkung der Lebensqualität zu leiden. Wie das Diagramm 22 verdeutlicht, war in beiden Gruppen die häufigste Antwort „sehr starke Einschränkung der Lebensqualität“ durch die RCE präoperativ. Die Angaben unterschieden sich zwischen den Gruppen präoperativ nicht statistisch signifikant ($p=0,215$) voneinander.

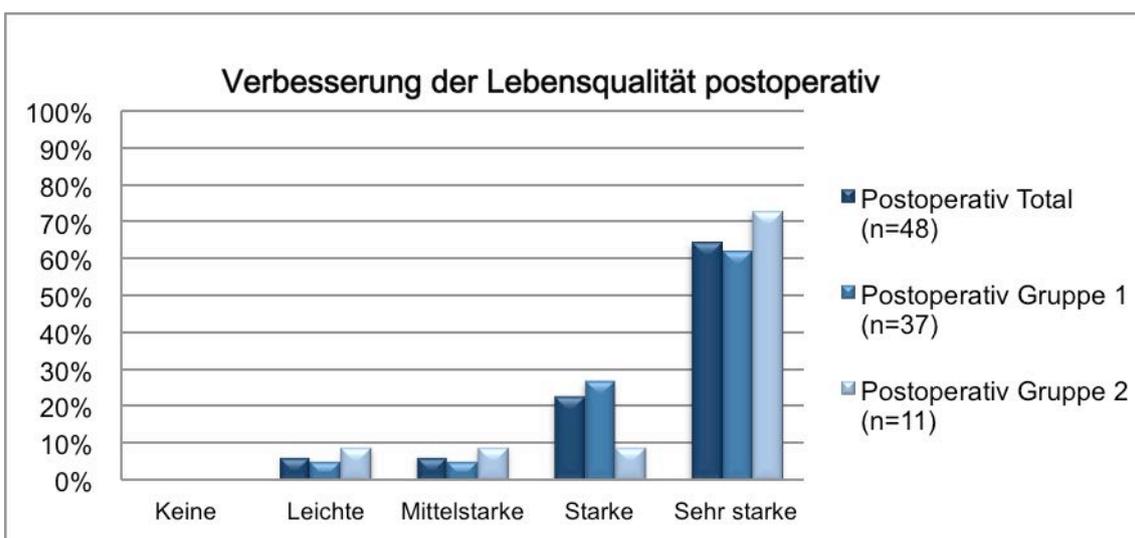


Diagramm 23: Postoperative Verbesserung der Lebensqualität durch PTK in Gruppe 1, Gruppe 2 und bei allen Patienten

Die oftmals starke oder sehr starke Lebenseinschränkung durch die PTK konnte durch die PTK deutlich gebessert werden. Durch die PTK empfanden 89% in Gruppe 1 und 82% in Gruppe 2 eine starke oder sehr starke Verbesserung der Lebensqualität (siehe Diagramm 23). Es gab unabhängig von der Behandlungsgruppe keinen Patienten, der keine Verbesserung der Lebensqualität durch die PTK angab.

Auch postoperativ lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p=0,696$).

5.4 Komplikationen und Rezidive

Postoperativ kam es bei drei von 48 Patienten (6,25%) zu einem Rezidiv, die alle in Gruppe 1 auftraten (8,1% Rezidivrate in Gruppe 1; 0% Rezidivrate in Gruppe 2). Die Rezidive traten alle innerhalb von 4 Monaten nach der PTK auf und zeigten sich als einmalige erneute Erosio corneae.

Bei einer Patientin kam es 2 Monate nach der PTK zu einem Rezidiv. Die Erosio heilte unter konservativer Therapie aus, die Patientin unterzog sich dennoch einen Monat später einer zweiten PTK. Bei einer telefonischen Kontrolle 4,5 Jahre nach der zweiten PTK gab die Patientin an, asymptomatisch zu sein und kein weiteres Rezidiv erlitten zu haben (100% Rezidivfreiheit nach Re-PTK mit subepitheliale Abtrag von 15 μ m).

Ein weiterer Rezidivfall trat innerhalb der ersten 4 Monate auf. Da der Patient nicht zur Behandlung im UKE vorstellig wurde, lagen hierüber keine genaueren Angaben vor. Anamnestisch sei die Erosio corneae unter konservativer Therapie abgeheilt und bis zur Abschlussuntersuchung nicht mehr aufgetreten.

Im dritten Fall trat als Komplikation postoperativ eine Erosio corneae mit Keratitis auf. Die Keratitis konnte erfolgreich konservativ behandelt werden und die Erosio corneae heilte folgenlos ab. Der subjektive bestkorrigierte Visus betrug bei der Abschlussuntersuchung 11 Monate nach der PTK 1,25 und es zeigte sich keine Hornhauttrübung mehr. Auch in diesem Fall traten anschließend keine weiteren Erosiones mehr auf.

Im Fragebogen gaben 6 Patienten (12,5%) an, ein erneutes Rezidiv erlitten zu haben.

5.5 Sicherheit

Mit einem Sicherheitsindex $>1,0$ gilt die PTK im Hinblick auf die Veränderung des bestkorrigierten Visus in beiden Behandlungsgruppen als sicher. Wie in Tabelle 18 zu sehen ist, besteht bezüglich der Sicherheit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 18: Vergleich des Sicherheitsindex beider Gruppen

	Gruppe 1		Gruppe 2		p*
	n	MW (\pm SD)	n	MW (\pm SD)	
Sicherheitsindex	23	1,44 (\pm 4,00)	8	1,95 (\pm 1,29)	0,285

*Testverfahren: Nicht- parametrischer Mann-Whitney Test. $p < 0.05 =$ statistisch signifikant.

6 Diskussion

In dieser Studie wurden 48 Patienten mit therapierefraktärer RCE unterschiedlicher Ätiologie, am häufigsten aufgrund von mechanischem Trauma, nach dem Hamburger Schema mit 15 µm oder 20-25 µm subepithelialer Excimer Laser-Ablation behandelt. Der Fragebogen zeigte in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzintensität und –frequenz, eine statistisch signifikante Verbesserung des Sehvermögens sowie eine statistisch signifikante Verringerung des Fremdkörpergefühls und des subjektiv wahrgenommenen Haze durch die PTK. In Gruppe 1 kam es zudem zu einer statistisch signifikanten Verbesserung in Bezug auf das subjektiv wahrgenommene Sehvermögen bei Dunkelheit und die Licht- und Blendempfindlichkeit. Es zeigte sich außerdem eine statistisch signifikante Besserung beider Gruppen bezüglich der UDVA und der CDVA. Im Gegensatz zu Gruppe 2 zeigte sich in Gruppe 1 außerdem eine statistisch signifikante Myopisierung und Verringerung der postoperativen Hornhautdicke. Zudem ergab sich in beiden Gruppen im Median eine Reduktion des Astigmatismus, wenn auch nicht statistisch signifikant. Die PTK gilt sowohl mit 15 µm als auch mit 20-25 µm Abtragtiefe als sicher in Bezug auf die postoperative Änderung des bestkorrigierten Visus. Es traten im Nachbeobachtungszeitraum von drei bis 72 Monaten drei Rezidive auf, in einem Fall mit Ausbildung einer Keratitis, die folgenlos abheilte. Bei einer Patientin wurde eine Re-PTK durchgeführt. Der Vergleich beider Gruppen ergab außer für das Sehvermögen bei Dunkelheit keinen statistisch signifikanten Unterschied.

6.1 Diskussion des Patientenkollektivs

In der durchgeführten Studie wiesen die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der PTK eine Altersspanne von 23 bis 70 Jahren auf. Im Durchschnitt betrug das Alter der Patienten 42 Jahren. Damit entspricht die Altersverteilung unseres Studienkollektivs den Angaben vieler anderer Studiengruppen. Beispielsweise reichte die Altersverteilung der Patienten bei Brown und Bron von 24 bis 73 Jahre, ebenfalls mit einem Mittelwert von 42 Jahren (41). In der Studie von Hope-Ross et al. betrug die Altersspanne 27 bis 77 Jahre und lag im

Mittel bei 45 Jahren (32). In der Studie von Riedy et al. wurden 104 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren eingeschlossen (30). Dies entspricht der bekannten Häufigkeitsverteilung der RCE mit einem Maximum im Alter von 30 bis 50 Jahren (42).

Bezüglich der Geschlechterverteilung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. In der Studie von Brown und Bron lag die Verteilung der eingeschlossenen Männer und Frauen bei 56% zu 44% (41). Dagegen wurden bei Hope-Ross überwiegend Frauen eingeschlossen (57%) (32). Die Studie von Eschstruth und Sekundo umfasste ein Studienkollektiv von 50 Patienten, darunter 29 Frauen und 21 Männer (84). In der Studie von Gießler und Duncker waren 80,5% der eingeschlossenen Patienten Frauen (40). Auch unser Studienkollektiv umfasste mehr weibliche (54,2%) als männliche (45,8%) Patienten.

Das Überwiegen weiblicher Patienten mit therapierefraktärer RCE könnte auf die hormonellen Schwankungen während der Menstruation, Schwangerschaft und in der Menopause zurückzuführen sein. Bekanntermaßen leiden postmenopausale Frauen hormonbedingt häufiger unter trockenen Augen (153) und Hormonschwankungen haben auf rezidivierende Hornhauterosionen einen aggravierenden Einfluss (32).

Diverse Studien untersuchten den Effekt der PTK bei RCE, jedoch häufig mit nur kleinen Fallzahlen von 15 bis 30 Probanden (39, 49, 125, 154). Es fehlt an großen, randomisierten Studien wie der von Seitz et al., die 116 Patienten nach PTK aufgrund von RCE untersuchten (149). Mit insgesamt 48 Probanden bietet die vorliegende Studie eine vergleichsweise große Fallzahl.

Da diese Studie auch dem Vergleich zwischen einer 15 µm und einer >15 µm Ablation dient, wurden die 48 Patienten entsprechend der Ablationsrate in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 bietet mit 37 Patienten eine größere Fallzahl als viele andere Studien (39, 49, 125, 154). In der Gruppe 2 befanden sich nach der Aufspaltung noch 11 Patienten. Da nicht bei jeder Fragestellung von allen 11 Patienten Angaben vorlagen, konnten teilweise nur geringe Patientenzahlen ausgewertet werden. In diesen Fällen zeigen die gewonnenen Ergebnisse eher einen Trend an und müssten durch Studien mit größeren Probandenzahlen verifiziert werden. Die Fallzahl ist allerdings ausreichend, um Unterschiede

zwischen den Gruppen statistisch aufzeigen zu können.

6.2 Diskussion der Ergebnisse der objektiven Messdaten

In dieser Studie kam es zu einer deutlichen Verbesserung der CDVA in beiden Gruppen. In beiden Gruppen konnte im Median eine postoperative CDVA von $>1,2$ erreicht werden. Statistisch gab es zwischen den Gruppen keinen Unterschied.

Die PTK regularisiert die präoperativ durch rezidivierende Erosionen häufig unebene Hornhautoberfläche, sodass die vordere Hornhautverkrümmung durch die PTK weitgehend verringert wird. Als Tendenz konnte in beiden Gruppen eine Abnahme des Astigmatismus festgestellt werden, wenngleich die Änderungen nicht statistisch signifikant waren. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich des Astigmatismus statistisch nicht signifikant voneinander. Aufgrund der geringen Fallzahl in Gruppe 2 sind die Ergebnisse nicht absolut zu sehen, sondern zeigen eher eine Tendenz an.

Im Gegensatz zu dieser Studie blieben in vielen anderen Studien der Visus und die Refraktion postoperativ unverändert. Tabelle 19 zeigt die Visus- und Refraktionsänderungen einiger Studien nach trans-, subepithelialen und aggressiven PTKs.

Wie die Tabelle 19 verdeutlicht, treten bei transepithelialer PTK keine Refraktionsänderungen auf, da sich das abladierte Epithel postoperativ vollständig regeneriert. Bei der subepithelialen PTK erneuert sich das entfernte Hornhautgewebe im Bereich der Bowman-Membran und des anterioren Stromas nicht, sodass durch den zentralen Hornhautabtrag die Hornhautbrechkraft abnimmt. Folglich kommt es zu einer postoperativen Hyperopisierung. Dabei ist neben der Tiefe der Ablation auch die Größe der Ablationsfläche für die Refraktionsänderung entscheidend. Wie die Studien von Seitz und Lohmann in Tabelle 19 zeigen, scheinen subepitheliale Ablationen von unter $10\ \mu\text{m}$ die Refraktion nur sehr wenig zu beeinflussen, womöglich da der entstandene Stromaabtrag durch Epithelhyperplasie aufgefüllt wird (103). Bei tieferreichender Laserbehandlung kommt es jedoch als häufige Nebenwirkung zum hyperopen Shift. Eschstruth und Sekundo wiesen bei einer subepithelialen Ablation von $12\text{-}20\ \mu\text{m}$ und einer effektiven Ablationszone von $6\text{-}7,5\ \text{mm}$ eine Hyperopisierung von $+0,74\ \text{dpt}$ nach (84).

Tabelle 19: Vergleich einiger Studien bezüglich postoperativer Visus- und Refraktionsänderung

	Autor der Studie	PTK: Ablation, Optische Zone	Fallzahl	Postoperative Änderung		
				Visus	Sphäre	Zylinders
Trans-epitheliale PTK	Kampik et al. (125) 2008	12-25 µm, k.A.	17	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
	Gießler und Duncker (40) 2001	10-30 µm, 6-9 mm	45	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
Sub-epitheliale PTK	Seitz et al. (149) 2002	<10 µm, k.A.	116	Visusanstieg	Keine Änderung	Keine Änderung
	Lohmann et al. (39) 1996	5-7 µm, k.A.	32	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
	Rashad et al. (155) 2001	6 µm, 7-9 mm	43	23,3%: Visusanstieg 76,7%: Keine Änderung	Hyperoper Shift +0,15 (±0,39) dpt	Keine Angabe
Aggressive PTK	Eschstruth und Sekundo (84) 2006	12-20 µm, 6-7,5 mm	50	38%: Visusanstieg 38%: keine Änderung 24%: Visusabfall	Hyperoper Shift +0,74dpt	Keine Angabe
	Diese Studie	15 µm, 7 mm	37	Signifikanter Visusanstieg	Myoper Shift	Keine signifikante Änderung
		20-25 µm, 7 mm	11	Signifikanter Visusanstieg	Keine signifikante Änderung	Keine signifikante Änderung

Obwohl die PTK in Eschstruth und Sekundos Studie unserer bezüglich der Behandlungsparameter sehr ähnlich ist, zeigte sich bei uns in Gruppe 1 ein myoper Shift. Von Myopisierung nach PTK ist in der Literatur selten zu lesen. Obwohl tendenziell jede Form der Refraktionsänderung nach PTK vorkommen kann, tritt der hyperope Shift am häufigsten auf (116). In Gruppe 2 war die Myopisierung (errechnet durch den Vergleich der Mittelwerte) anders als in Gruppe 1 nicht statistisch signifikant, es zeigte sich im Vergleich des prä- und postoperativen Medians sogar eine geringe Hyperopisierung. Dass es durch die PTK in Gruppe 2 zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Refraktion

kam, ist zum einen möglicherweise der geringen Fallzahl geschuldet, zum anderen könnte es durch das deutlich längere Kontrollintervall in der Gruppe 2 zu einer ausgeprägteren Epithelhyperplasie gekommen sein, die den Substanzverlust des Stromas zum Teil ausgeglichen hat. Dafür spräche auch die nur sehr geringe Reduktion der zentralen Hornhautdicke postoperativ (Median präoperativ 532 μ m und postoperativ 531 μ m) trotz tieferer Stromaabtragung als in Gruppe 1.

Im Gegensatz zu Gruppe 2 zeigte sich in der Hornhautpachymetrie in Gruppe 1 eine statistisch signifikante Verringerung der zentralen Hornhautdicke entsprechend der Ablationstiefe.

6.3 Diskussion der subjektiven Ergebnisse aus der Patientenbefragung

Neben den objektiven Messwerten ist auch die subjektive Einschätzung der Patienten relevant für die Beurteilung des Erfolges der PTK. Die subjektive Meinung der Patienten zu den Kriterien Schmerzintensität und -frequenz, Sehvermögen, Sehvermögen bei Dunkelheit, Fremdkörpergefühl, nebligem Sehen, Licht- und Blendempfindlichkeit, Lebensqualität und Rezidive im Vergleich prä- zu postoperativ wurde in Form eines Fragebogens erfasst.

In der intraindividuellen Analyse ergab sich in Gruppe 1 in allen Bereichen eine statistisch signifikante Verbesserung nach der PTK. In Gruppe 2 konnte mit Ausnahme der Bereiche „Licht- und Blendempfindlichkeit“ und „Sehen bei Dunkelheit“ ebenfalls für alle Bereiche eine statistisch signifikante Verbesserung nach PTK nachgewiesen werden. Dass bei einigen Patienten der Gruppe 2 nach der Operation noch Photophobien und Einschränkungen des Sehens bei Dunkelheit vorlagen, erklärt sich möglicherweise durch den höheren Hornhautabtrag. Dieser kann einen vorübergehenden Haze bedingen, der sich für den Patienten als Blendung und Halos darstellt.

Im interindividuellen Vergleich konnte einzig für „Sehvermögen bei Dunkelheit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. In allen anderen Bereichen unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander, sodass man davon ausgehen kann, dass die Patienten mit 15 μ m Ablation ihren Angaben nach ebenso zufrieden mit dem Ergebnis der PTK waren, wie die Patienten mit 20 oder 25 μ m Ablation.

Bei der Auswertung fiel eine Diskrepanz zwischen den Antworten der

Patientenbefragung und der klinischen Untersuchung bezüglich der Rezidive auf.

In der Patientenbefragung gaben 6 Patienten an, ein Rezidiv erlitten zu haben. Klinisch und anamnestisch konnten jedoch nur drei Rezidive nachgewiesen werden. Als Rezidiv wurde dabei ausschließlich das erneute Auftreten einer Erosion gewertet.

In den Patientengesprächen gaben jene drei Patienten, bei denen kein Erosio-Rezidiv bestätigt werden konnte, Fremdkörpergefühl und schmerzhaftes Stechen der Augen an. Dabei handelte es sich am ehesten um eine ausgeprägte Sicca-Symptomatik, die sehr wahrscheinlich von den betroffenen Patienten als erneute Erosion fehlgedeutet wurde. Aus diesem Grund wurden trotz der Angaben der Patientenbefragung nur drei Rezidive gewertet (6,25%), aber 6 Patienten (12,5%) waren demnach postoperativ noch symptomatisch.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten zeigen, dass bei tiefer Ablation neben der Bowman-Membran auch der subepitheliale Nervenplexus entfernt wird.

In diesem Fall müssen sich die subbasalen Nervenfasern von peripher oder von tiefer gelegenen stromalen Nervenfasern her regenerieren. Dies dauert deutlich länger als bei PTK mit geringer Ablationstiefe, da sich hier die Nervenfasern postoperativ direkt von dem subepithelialen Plexus aus erneut bilden können. Nach tiefer PTK konnte erst nach ca. 8 Monaten eine Wiederherstellung der subbasalen Nerven festgestellt werden (150). Da die Hornhautsensibilität für die adäquate Befeuchtung der Hornhaut essentiell ist, verwundert es nicht, dass viele Patienten postoperativ unter trockenen Augen und entsprechenden Beschwerden wie Visusschwankungen durch fehlenden Tränenfilm auf der Hornhaut, Stechen, Kratzen, Jucken, Fremdkörpergefühl und Schmerzen besonders beim Augenöffnen am Morgen, wenn das Lid an der Kornea „festklebt“, leiden. Tatsächlich zeigte sich bei einigen Patienten in der Nachuntersuchung eine gestippte Hornhaut als Zeichen der Trockenheit. Die Patienten wurden angehalten, auch Monate nach der PTK die Tränenersatzmittel regelmäßig nach festem Schema weiter zu tropfen und gegebenenfalls für die Nacht ein Augengel oder eine –salbe zu ergänzen.

In beiden Gruppen spiegeln die positiven Antworten des Fragebogens eine sehr

hohe Patientenzufriedenheit wider. Das zeigt sich insbesondere in der Beantwortung der Frage nach der Lebensqualität. Die Antworten ergaben, dass sich präoperativ jeder Patient in seiner Lebensqualität eingeschränkt fühlte. In beiden Gruppen gaben über 80% der Patienten präoperativ eine starke oder sehr starke Einschränkung der Lebensqualität durch das RCES an. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, wie sehr die Patienten unter den rezidivierenden Erosionen leiden. Viele Patienten beklagten nicht nur die plötzlich auftretenden starken Schmerzen und die Sehinderung im akuten Intervall, sondern berichteten auch von der ständigen Sorge vor einer erneuten Erosion im rezidivfreien Intervall und fühlten sich dadurch im Alltag gravierend eingeschränkt. Die psychische und physische Belastung wird durch die häufigen Rückschläge trotz intensiver Therapie noch verstärkt.

Nach der PTK nach dem Hamburger Schema gaben über 80% der Patienten aus beiden Gruppen eine starke oder sehr starke Verbesserung der Lebensqualität durch die PTK an. Vergleichbare Studien, in denen die Lebensqualität der Patienten nach PTK aufgrund von RCE ermittelt wurde, fehlen meines Wissens bislang. Patientenbefragungen anderer Studien zielen auf die postoperativen Symptome und die Zufriedenheit ab.

In der Studie von Seitz et al. gaben 56% der Patienten an, mit dem Operationserfolg sehr zufrieden zu sein, 40% waren zufrieden und weitere 4% waren nicht zufrieden (149).

Cavanaugh et al. befragten 21 Patienten mit RCES aufgrund von EBMD, wie zufrieden sie nach der subepithelialen PTK waren (Angaben 0-5, 5= sehr zufrieden). Die Antwort lag im Mittel bei 4,14 (4= zufrieden) (156).

In der Studie von Rashad et al. gaben 72,1% der befragten Patienten nach subepithelialer PTK an, asymptomatisch zu sein. 18,6% hatten noch leichte Symptome wie Irritationen und Photophobie. Die restlichen 9,3% erlitten ein Rezidiv (155).

Bei Hersh et al. gaben 75% der Patienten eine Verbesserung der Symptome durch die PTK an. In ihrer Studie mit 28 Augen wurden allerdings Patienten mit unterschiedlichen oberflächlichen Hornhautrekrankungen behandelt, darunter nur 5 Patienten mit RCE. Von diesen 5 Patienten gaben 4 Patienten eine Verbesserung durch die PTK an (157).

Teja et al. stellten 2014 auf dem ASCR (American Society of Cataract and

Refractive Surgery)/ ASOA (American Society of Ophthalmic Administrators) Symposium & Congress ihre Studie mit 72 Patienten mit EBMD vor, die aufgrund von rezidivierenden Erosionen oder aufgrund von Sehinderung mit PTK behandelt wurden. Mithilfe eines Fragebogens eruierten sie die subjektiven Symptome prä- und postoperativ. Präoperativ gaben 36% verschwommenes Sehen, 28% Schmerzen und 36% Schmerzen und verschwommenes Sehen an. In 89% war die PTK erfolgreich, bei 11% war eine erneute PTK notwendig. Zudem wiesen sie eine signifikant bessere Erfolgsrate von 16 µm Ablation gegenüber 12 µm Ablation nach (158).

6.4 Diskussion der Komplikationen und Rezidive

Die PTK selbst ist bei allen Patienten komplikationslos verlaufen.

Postoperativ kam es an drei Augen von drei Patienten zu einer erneuten Erosio corneae. Wie bei Öhman und Fagerholm traten die Rezidive innerhalb der ersten vier Monate nach der Laserbehandlung auf (159). Alle Rezidive traten in Gruppe 1 nach 15 µm Ablation auf. Dies erklärt sich zum Teil durch die größere Fallzahl in Gruppe 1. Eine postoperative Infektion als Komplikation kann zudem nach jeder Form der Hornhautablation auftreten und steht nicht mit der Ablationstiefe in Relation. Somit lässt dieses Ergebnis nicht den Rückschluss zu, dass eine Ablation mit 15 µm gegenüber tieferreichenden Ablationen komplikationsbehafteter sei.

In einem Fall trat als Komplikation eine Keratitis mit begleitender Erosio auf, die unter konservativer Therapie folgenlos ausheilte. Im weiteren Verlauf traten keine erneuten Erosionen auf und es blieben keine Hornhauttrübung oder Visusminderung zurück.

Sterile Keratitiden treten selten nach Lasereingriffen auf und gehen mit einer guten Visusprognose einher. Die Ätiologie der sterilen Keratitis ist noch weitgehend unbekannt (160-162). Die infektiöse Keratitis hingegen ist eine gefürchtete Komplikation insbesondere im ersten Monat nach Lasereingriffen (163). Als Ursache kommen Blepharitiden und mangelnde Kontaktlinsenhygiene ebenso in Betracht wie die Reaktivierung einer Herpeskeratitis (105, 164). Da sich die Behandlung danach richtet, ob es sich um eine sterile oder infektiöse Keratitis handelt, ist ein rasches Ergebnis der

mikrobiologischen Untersuchung und ein zügiger Beginn der entsprechenden Therapie für den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung.

Von 48 Studienteilnehmern benötigte nur eine Patientin eine Re-PTK. Auch nach über 4 Jahren nach der subepithelialen Re-PTK mit 15µm Ablation war diese Patientin asymptomatisch und hat keine weiteren Rezidive erlitten.

Auch Maini und Loughnan zeigten anhand von 8 Patienten, die nach der ersten PTK unter persistierender RCE litten, eine 100%ige Rezidiv- und eine 75%ige Symptombefreiheit nach Re-PTK (165). Auch andere Studien mit sehr kleinen Fallzahlen bestätigen die hohe Erfolgsaussicht nach Re-PTK (149, 155).

6.5 Diskussion der verschiedenen PTK-Techniken

Zur Behandlung der RCE stehen diverse Therapieoptionen zur Verfügung. Nach Versagen der konservativen Therapie mit Augensalben, autologen Serumaugentropfen oder therapeutischen Kontaktlinsen kommen die operativen Therapieoptionen zum Einsatz. Die Hornhautstichelung zeigt zwar eine zufriedenstellende Rezidivfreiheit, ist jedoch mit dem Risiko der Hornhautperforation und Narbenbildung behaftet (86, 89). Aus diesem Grund wird sie ebenso wie die Nd:YAG- Laser Mikropunktur nicht standardmäßig eingesetzt. Die Epithelabrasio, meist in Form einer Alkoholabrasio, ist häufig die erste invasive Behandlungsform nach Versagen der konservativen Therapie, da sie kostengünstig und einfach durchzuführen ist. Dass eine alleinige Epithelabrasio leider oft unzureichend ist, bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv. 54,2% der Patienten unserer Studie erlitten nach vorangegangener Abrasio corneae erneute Hornhauterosionen, sodass sie sich anschließend der PTK unterzogen. Dennoch halten Chan et al. eine Alkoholabrasio für eine vielversprechende Alternative zur subepithelialen PTK mit 9 µm Ablation, wobei in ihrer Studie drei von 17 Patienten nach vorangegangener Alkoholabrasio mittels PTK therapiert werden mussten und zwei von 16 Patienten nach erstmaliger PTK eine Re-PTK benötigten (102). Das RCES war in dieser Studie Großteils traumatisch bedingt. Kampik et al. verglichen intraepitheliale PTK und Alkoholabrasio bei traumatisch bedingter RCE und fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsformen, raten jedoch bei einer RCE aufgrund einer

Basalmembrandystrophie zu einer subepithelialen PTK (125).

Die PTK mit dem Excimer Laser ist eine effiziente und vergleichsweise risikoarme Behandlung der therapierefraktären RCE. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit der PTK bei RCE, doch trotz der langjährigen Erfahrung hat sich bis heute keine leitliniengerechte „Standard-PTK“ durchgesetzt. Wie in Tabelle 20 dargestellt, kommen unterschiedliche Behandlungsmethoden mit variierendem Erfolg zum Einsatz.

Tabelle 20: Vergleich trans-, subepithelialer und aggressiver PTK

	Studie	Ätiologie der RCE	Fallzahl	Ablation in μm	Follow-up Mittelwert ($\pm\text{SD}$)	Rezidivrate	
Trans-epitheliale PTK	Holzer et al. (154) 2005	k.A.	25	18,82 \pm 2,56	15,5 Monate	20%	
	Gießler & Duncker (40) 2001	Trauma	45	10-30	7 Monate	9% (18% symptomatisch)	
	Kampik et al. (125) 2008	Trauma, Dystrophie, idiopathisch	17	12-25	5,8 Jahre	24%	
Sub-epitheliale PTK	Cavanaugh et al. (156) 1999	Dystrophie	36	k.A.	12 Monate	13,8%	
	Seitz et al. (149) 2002	Trauma, Dystrophie	116	<10	2,2 \pm 1,6 Jahre	7,8%	
	Pogorelov et al. (49) 2006	Dystrophie	15	10	4,8 \pm 3 Jahre	0% (13,3% asymptomatisches Rezidiv der Dystrophie)	
	Lohmann et al. (39) 1996	Trauma, Dystrophie	32	5-7	13 Monate	6,25%	
Aggressive PTK	Eschstruth & Sekundo (84) 2006	k.A.	50	12-20	41,8 Monate	6%	
	Unsere Studie	Trauma, Dystrophie, idiopathisch	37	15	12 \pm 12 Monate	8,1%	6,25%
			11	20-25	25 \pm 20 Monate	0%	

Aus Tabelle 20 geht die geringere Erfolgsrate der transepithelialen PTK verglichen zu anderen PTK-Formen hervor.

In der Studie von Gießler und Duncker (40) kam es nach drei bis 22 Monaten (im Mittel nach 7 Monaten) bei 9% der Patienten zu einem Erosio-Rezidiv und 18% der Patienten waren weiterhin symptomatisch.

Kampik et al. (125) berichteten von einer Rezidivrate von 12% nach einem Jahr, 18% nach zwei Jahren und 24% nach drei Jahren nach transepithelialer PTK mit 12-25 μm .

In der Studie von Holzer et al. (154) lag die Rezidivrate 6-20 Monate nach transepithelialer PTK mit 18,82 ($\pm 2,56$) μm Ablation und anschließender Serum-Applikation bei 20%. Eine anschließende Serum-Applikation nach transepithelialer PTK scheint demnach keinen Vorteil zu erbringen.

Anders als bei der transepithelialen PTK wird bei der subepithelialen PTK nach vorheriger Epithelentfernung die Basalmembran mit dem Excimer Laser abgetragen. Bedenkt man die Histopathologie der RCE, so erscheint eine therapeutische Entfernung der erkrankten Basalmembran für den dauerhaften Therapieerfolg sinnvoll. Die geringere Rezidivquote im Vergleich zur transepithelialen PTK untermauert diese Idee (siehe Tabelle 20) (5).

Bei RCE wird meist eine subepitheliale PTK mit weniger als 10 μm Ablation angewandt. Pogorelov et al. (49) wiesen in ihrer Langzeitstudie an 15 Patienten mit MDFP-Dystrophie nach 10 μm Ablation auch nach maximal 9,3 Jahren ($4,8 \pm 3,0$ Jahre) keine erneute Erosion nach. Zwar zeigten sich nach drei und 6 Jahren bei 13,3% der Patienten mitperiphere Rezidive der MDFP-Dystrophie, Symptome traten jedoch keine auf. Das Ergebnis nach nur 10 μm Ablation ist sehr gut, die Fallzahl ist mit 15 Probanden allerdings sehr klein. Zudem ist die große Gruppe der Patienten mit traumatisch bedingter RCE nicht in die Studie eingeschlossen worden.

Auch Lohmann et al. (39) beschrieben nach subepithelialer PTK mit 5-7 μm Ablation eine geringe Rezidivrate von 6,25%. In dieser Studie wurden 21 Augen im rezidivfreien Intervall und 11 Augen im akuten Stadium behandelt. Es zeigte sich keine Refraktionsänderung.

Seitz et al. (149) wiesen nach PTK eine Rezidivrate von 7,8% nach 2-24 Monaten bei einer Ablation von weniger als 10 μm auf. Die kumulative 3,-4,-5-

Jahresrezidivrate betrug 13,6%. Durch die geringe Ablation kam es kaum zu Refraktionsänderungen.

Öhman und Fagerholm (152) und Hutz et al. (166) verglichen sub- und intraepitheliale PTK bei rezidivierender Erosio miteinander und konnten keinen Unterschied bezüglich der Rezidivrate feststellen. Allerdings war in beiden Studien die Rezidivrate mit $\geq 20\%$ angegeben, was im Vergleich zu anderen subepithelialen PTKs sehr hoch erscheint.

Wie die vorliegende Studie bestätigt, ist die „aggressive“ PTK eine sehr erfolgversprechende Form der PTK bei RCE. Wie eingehend erwähnt, zeichnet die „aggressive“ PTK sich durch einen subepithelialen Hornhautabtrag von ≥ 12 μm aus, sodass durch die PTK die gesamte Bowman-Membran entfernt wird.

Eschstruth und Sekundo (84) zeigten in einer Studie mit 50 Patienten nach subepithelialer PTK mit 12-20 μm Ablation ein sehr gutes Ergebnis mit 6%-iger Rezidivrate bei einem Follow-up Zeitraum von 41,8 ($\pm 19,72$) Monaten (siehe Tabelle 20). Als Nebenwirkungen beobachteten sie einen minimalen transitorischen Haze und einen hyperopen Shift.

Lagali et al. (150) bestätigten, dass bei Erkrankungen, bei denen die Bowman-Membran mitbetroffen ist, eine komplette Entfernung der Bowman-Membran (8-12 μm Dicke) zur Heilung der RCE nötig sei. Bei RCE anderer, z.B. traumatischer, Genese sei eine Ablation von Teilen der Bowman-Membran dagegen ausreichend.

Sie behandelten 7 Patienten mit MDFP-Dystrophie mit 15 μm Ablation (komplette Entfernung der Bowman-Membran) und 6 Patienten mit RCE anderer Ursache mit 7 μm Ablation. Bei der Abschlussuntersuchung 6-10 Monate postoperativ waren alle Patienten frei von Rezidiven und asymptomatisch. Drei Patienten entwickelten nach 15 μm Ablation und ein Patient nach 7 μm Ablation einen persistierenden, nicht-visuslimitierenden Haze.

Auch andere Autoren beschrieben, dass RCE traumatischer Genese eine geringere Rezidivrate nach subepithelialer PTK mit ≤ 10 μm Ablationstiefe aufweist als RCE dystrophischer oder idiopathischer Genese (149). Damit bestätigten sie die Vermutung von Lagali et al., dass eine partielle Entfernung

der Bowman-Membran zur Behandlung der traumatischen RCE ausreicht, wohingegen eine komplette Entfernung für eine erfolgreiche Behandlung dystrophisch bedingter RCE notwendig ist. Da die MDPF-Dystrophie spaltlampenmikroskopisch nicht bei jedem Patienten festgestellt werden kann, rieten Lagali et al. zu einer konfokalen Mikroskopie als Screening-Methode vor jeder PTK, um die Ablationstiefe der zugrundeliegenden Hornhauterkrankung entsprechend anzupassen (150).

Die Autoren berichteten außerdem in ihrem Paper „The Role of Bowman’s Layer in Corneal Regeneration after Phototherapeutic Keratectomy“ von einer nicht veröffentlichten Studie mit 10 Patienten mit RCE, die mit durchschnittlich 16 µm Photoablation behandelt wurden und auch nach einer mittleren Follow-up Zeit von 25 Monaten kein Rezidiv erlitten haben.

Die komplette Entfernung der Bowman-Membran mit dem Excimer Laser scheint daher vielversprechend in der Behandlung der RCE zu sein.

Vergleicht man das Hamburger Schema mit den bereits erwähnten Studien, so weist unsere Studie mit 6,25% eine sehr geringe Rezidivrate auf. Ein direkter Vergleich der Studien ist allerdings aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen erschwert.

Erstens sind die zugrundeliegenden Ursachen der RCE sehr vielfältig und lassen sich unterschiedlich gut durch die PTK therapieren. So wird z.B. von mehreren Autoren eine bessere Erfolgsrate der PTK bei traumatisch bedingter RCE als bei dystrophisch bedingter RCE festgestellt (149, 167). Einige Studien beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit EBMD (49, 156), andere berücksichtigen die Ätiologie der RCE gar nicht (84, 154). In der Studie von Lagali et al. wurden die verschiedenen Ursachen der RCE mit unterschiedlichen Behandlungsparametern behandelt (150).

Zweitens variieren die Behandlungsparameter von Studie zu Studie deutlich (siehe Tabelle 20) und sogar innerhalb mancher Studien werden verschiedene Techniken angewendet. So werden beispielsweise innerhalb einer Studie unterschiedliche optische Zonen verwendet (40, 155), oder unterschiedliche Ablationstiefen (84) oder es wird teils im akuten, teils im rezidivfreien Intervall behandelt (39). Auch die Nachbehandlung ist nicht einheitlich und wird häufig nicht erwähnt.

Und drittens wird Rezidivfreiheit in vielen Studien unterschiedlich definiert, ohne dass eine Definition genannt wird. Die Rate der Symptomfreiheit wird zudem nur selten angegeben, obwohl sie neben der Rezidivfreiheit ein wichtiges Kriterium für die Patientenzufriedenheit und damit für den Erfolg der PTK ist. Alle diese Faktoren führen dazu, dass ein Vergleich der Studien untereinander nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Diese Studie ähnelt bezüglich der Behandlungsparameter am ehesten der Studie von Eschstruth und Sekundo, die mit 12-20 μm eine ähnlich tiefe PTK an 50 Augen mit RCE im rezidivfreien Intervall durchführten (84). In ihrer Studie kam als wichtiger Bestandteil der Nachbehandlung neben der Langzeitgabe von Tränenersatzmitteln ebenfalls die Gabe kortisonhaltiger Augentropfen vor. Mit einer Rezidivrate von 6,25% bestätigt unsere Studie das gute Ergebnis von Eschstruth und Sekundo, bei denen 6% ein Rezidiv erlitten. Da auch Lagali et al. Patienten mit RCE sehr erfolgreich mit tiefem Hornhautabtrag behandelten (150), scheint die aggressive Form der PTK eine sehr vielversprechende Behandlungsoption bei RCE zu sein.

Unsere Studie konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 15 μm Ablation und 20-25 μm Ablation aufzeigen. Demnach scheinen Ablationstiefen zwischen 15 und 25 μm gleich effektiv in der Behandlung der RCE zu sein.

Die Bowman-Membran ist interindividuell unterschiedlich dick. Zwar entfernt man mit großer Wahrscheinlichkeit mit 15 μm subepithelialer Ablation die gesamte Bowman-Membran, es ist aber ebenso denkbar, dass bei einigen Patienten eine höhere Ablationstiefe nötig wäre oder analog eine geringere Ablationstiefe bei dünnerer Bowman-Membran ausreichen würde, um die gesamte Bowman-Membran zu entfernen (150). Der Rat von Lagali et al. präoperativ eine konfokale Mikroskopie vorzunehmen, bietet neben der Ermittlung der Ätiologie der RCE auch die Möglichkeit, die Dicke der Bowman-Membran auszumessen und die Ablationstiefe entsprechend anzupassen (150). Möchte man auf konfokale Mikroskopie verzichten, bietet eine Ablationstiefe von 15 μm einen guten Kompromiss. Bedenkt man, dass mit steigender Ablationstiefe die Nebenwirkungen wie Refraktionsänderungen,

Haze und biomechanische Instabilität der Hornhaut zunehmen, so erscheint es sinnvoll, die geringstmögliche, noch effektive Ablationstiefe zu eruieren.

Angesichts der ebenfalls sehr guten Ergebnisse nach 10 µm Ablation in der Studie von Pogorelov et al. (49) sollte in Zukunft geprüft werden, ob eine Ablationstiefe von 15 µm zur Behandlung der RCE notwendig ist oder ob eine geringere Ablationstiefe möglicherweise auch ausreichend ist.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass das Hamburger Schema mit manueller Alkoholabrasio und ≥ 15 µm subepithelialer Ablation sowie standardisierter Nachbehandlung eine sichere und effektive Behandlung der RCE darstellt. Es zeigte sich postoperativ neben geringer Rezidivrate eine Verbesserung des Visus, eine deutliche Minderung der Symptome sowie eine sehr hohe Patientenzufriedenheit. Es zeigte sich zudem eine Überlegenheit der aggressiven PTK gegenüber der transepithelialen und subepithelialen PTK mit geringerer Ablationstiefe.

7 Zusammenfassung

Bei rezidivierender Erosio corneae (RCE) kommt es durch Trauma, Basalmembrandystrophie oder idiopathisch zu wiederholtem Ablösen des Epithels. Die Erosionen gehen u.a. mit starken Schmerzen und Sehinderung einher und können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. In den meisten Fällen kann durch konservative Therapie eine Heilung erreicht werden. Kommt es dennoch zu Rezidiven, finden chirurgische Maßnahmen mit variierendem Erfolg Anwendung. Als effektive Methode kommt die phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit unterschiedlichen Techniken zum Einsatz.

In unserer retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die subepitheliale PTK nach dem Hamburger Schema mit $\geq 15 \mu\text{m}$ Ablation, 7,0 mm optischer Zone und standardisierter Nachbehandlung auf Effektivität, Sicherheit, Rezidivrate und Patientenzufriedenheit überprüft. Hierfür wurden 48 Patienten prä- und postoperativ untersucht und deren subjektive Meinung in Form eines Fragebogens erfasst. Zudem erfolgte ein Vergleich der PTK mit $15 \mu\text{m}$ gegenüber 20-25 μm Ablation.

In beiden Behandlungsgruppen verbesserten sich durch die PTK die Bereiche Visus (UDVA und CDVA), Schmerzen, Schmerzfrequenz, subjektives Sehvermögen, Fremdkörpergefühl, nebeliges Sehen und Lebensqualität statistisch signifikant. Bezogen auf diese Kriterien unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander. In Gruppe 1 kam es zudem zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Sehens bei Dunkelheit und der Blendempfindlichkeit, zu einer Reduktion der Hornhautdicke und zu einem myopen Shift. Die Rezidivrate war mit 6,25% gering. Alle Rezidive manifestierten sich innerhalb der ersten 4 Monate nach PTK. Bei einer Patientin wurde eine Re-PTK durchgeführt, die zur langfristigen Rezidiv- und Symptomfreiheit führte. Bei einem anderen Patienten trat eine postoperative Keratitis auf, die unter konservativer Therapie folgenlos ausheilte.

Das Hamburger Schema erwies sich als gute, effektive und sichere Methode zur Behandlung der RCE und zeichnet sich neben geringer Rezidivrate durch eine hohe Patientenzufriedenheit aus. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils bei gleicher Effektivität erwies sich eine PTK mit $15 \mu\text{m}$ gegenüber 20-25 μm als vorteilhaft.

8 Abkürzungsverzeichnis

UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
PRK	Photorefraktive Keratektomie
RCE	Rezidivierende Erosio corneae
RCES	Recurrent corneal erosion syndrome
MDFP-Dystrophie	Map-Dot-Fingerprint Dystrophie
EBMD	Epitheliale Basalmembrandystrophie
MMC	Mitomycin C
UDVA	Uncorrected Distance Vision Acuity
CDVA	Corrected Distance Vision Acuity
BCVA	Best Corrected Vision Acuity
OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
OS	Oculus sinister (linkes Auge)
IOD	Intraokularer Druck
ArF	Argon-Fluorid
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
µs	Mikrosekunden
dpt	Dioptrie
AT	Augentropfen
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
n	Probandenzahl
p	Signifikanzniveau
Min	Minimum
Max	Maximum
Q25/Q75	25./75. Quantil
W	Weiblich
M	Männlich
Na ⁺	Natrium
K ⁺	Kalium

9 Literaturverzeichnis

1. Kanski JJ, Bowling, B. *Klinische Ophthalmologie*. Elsevier Urban&Fischer, München; 2012.
2. Knupp C, Pinali C, Lewis PN, Parfitt GJ, Young RD, Meek KM, and Quantock AJ. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2009;78(25-49).
3. Linke SJ, Steinberg J, and Katz T. [Therapeutic excimer laser treatment of the cornea]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230(6):595-603.
4. Tripathi RC, and Bron AJ. Ultrastructural study of non-traumatic recurrent corneal erosion. *Br J Ophthalmol*. 1972;56(2):73-85.
5. Sekundo W, and Geerling G. [Phototherapeutic keratectomy. Basic principles, techniques and indications]. *Ophthalmologie*. 2006;103(7):563-9.
6. Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, and Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)*. 2006;20(6):635-44.
7. Rieck PW, Sherif, Z.A., Hartmann, C., Pleyer, U. Wundheilung der Hornhaut Teil I: Biologische Grundlagen und ihre klinische Relevanz. *Ophthalmologie*. 2003;100(9):749-70.
8. Mencucci R, Paladini I, Brahimi B, Menchini U, Dua HS, and Romagnoli P. Alcohol delamination in the treatment of recurrent corneal erosion: an electron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(7):933-9.
9. Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon DR, and Dowling JE. Adhesion of regenerating corneal epithelium. The role of basement membrane. *Am J Ophthalmol*. 1968;65(3):339-48.
10. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, and Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(2):212-20.
11. Schumann H, Beljan, G. Bruckner-Tuderman, L. Epidermolysis bullosa: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dt Ärztebl*. 2001;98(23):1559-63.
12. Friedenwald JS, and Buschke W. Some Factors Concerned in the Mitotic and Wound-Healing Activities of the Corneal Epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1944;42(371-83).
13. LaTessa A, Ross, M.H. Electron microscope studies of none penetrating corneal wounds in the early stages of healing. *Exp Eye Res*. 1964;3(298-303).
14. Komai Y, and Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(8):2244-58.
15. Jacobsen IE, Jensen OA, and Prause JU. Structure and composition of Bowman's membrane. Study by frozen resin cracking. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984;62(1):39-53.
16. Naumann GOH. *Pathologie des Auges I*. Springer- Verlag. 1997;2. Auflage(544-6).
17. Wilson SE, and Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea*. 2000;19(4):417-20.
18. Marshall GE, Konstas AG, and Lee WR. Collagens in ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(8):515-24.

19. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957;136(2):263-86.
20. Cox JL, Farrell RA, Hart RW, and Langham ME. The transparency of the mammalian cornea. *J Physiol.* 1970;210(3):601-16.
21. Hart RW, and Farrell RA. Light scattering in the cornea. *J Opt Soc Am.* 1969;59(6):766-74.
22. Benedek GB. Theory of transparency of the eye. *Appl Opt.* 1971;10(3):459-73.
23. Fini ME, and Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea.* 2005;24(8 Suppl):S2-S11.
24. Marshall J, Trokel SL, Rothery S, and Krueger RR. Long-term healing of the central cornea after photorefractive keratectomy using an excimer laser. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1411-21.
25. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, and Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). *Ophthalmology.* 2013;120(9):1778-85.
26. Naumann GOH. *Pathologie des Auges I.* Springer-Verlag. 1997;2. Auflage(24-8.
27. Klebe S, Coster DJ, and Rozenbids MA. A practical approach to interpretation of corneal specimens. *Adv Anat Pathol.* 2004;11(3):150-61.
28. Goldman JN, Dohlman CH, and Kravitt BA. The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1969;73(3):471-81.
29. Williams R, and Buckley RJ. Pathogenesis and treatment of recurrent erosion. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(6):435-7.
30. Reidy JJ, Paulus MP, and Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea.* 2000;19(6):767-71.
31. Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, and Dart JK. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye (Lond).* 1994;8 (Pt 1)(35-40.
32. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, and McDonnell PJ. Recurrent corneal erosion: clinical features. *Eye (Lond).* 1994;8 (Pt 4)(373-7.
33. Pau H. Pathogenese und Therapie der primären und sekundären rezidivierenden Erosion. *Klin Mbl Augenheilk.* 1980;180(259-63.
34. Jackson H. Effect of eye-pads on healing of simple corneal abrasions. *Br Med J.* 1960;2(5200):713.
35. Hansen E. Om den intermittierende Keratitis vesicularis neuralgica of traumatisk oprindelse. *Hospitals-Tidende* 1872;51(201-3.
36. Arlt vF. Über die Verletzungen des Auges in gerichtärztlicher Beziehung. *Wien Med Wochenschr.* 1874;23(447-9.
37. Mencucci R, and Favuzza E. Management of recurrent corneal erosions: are we getting better? *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):150-1.
38. Baryla J, Pan YI, and Hodge WG. Long-term efficacy of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosion syndrome. *Cornea.* 2006;25(10):1150-2.
39. Lohmann CP, Sachs H, and Gabel VP. [Treatment of recurrent corneal erosion using phototherapeutic keratectomy with the excimer laser]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996;209(5):304-8.
40. Giessler S, and Duncker GI. [Recurrent corneal erosion after mechanical trauma. Results of transepithelial phototherapeutic keratectomy].

- Ophthalmologe. 2001;98(10):950-4.
41. Brown N, and Bron A. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(2):84-96.
 42. Reinhard T, and Sundmacher R. [Therapeutic strategies in recurrent erosion. Mechanical trauma, epithelial basal membrane dystrophy and idiopathic genesis]. *Ophthalmologe*. 2000;97(2):157-72.
 43. Werblin TP, Hirst LW, Stark WJ, and Maumenee IH. Prevalence of map-dot-fingerprint changes in the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(6):401-9.
 44. Aitken DA, Beirouty ZA, and Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(3):282-9.
 45. Kenyon KR. Recurrent corneal erosion: pathogenesis and therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 1978;19(2):169-95.
 46. McDonnell PJ, and Seiler T. Phototherapeutic keratectomy with excimer laser for Reis-Buckler's corneal dystrophy. *Refract Corneal Surg*. 1992;8(4):306-10.
 47. Witschel H, and Sundmacher R. Bilateral recurrence of granular corneal dystrophy in the grafts. A clinico-pathologic study. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1979;209(3):179-88.
 48. Laibson PR, and Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol*. 1975;14(5):397-9.
 49. Pogorelov P, Langenbucher A, Kruse F, and Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). *Cornea*. 2006;25(7):774-7.
 50. Trobe JD, and Laibson PR. Dystrophic changes in the anterior cornea. *Arch Ophthalmol*. 1972;87(4):378-82.
 51. Guerry D. Observations on Cogan's microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1965;63(320-34).
 52. Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, and Marshall D. Microcystic Dystrophy of the Corneal Epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1964;62(213-25).
 53. Huebner S, Baertschi M, Beuschel R, Wyss M, Itin P, and Goldblum D. [Use of Therapeutic Contact Lenses for the Treatment of Recurrent Corneal Erosions due to Epidermolysis Bullosa Dystrophica]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015;232(4):380-1.
 54. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, McDonnell PJ, and Jones HS. Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 4):384-8.
 55. Dougherty JM, and McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(1):52-6.
 56. Dougherty JM, and McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(4):486-91.
 57. McCulley JP, and Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105 (Pt 3):314-8.
 58. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, and Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(11):2506-12.

59. Sakimoto T, Shoji J, Yamada A, and Sawa M. Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(5):343-6.
60. Sivak JM, and Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(1):1-14.
61. Wong TT, Sethi C, Daniels JT, Limb GA, Murphy G, and Khaw PT. Matrix metalloproteinases in disease and repair processes in the anterior segment. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(3):239-56.
62. Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, and Gipson IK. Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(6):1266-70.
63. Hoffmann F, and Curio G. [REM sleep and recurrent corneal erosion--a hypothesis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003;220(1-2):51-3.
64. Weaver CS, and Terrell KM. Evidence-based emergency medicine. Update: do ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the pain associated with simple corneal abrasion without delaying healing? *Ann Emerg Med.* 2003;41(1):134-40.
65. Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, and Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea.* 1993;12(5):433-6.
66. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, and Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):821-5.
67. Inoue M, and Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(7):2313-5.
68. Camillieri G, Bucolo C, Rossi S, and Drago F. Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(6):548-53.
69. Rieck PW, and Pleyer U. [Corneal wound healing. II. Treatment of disorders of wound healing]. *Ophthalmologe.* 2003;100(12):1109-30.
70. Nakamura M, Nishida T, Ofuji K, Reid TW, Mannis MJ, and Murphy CJ. Synergistic effect of substance P with epidermal growth factor on epithelial migration in rabbit cornea. *Exp Eye Res.* 1997;65(3):321-9.
71. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, and Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999;106(10):1984-9.
72. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea.* 2006;25(10):1178-81.
73. Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, and Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea.* 2001;20(8):807-10.
74. Shafran T, Gleason W, Osborn Lorenz K, and Szczotka-Flynn LB. Application of senofilcon a contact lenses for therapeutic bandage lens indications. *Eye Contact Lens.* 2013;39(5):315-23.
75. Bron AJ, and Burgess SE. Inherited recurrent corneal erosion. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1981;101 (Pt 2)(239-43.
76. Dohlman CH, Boruchoff A, and Mobilia EF. Complications in use of soft contact lenses in corneal disease. *Arch Ophthalmol.* 1973;90(5):367-71.
77. Fraunfelder FW, and Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion

- by extended-wear bandage contact lens. *Cornea*. 2011;30(2):164-6.
78. Kent HD, Cohen EJ, Laibson PR, and Arentsen JJ. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lenses. *CLAO J*. 1990;16(1):49-52.
 79. Ormerod LD, and Smith RE. Contact lens-associated microbial keratitis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1):79-83.
 80. Blackmore SJ. The use of contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(5):239-44.
 81. Mely R. Therapeutic and cosmetic indications of lotrafilcon a silicone hydrogel extended-wear lenses. *Ophthalmologica*. 2004;218 Suppl 1(29-38; discussion 45-6.
 82. Dursun D, Kim MC, Solomon A, and Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):8-13.
 83. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL, and Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1703-9.
 84. Eschstruth P, and Sekundo W. [Recurrent corneal erosion. Different treatment options with the excimer laser with emphasis on aggressive PTK]. *Ophthalmologe*. 2006;103(7):570-5.
 85. McLean EN, MacRae SM, and Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology*. 1986;93(6):784-8.
 86. Reinhard T, Sundmacher R, and Strunck-Kortenbusch B. [Corneal puncture in recurrent corneal erosion]. *Ophthalmologe*. 1993;90(6):694-7.
 87. Tritten JJ, and Herbort CP. [Treatment of recurrent corneal erosion by puncture of Bowman's membrane]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1992;200(5):386-7.
 88. Rubinfeld RS, Laibson PR, Cohen EJ, Arentsen JJ, and Eagle RC, Jr. Anterior stromal puncture for recurrent erosion: further experience and new instrumentation. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(5):318-26.
 89. Katsev DA, Kincaid MC, Fouraker BD, Dresner MS, and Schanzlin DJ. Recurrent corneal erosion: pathology of corneal puncture. *Cornea*. 1991;10(5):418-23.
 90. Geggel HS, and Maza CE. Anterior stromal puncture with the Nd:YAG laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(8):1555-9.
 91. Geggel HS. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd:YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(4):404-7.
 92. Rubinfeld RS, MacRae SM, and Laibson PR. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd:YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(2):252-5.
 93. Tsai TY, Tsai TH, Hu FR, and Hou YC. Recurrent corneal erosions treated with anterior stromal puncture by neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1296-300.
 94. Bronner A. On some cases of traumatic keratalgia. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1889;9(89-94).
 95. Peters A. Über traumatische Hornhauterkrankungen und ihre Beziehungen zum Herpes corneae. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1904;57(93-137).

96. Wong VW, Chi SC, and Lam DS. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. *Cornea*. 2009;28(2):152-6.
97. Buxton JN, and Constad WH. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. *Cornea*. 1987;6(4):292-7.
98. Soong HK, Farjo Q, Meyer RF, and Sugar A. Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosions. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(3):296-8.
99. Vegh M. Simplified microsurgical method of therapy for recurrent corneal erosion. *Ger J Ophthalmol*. 1992;1(3-4):135-8.
100. Vo RC, Chen JL, Sanchez PJ, Yu F, and Aldave AJ. Long-Term Outcomes of Epithelial Debridement and Diamond Burr Polishing for Corneal Epithelial Irregularity and Recurrent Corneal Erosion. *Cornea*. 2015;34(10):1259-65.
101. Singh RP, Raj D, Pherwani A, Lagnado R, Abedin A, Eatamadi H, Mathew M, and Dua HS. Alcohol delamination of the corneal epithelium for recalcitrant recurrent corneal erosion syndrome: a prospective study of efficacy and safety. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):908-11.
102. Chan E, Jhanji V, Constantinou M, Amiel H, Snibson GR, and Vajpayee RB. A randomised controlled trial of alcohol delamination and phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):166-71.
103. Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(1):19-32.
104. Dausch D, and Schroder E. [Treatment of corneal and scleral diseases with the excimer laser. A preliminary report of experiences]. *Fortschr Ophthalmol*. 1990;87(2):115-20.
105. Geerling G, and Sekundo W. [Phototherapeutic keratectomy. Undesirable effects, complications, and preventive strategies]. *Ophthalmologe*. 2006;103(7):576-82.
106. Trokel SL, Srinivasan R, and Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(6):710-5.
107. Seiler T, Bende T, and Wollensak J. [Correction of astigmatism with the Excimer laser]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1987;191(3):179-83.
108. Landthaler M, Hohenleutner, U. *Lasertherapie in der Dermatologie: Atlas und Lehrbuch*. 2006;2. Auflage(5-8).
109. Kahle G, Stadter H, Seiler T, and Wollensak J. Gas chromatographic and mass spectroscopic analysis of excimer and erbium: yttrium aluminum garnet laser-ablated human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(7):2180-4.
110. Krueger RR, Rabinowitz YS, and Binder PS. The 25th anniversary of excimer lasers in refractive surgery: historical review. *J Refract Surg*. 2010;26(10):749-60.
111. Puliavito CA, Stern D, Krueger RR, and Mandel ER. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(9):1255-9.
112. Bende T, Seiler T, and Wollensak J. Side effects in excimer corneal surgery. Corneal thermal gradients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(3):277-80.
113. Fisher BT, and Hahn DW. Real-time measurement of ArF excimer laser

- corneal tissue ablation rates using cross-correlation of laser waveforms. *Opt Express*. 2011;19(5):4231-41.
114. Seiler T, and McDonnell PJ. Excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv Ophthalmol*. 1995;40(2):89-118.
 115. Vinciguerra P, Munoz MI, Camesasca FI, Grizzi F, and Roberts C. Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):82-7.
 116. Amm M, and Duncker GI. Refractive changes after phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(6):839-44.
 117. Horgan SE, McLaughlin-Borlace L, Stevens JD, and Munro PM. Phototherapeutic smoothing as an adjunct to photorefractive keratectomy in porcine corneas. *J Refract Surg*. 1999;15(3):331-3.
 118. Munnerlyn CR, Koons SJ, and Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1988;14(1):46-52.
 119. Kohnen T. *Refraktive Chirurgie*. Springer Verlag; 2011.
 120. Kim TI, Pak JH, Lee SY, and Tchah H. Mitomycin C-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):2978-84.
 121. Das S, Link B, and Seitz B. Salzmann's nodular degeneration of the cornea: a review and case series. *Cornea*. 2005;24(7):772-7.
 122. Das S, Langenbacher A, Pogorelov P, Link B, and Seitz B. Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann's nodular degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(7):1386-91.
 123. Khaireddin R, Katz T, Baile RB, Richard G, and Linke SJ. Superficial keratectomy, PTK, and mitomycin C as a combined treatment option for Salzmann's nodular degeneration: a follow-up of eight eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(8):1211-5.
 124. Linke S, Kugu C, Richard G, and Katz T. An in vivo confocal microscopic analysis of Salzmann's nodular degeneration: pre- and post-surgical intervention. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(2):233-4.
 125. Kampik D, Neumaier K, Mutsch A, Waller W, and Geerling G. [Intraepithelial phototherapeutic keratectomy and alcohol delamination for recurrent corneal erosions--two minimally invasive surgical alternatives]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225(4):276-80.
 126. Steinert RF, Ashrafzadeh A, and Hersh PS. Results of phototherapeutic keratectomy in the management of flap striae after LASIK. *Ophthalmology*. 2004;111(4):740-6.
 127. Rapuano CJ. Phototherapeutic keratectomy: who are the best candidates and how do you treat them? *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(4):280-2.
 128. Maloney RK, Thompson V, Ghiselli G, Durrie D, Waring GO, 3rd, and O'Connell M. A prospective multicenter trial of excimer laser phototherapeutic keratectomy for corneal vision loss. The Summit Phototherapeutic Keratectomy Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(2):149-60.
 129. Fagerholm P, Fitzsimmons TD, Orndahl M, Ohman L, and Tengroth B. Phototherapeutic keratectomy: long-term results in 166 eyes. *Refract Corneal Surg*. 1993;9(2 Suppl):S76-81.
 130. Fagerholm P, Ohman L, and Orndahl M. Phototherapeutic keratectomy

- in herpes simplex keratitis. Clinical results in 20 patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(4):457-60.
131. Shalaby A, Kaye GB, and Gimbel HV. Mitomycin C in photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2009;25(1 Suppl):S93-7.
 132. Quentin CD, Tondrow M, and Vogel M. [Phototherapeutic keratectomy (PTK) after epidemic keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologe*. 1999;96(2):92-6.
 133. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, and Laibson PR. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1490-7.
 134. Orndahl MJ, and Fagerholm PP. Phototherapeutic keratectomy for map-dot-fingerprint corneal dystrophy. *Cornea*. 1998;17(6):595-9.
 135. Amano S, Oshika T, Tazawa Y, and Tsuru T. Long-term follow-up of excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(6):513-6.
 136. Das S, Langenbucher A, and Seitz B. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. *J Refract Surg*. 2005;21(6):727-31.
 137. Miller A, Solomon R, Bloom A, Palmer C, Perry HD, and Donnenfeld ED. Prevention of recurrent Reis-Bucklers dystrophy following excimer laser phototherapeutic keratectomy with topical mitomycin C. *Cornea*. 2004;23(7):732-5.
 138. Kim TI, Pak JH, Chae JB, Kim EK, and Tchah H. Mitomycin C inhibits recurrent Avellino dystrophy after phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 2006;25(2):220-3.
 139. Orndahl MJ, and Fagerholm PP. Treatment of corneal dystrophies with phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg*. 1998;14(2):129-35.
 140. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, Yamasaki K, Inatomi T, and Kinoshita S. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):66-72 e1.
 141. Hafner A, Langenbucher A, and Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):392-6.
 142. Thomann U, Meier-Gibbons F, and Schipper I. Phototherapeutic keratectomy for bullous keratopathy. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(4):335-8.
 143. Graue-Hernandez EO, Mannis MJ, Eliasieh K, Greasby TA, Beckett LA, Bradley JC, and Schwab IR. Salzmann nodular degeneration. *Cornea*. 2010;29(3):283-9.
 144. Sharma N, Prakash G, Titiyal JS, and Vajpayee RB. Comparison of automated lamellar keratoplasty and phototherapeutic keratectomy for Salzmann nodular degeneration. *Eye Contact Lens*. 2012;38(2):109-11.
 145. Ward MA, Artunduaga G, Thompson KP, Wilson LA, and Stulting RD. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of nodular subepithelial corneal scars in patients with keratoconus who are contact lens intolerant. *CLAO J*. 1995;21(2):130-2.
 146. Elsahn AF, Rapuano CJ, Antunes VA, Abdalla YF, and Cohen EJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for keratoconus nodules. *Cornea*. 2009;28(2):144-7.
 147. Pasquali T, and Krueger R. Topography-guided laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4):264-8.

148. Kanellopoulos AJ, and Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007;26(7):891-5.
149. Seitz B, Langenbucher A, Hafner A, Kus MM, and Naumann GO. [Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions]. *Ophthalmologie*. 2002;99(9):703-8.
150. Lagali N, Germundsson J, and 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(9):4192-8.
151. O'Brart DP, Muir MG, and Marshall J. Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 4)(378-83.
152. Ohman L, Fagerholm P, and Tengroth B. Treatment of recurrent corneal erosions with the excimer laser. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(4):461-3.
153. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, and Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea*. 1998;17(4):353-8.
154. Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, and Kruse FE. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(8):1603-6.
155. Rashad KM, Hussein HA, El-Samadouny MA, El-Baha S, and Farouk H. Phototherapeutic keratectomy in patients with recurrent corneal epithelial erosions. *J Refract Surg*. 2001;17(5):511-8.
156. Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE, Mack RJ, Durrie DS, Hassanein KM, and Graham CE. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*. 1999;106(5):971-6.
157. Hersh PS, Burnstein Y, Carr J, Etwaru G, and Mayers M. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Surgical strategies and clinical outcomes. *Ophthalmology*. 1996;103(8):1210-22.
158. Teja S, Conlon, R., Baig, K., Mintsoulis, G., Jackson, W.B. ASCR/ ASOA Symposium & Congress April 2014. Boston; 2014.
159. Ohman L, and Fagerholm P. The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: a prospective randomized study. *Cornea*. 1998;17(4):349-52.
160. Teichmann KD, Cameron J, Huaman A, Rahi AH, and Badr I. Wessely-type immune ring following phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22(1):142-6.
161. Al-Muammar A. Peripheral sterile corneal infiltrate in two brothers after photorefractive keratectomy. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25(3):305-8.
162. Lifshitz T, Levy J, Mahler O, and Lvinger S. Peripheral sterile corneal infiltrates after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(7):1392-5.
163. Brancato R, Carones F, Venturi E, Cavallero A, and Gesu G. Mycobacterium chelonae keratitis after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(10):1316-8.
164. Karimian F, Baradaran-Rafii A, Javadi MA, Nazari R, Rabei HM, and Jafarinasab MR. Bilateral bacterial keratitis in three patients following

- photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2007;23(3):312-5.
165. Maini R, and Loughnan MS. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):270-2.
166. Hutz WW, Stachs O, Hengerer F, and Eckhardt B. Efficacy of different excimer laser techniques in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41(6):635-41.
167. Dedes W, Faes L, Schipper I, Bachmann LM, and Thiel MA. Phototherapeutic keratectomy (PTK) for treatment of recurrent corneal erosion: Correlation between etiology and prognosis - prospective longitudinal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(10):1745-9.

10 Anhang

10.1 Patientenbefragung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Prof. Dr. Gisbert Richard
Geschäftsführender Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Tel: (040) 42803-2305
Fax (040) 42803-4906

Wissenschaftliche Patientenbefragung

Zur Evaluierung der Ergebnisse nach Phototherapeutischer Keratektomie bei Hornhauterkrankungen zur Erfolgs- und Qualitätssteigerung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

ein Schwerpunkt für uns als Universitätskrankenhaus ist die Entwicklung, Weiterentwicklung und Anwendung modernster Therapieoptionen, wie sie bei Ihnen mit der Phototherapeutischen Keratektomie (PTK) zur Anwendung kam.

Die PTK ist ein international anerkanntes Operationsverfahren, das bei Hornhauterkrankungen wie rezidivierenden Erosionen, Hornhautdystrophien und –degenerationen und oberflächlichen Hornhautnarben angewandt wird. Ziel der Operation ist die Wiederherstellung einer intakten, glatten, klaren Hornhaut, die Ihnen gutes Sehen ermöglicht.

Mittels dieses Fragebogens möchten wir erfassen, inwiefern die PTK bei Ihnen zu einer Verbesserung der vorherigen Beschwerden geführt hat. Durch diese Datenerhebung sind wir in der Lage, unsere Vorgehensweise zu analysieren und ggf. auch zu modifizieren, um Ihnen die bestmögliche Therapie angeeignet lassen zu können.

Dazu sind wir auf Ihre Kooperation angewiesen, denn nur durch die Teilnahme vieler Patienten ergibt sich für uns ein verwertbares Ergebnis.

Sie tragen durch die Beantwortung der Fragen aktiv zum Fortschritt bei!

Dennoch ist es Ihnen natürlich freigestellt, diesen Fragebogen auszufüllen.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Prof. Dr. Gisbert Richard
Geschäftsführender Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Tel: (040) 42803-2305
Fax (040) 42803-4906

Selbstverständlich behandeln wir Ihre Daten vertraulich!

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und anonymisiert. Ihr Name wird nicht ersichtlich sein. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden Sie nicht namentlich genannt.

Wenn Sie teilnehmen möchten, füllen Sie bitte den beiliegenden Fragebogen aus. Sollten Sie eine Frage nicht beantworten können, so lassen Sie das entsprechende Feld bitte unausgefüllt.

Sollten Sie Fragen oder Anmerkungen haben, wenden Sie sich gern an Ihren zuständigen Arzt.

Vielen Dank!



Wissenschaftliche Patientenbefragung

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

An welcher Hornhauterkrankung leiden Sie?

- Rezidivierende Erosion Salzmann Degeneration
 Hornhautnarben Hornhautdystrophie
 Andere: _____

Welches Auge ist bei Ihnen erkrankt?

- Rechtes Auge
 Linkes Auge

Leiden Sie an einer Krankheit wie Neurodermitis o.ä.?

		nein	leicht	mittel	stark	sehr stark
1.	Hatten Sie Schmerzen vor der Operation?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Sofern Sie Schmerzen hatten: Wie häufig hatten Sie Schmerzen vor der Operation?	1x Pro Tag <input type="radio"/>	1x pro Woche <input type="radio"/>	1x pro Monat <input type="radio"/>	Mehrfach pro Woche <input type="radio"/>	Mehrfach pro Monat <input type="radio"/>
3.	Hatten Sie vor der Operation das Gefühl eines Fremdkörpers im Auge?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	War Ihr Sehen vor der Operation beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Waren Sie vor der Operation licht- und blendempfindlich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



		nein	leicht	mittel	stark	sehr stark
6.	Hatten Sie vor der Operation das Gefühl eines Nebels vor dem Auge?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.	War Ihr Sehen bei Dunkelheit vor der Operation eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.	War Ihre Lebensqualität aufgrund der Augenerkrankung vor der Operation eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.	Haben Sie Schmerzen seit der Operation?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.	Sofern Sie Schmerzen haben: Wie häufig haben Sie Schmerzen seit der Operation?	1x pro Tag <input type="radio"/>	1x pro Woche <input type="radio"/>	1x pro Monat <input type="radio"/>	Mehrfach pro Woche <input type="radio"/>	Mehrfach pro Monat <input type="radio"/>
11.	Haben Sie seit der Operation das Gefühl eines Fremdkörpers im Auge?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.	Ist Ihr Sehen seit der Operation beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.	Sind Sie seit der Operation licht- und blendempfindlich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.	Haben Sie seit der Operation das Gefühl eines Nebels vor dem Auge?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.	Ist Ihr Sehen bei Dunkelheit seit der Operation eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.	Kam es nach der Operation zu einem erneuten Auftreten Ihrer Hornhauterkrankung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17.	Hat sich Ihre Lebensqualität seit der Operation verbessert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

10.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Prof. Dr. Gisbert Richard
Geschäftsführender Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Tel: (040) 42803-2305
Fax (040) 42803-4906

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer

Klinischen Prüfung

zur Evaluierung der Ergebnisse nach Phototherapeutischer Keratektomie bei Hornhauterkrankungen zur Erfolgs- und Qualitätssteigerung

Fassung, 15. Oktober 2011

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind herzlich eingeladen, an der klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Aufgrund Ihrer Augenerkrankung

- rezidivierende Erosionen
- Salzmann Degeneration
- Hornhautnarben
- Dystrophien
- andere Hornhauterkrankung: _____

ist bei Ihnen eine Phototherapeutische Keratektomie (PTK) durchgeführt worden.

Die klinische Prüfung äußert sich in Form einer kostenlosen Nachsorgeuntersuchung Ihres behandelten Auges. Es ist geplant, durch die Nachkontrolle Informationen bezüglich des Erfolges der PTK speziell bezogen auf Ihre Hornhauterkrankung zu erlangen, sodass hierdurch die Qualität der Laserbehandlung noch weiter gesteigert werden kann.

Bei dieser Kontrolle werden die üblichen Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Es wird Ihre Sehschärfe bestimmt sowie Ihre Hornhaut mittels diverser Untersuchungsmethoden wie Spaltlampenuntersuchung, OCT (*optical coherence tomography*), Pentacam und/oder Orbscan untersucht.

Da bei Ihnen eine PTK stattgefunden hat, haben Sie automatisch die Möglichkeit, an der Nachkontrolle und somit an der klinischen Prüfung teilzunehmen.

Seite 1 von 5



Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig und kann beendet werden, ohne dass sich dadurch Nachteile für Ihre medizinische Betreuung ergeben.

Klinische Prüfungen sind von großer Bedeutung. Durch die Teilnahme vieler Patienten ergeben sich zuverlässige Daten für die medizinische Forschung. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung dient dem Ziel, mit den gesammelten Daten der postoperativen Kontrolle den Erfolg der PTK bei Ihrer Hornhauterkrankung auszumachen und somit die Qualität und die Vorhersagbarkeit der PTK weiter verbessern zu können.

Diese Nachsorgeuntersuchung dient der Überprüfung Ihrer Augen. Sie ist für Sie kostenlos und unverbindlich. Es ist dennoch Ihre Einverständniserklärung notwendig, um an der klinischen Prüfung teilzunehmen. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch. Wenn weitere Fragen bestehen, zögern Sie bitte nicht sich an Ihren behandelnden Arzt zu wenden.

1. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Wie bereits erwähnt, handelt es sich um eine Nachsorgeuntersuchung Ihres PTK-behandelten Auges. Es werden Routinemessungen und -untersuchungen durchgeführt, die allgemein bekannt und anerkannt sind. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Untersuchung der Hornhaut und des Sehvermögens des operierten Auges.

Dazu werden folgende Untersuchungen bei Ihnen durchgeführt:

- Sehtest zur Bestimmung Ihres Visus
- Refraktionsbestimmung
- Spaltlampenuntersuchung zur Beurteilung des vorderen Augenabschnittes
- Bildgebung der Hornhaut mittels Orbscan und/oder Pentacam
- Darstellung des vorderen Augenabschnittes mittels OCT
- Messung des Augeninnendruckes

Diese Untersuchungen sind weder belastend noch in den Körper eindringend und haben auch keine sonstigen Auswirkungen auf Ihren Organismus.



2. Sind Risiken, Probleme oder Nebenwirkungen zu erwarten?

Nein, bei den oben genannten Untersuchungsmethoden sind keinerlei Risiken, Probleme oder Nebenwirkungen zu erwarten. Es handelt sich um unbedenkliche, unschädliche Nachkontrollen. Sollten Sie dennoch Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich gerne an den zuständigen Arzt.

3. Kann die Teilnahme an der klinischen Prüfung Auswirkungen auf mein Leben haben? Welche Verpflichtungen habe ich als Teilnehmer?

Die Teilnahme hat keinen weiteren Einfluss auf Ihr Leben. Sie zieht keine Verpflichtungen nach sich. Die Kontrolluntersuchung dient lediglich der Qualitätssicherung.

4. In welcher Weise werden die gewonnenen Daten der klinischen Prüfung genutzt?

Sofern nicht gesetzlich etwas anderes vorgesehen ist, haben nur Mitglieder der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe um Herrn Professor Dr. Richard und OA Dr. SJ Linke Einblick in Ihre Daten. Diese berechtigten Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und anonymisiert. Ihr Name wird nicht ersichtlich sein. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden Sie nicht namentlich genannt.

5. Weitere Fragen

Wenn Sie Fragen haben, zögern Sie bitte nicht und fragen Ihren zuständigen Arzt.

Bitte unterschreiben Sie nur,

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben und
- wenn Sie der Teilnahme an der klinischen Prüfung zustimmen.



Einwilligungserklärung

Hiermit stimme ich zu an der klinischen Prüfung teilzunehmen.

Name des Patienten (in Druckschrift):

Geburtsdatum: |T|T| / |M|M| / |J|J|

Ziel dieser klinischen Prüfung ist es, mittels der aus der Nachkontrolle gewonnenen Daten die Qualität und Vorhersagbarkeit der PTK den jeweiligen Hornhauterkrankungen entsprechend zu verbessern.

Hiermit bestätige ich, dass ich ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung und über die damit verbundenen möglichen Risiken und Komplikationen von _____ aufgeklärt worden bin. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Arzt verständlich und in ausreichendem Maße beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr. Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Date: |T|T| / |M|M| / |J|J|

Unterschrift des Patienten: _____

Name und Unterschrift des Prüfarztes: _____



Gegenseitige Einverständniserklärung

Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Weiterhin dürfen Mitglieder der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Richard und OA Dr. SJ Linke zwecks der klinischen Prüfung Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Patientenakte beim zuständigen Arzt.

Datum: | T | T | / | M | M | / | J | J |

Unterschrift des Patienten: _____

Name und Unterschrift des Prüfarztes: _____

Der Patient erhält eine Kopie der Patienteninformation, der Einwilligungserklärung und der Gegenseitigen Einverständniserklärung. Das Original wird im Prüfarztordner aufbewahrt.

11 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Klemm und Herrn Prof. Dr. Richard dafür, dass ich die Daten in ihrem Institut erheben durfte.

Vielen Dank an Herrn PD Dr. Linke und Herrn Dr. Steinberg für das interessante Thema, die unermüdliche Hilfestellung und tatkräftige Unterstützung beim Erheben der Daten und Zusammenstellen dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Druchkiv für die Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie dafür bedanken, dass ich mir ihrer Unterstützung immer gewiss sein kann.

Die guten Ratschläge und aufmunternden Worte meiner Eltern haben an der Entstehung dieser Arbeit entscheidend mitgewirkt. Sie haben mir mit Ihrer großherzigen Art und ihrer fachlichen und auch finanziellen Hilfe das Erstellen dieser Arbeit so einfach wie möglich gemacht.

Auch meine Brüder Julius und Linus haben mir mit wertvollen Tipps, fachlicher Expertise und Klärung der ein oder anderen Computerfrage sehr geholfen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinem Freund Matthias für seine Geduld und liebevolle Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen lieben Dank!

12 Curriculum Vitae

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: