

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München



***Refraktives und morphologisches Ergebnis der
phototherapeutischen Keratektomie***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Vitus Maximilian Grauvogl

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: *Prof. Dr. W. J. Mayer*

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Mehdi Shajari

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Daniel Kook

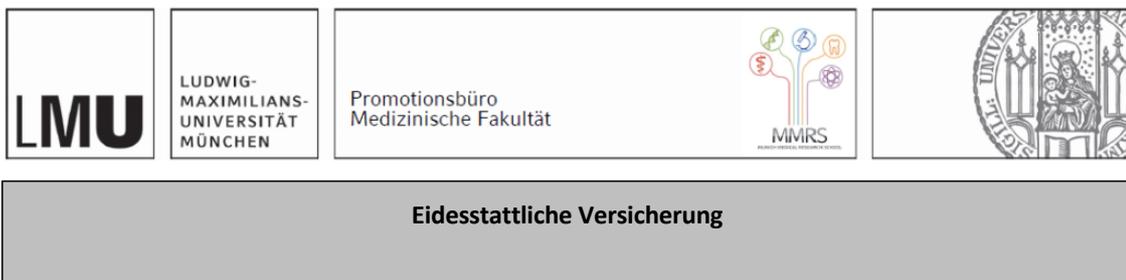
ggf. weitere Gutachter:

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.4.2025

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Grauvogl, Vitus Maximilian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Refraktives und morphologisches Ergebnis der phototherapeutischen Keratektomie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.03.2025

Ort, Datum
Doktorand

Vitus Grauvogl

Unterschrift Doktorandin bzw.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	7
3. Zielsetzung	9
4. Hintergrund	10
4.1 Relevanz.....	10
4.1.1 Indikationsstellung	10
4.1.2 Patientenaufklärung.....	10
4.2 Geschichte des Excimer-Laser	11
4.3 Idee und Wirkungsweise der PTK	12
4.4 Dystrophien des Hornhaut-Epithels und die IC3D	13
4.4.1 Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD).....	13
4.4.2 Rezidivierende Erosionen ohne zugrundeliegende EBMD	14
5. Abstract (english) [10]	16
6. Material und Methoden	17
6.1 Kollektiv	17
6.2 Datenpunkte	17
6.3 Phototherapeutische Keratektomie.....	18
6.4 Statistische Auswertung	19
7. Ergebnisse	21
7.1 Kollektiv	21
7.2 Pachymetrie	22
7.2.1 EBMD-Kollektiv	22
7.2.2 Kollektiv rezidivierende Erosionen ohne zugrundeliegende EBMD	23
7.3 Totale korneale Brechkraft.....	25
7.3.1 EBMD-Kollektiv	25
7.3.2 Kollektiv rezidivierende Erosionen ohne zugrundeliegende EBMD	25
7.4 Sphärisches Äquivalent	27
7.4.1 EBMD-Kollektiv	27
7.4.2 Kollektiv rezidivierende Erosionen ohne zugrundeliegende EBMD	27
8. Diskussion	29
Anhang A: Paper [10]	37
38	
Danksagung	43

1. Abkürzungsverzeichnis

ArF	Argon-Fluorid
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
c.c.	mit Korrektur (Visus)
CI	Konfidenzintervall
CXL	Korneales Crosslinking
Dpt	Dioptrie
EBMD	Epitheliale Basalmembrandystrophie
FDA	United States Food and Drug Administration
Hz	Hertz
IC3D	International Committee for Classification of Corneal Dystrophies
LASEK	Laser-Epithelial-Keratomileusis
LASIK	Laser-Assistierte-in-situ-Keratomileusis
MDF	Map-Dot-Fingerprint
MMP2	Matrix-Metalloproteinase 2
MMP9	Matrix-Metalloproteinase 9
OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
OP	Operation
OR	Objektive Refraktion
PRK	Photorefraktive Keratektomie
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
RCES	Rezidivierendes Erosionssyndrom (recurrent corneal erosion syndrome)
s.c.	ohne Korrektur (Visus)
SD	Standardabweichung
SE	Sphärisches Äquivalent
SMILE	Small-incision-Lentikel-Extraktion
TCRP	Totale korneale Brechkraft
TGFBI	Transforming growth factor beta induced
UV	Ultraviolett

2. Einleitung

Patienten mit Erosion des Hornhaut-Epithels stellen für den Behandler in der Notaufnahme mit die häufigste Patientengruppe dar [1]. Die Ursachen für solche Erosiones sind unterschiedlicher Natur und reichen von ophthalmologisch zuvor „gesunden“ Patienten, welche durch traumatische Verletzung beispielsweise durch einen Fingernagel berichten bis hin zu chronischen Krankheitsbildern wie Lagophthalmus infolge schwerer neurologisch-internistischer Erkrankungen mit häufig rezidivierenden Erosiones. Darüber hinaus prädisponieren verschiedene internistische Grunderkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie zum Beispiel der systemische Lupus erythematoses ebenfalls zu häufigem Aufreißen der kornealen Epithelschicht. Insbesondere bei den Erosiones auf Basis einer internistisch / rheumatologischen Grunderkrankung stellen bereits eingetretene neurotrophe Veränderungen den Behandler vor zwei große Herausforderungen: Zum einen nimmt der Patient kleine, oberflächliche Verletzungen durch eine herabgesetzte Hornhaut-Sensibilität erst später oder gar nicht wahr. Zum anderen sorgen herabgesetzte Adhäsionskräfte im Zellverbund sowohl horizontal (schichtintern) als auch vertikal (schichtenübergreifend) für einen verzögerten Heilungsverlauf [2, 3].

Die Behandlung dieses breiten Patientenspektrums erfordert eine ausführliche Anamnese und Untersuchung, um das umfassende therapeutische Instrumentarium zielführend einzusetzen.

Meist ist der einmaligen Erosio mit konservativen Mitteln wie topischer Befeuchtungsmittel und lokaler antibiotischer Therapie gut beizukommen. In schwereren und rezidivierenden Fällen besteht jedoch die Notwendigkeit einer ausführlicheren Ursachensuche sowie die Behandlung einer etwaigen tiefer liegenden Pathologie.

In speziellen Fällen kann darüber hinaus die Verwendung von serumbasierten Tropfpräparaten, lokal eingesetzten Wachstumsfaktoren oder Matrix-Metalloproteinaseinhibitoren erwogen werden [4].

Als erste, invasivere Maßnahme steht dem Behandelnden die lokale Abrasio des verletzten Areals mit Anfrischung der Wundränder (zumeist in Tropfanästhesie) zur Verfügung. Ist diese Strategie nicht erfolgreich oder aber aus verschiedenen Gründen nicht anwendbar oder zielführend, stellt die nächste Stufe der Behandlung bereits häufig eine operative Versorgung dar.

Das Polieren der Bowman-Membran im Bereich des verletzten Areals sowie der direkten Umgebung mittels Diamant-Bohrer ist im asiatischen wie osteuropäischen Raum weit verbreitet und zeigt dort gute Erfolge. Berichte aus dem mitteleuropäischen und angloamerikanischen Raum gibt es hierzu jedoch wenige [5-8].

Hier scheint die Behandlung abhängig der zugrundeliegenden Pathologie häufiger mithilfe des Excimer-Lasers stattzufinden. Ziel der Behandlung hierbei ist die zielgenaue Entfernung aberranter Areale wie Narben oder Zonen verminderter Adhäsionskräfte zwischen Zellen. Jene Areale können mit dem Verfahren der Phototherapeutischen Keratektomie homogenisiert werden: Durch Lenkung des Laserstrahls auf diese genannten Bereiche und Abladieren des erkrankten Gewe-

bes können Irregularitäten ausgeglichen und die Zell-Zell-Kontakte stimuliert werden. Diese bieten nach abgeschlossener Behandlung ein glattes, gesundes Bett für die darüber nachwachsenden Zellen. [9-15].

In Zukunft ist zu erwarten, dass im Rahmen der personalisierten Medizin der Einsatz von Excimer-gestützten Verfahren weiter auf dem Vormarsch sein wird. Ein wesentlicher Vorteil des PTK-Verfahrens ist, dass eine selektive Entfernung der betroffenen Areale noch schonender und genauer als von Hand zu erreichen ist und nach zuvor stattgehabter Bildgebung (zum Beispiel mit optischer Kohärenz-Tomographie des vorderen Augenabschnittes) gezielt erfolgen kann.

Im Optimalfall sollte laut theoretischer Überlegung bei rein therapeutischem Einsatz speziell die Refraktion keine postoperative Veränderung aufweisen, da Ziel der durchgeführten Behandlung eine reine Beseitigung der topographisch/optischen einschränkenden Phänomene sein sollte. Das Gegenmodell hierzu wäre ein refraktiver Einsatz des Excimer-Lasers wie bei der PRK.

Im Jahr 2020 konnten jedoch Buffault et al. Erfolgreich nachweisen, dass eine Erkrankung im Sinne einer epithelialen Basalmembran-Dystrophie auch Auswirkungen auf die Hornhaut-Topographie hat. Demzufolge müsste nach erfolgreicher Behandlung sich auch der Aufbau (und somit die Brechkräfte der Hornhaut) ändern – zurück in Richtung eines „gesunden“ Auges [16].

Die Grundlagen, Perspektive und Limitationen dieses Verfahrens sollen im Folgenden ausführlich beleuchtet werden. Insbesondere die Folgen der therapeutischen Excimer-Laser Anwendung für Pachymetrie und Refraktion stehen im Mittelpunkt der vorgenommenen Untersuchungen.

3. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein tieferes Verständnis für die Folgen einer PTK-Anwendung am Auge zu erlangen.

Der Einsatz des Excimer-Laser ruft vielfache Veränderungen hervor, welche oftmals Ziel der Behandlung sind (erwünschte Folgen). Dem gegenüber stehen Veränderungen, welche entweder als begleitende Wirkung des Lasers in Kauf genommen werden müssen oder nicht vollständig zu verhindern sind (unerwünschte Folgen).

Im Rahmen der Datenerhebung wurde darauf geachtet, einen breiten Datensatz zu verwenden und initial eine Wertung im Sinne von erwünschten und unerwünschten Folgen außen vor zu lassen. So konnten mögliche Fehlerquellen durch bewusste und unbewusste Bias bei der Auswertung verhindert werden und ein objektives Bild des Behandlungsergebnisses geschaffen werden.

Die im Vorhinein festgelegten, zu untersuchenden Parameter lassen sich in zwei große Gruppen einteilen:

1. Pachymetrische Veränderungen sowie
2. Refraktive Veränderungen

Im Speziellen werden die Veränderungen der Hornhautdicke sowie Veränderungen der Hornhaut-Brechkräfte (speziell der totalen kornealen Brechkraft und des sphärischen Äquivalents) vor und nach stattgehabter PTK-Behandlung analysiert.

Diese Kenngrößen werden mittels tomographischer Vermessung der Hornhaut erhoben.

Infolge der statistischen Auswertung sowie der Einordnung der Ergebnisse in die bestehende Fachliteratur erfolgt eine Bewertung der Ergebnisse.

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Zielvereinbarung festgelegt, sich trotz des breiten Einsatzgebietes von PTK-Anwendungen auf eine bestimmte Indikationsgruppen zu beschränken, um eine Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs zu gewährleisten. Eingeschlossen wurden Patienten, welche unter einer sogenannten epithelialen Basalmembran-Dystrophie litten sowie eine Vergleichsgruppe (siehe Methoden). Es kann folglich keine Aussage getroffen werden über alternative Einsatzfelder der PTK wie zum Beispiel der stromalen Narbenentfernung nach iatrogenen Manipulation, chirurgischer Komplikation oder infizierter Hornhaut [15].

4. Hintergrund

4.1 Relevanz

4.1.1 Indikationsstellung

Die möglichen Anwendungsgebiete der PTK reichen von der Entfernung kornealer Narben über die Glättung irregulärer Hornhautschichten bis hin zur Versiegelung unverbundener Schichten wie Stroma und Epithel [11]. Bei einem solch breitem Anwendungsbereich gilt es als essenziell, eine kritische Indikationsstellung zu bewahren um dem Patienten im Sinne des ärztlichen „Primum non nocere“ unnötige medizinische Eingriffe zu ersparen.

Weiterhin ist auch bei grundsätzlich für die PTK qualifizierenden Fällen die Abwägung aus erwünschten und unerwünschten Folgen für die Indikationsstellung essenziell. Im Rahmen dieser Arbeit soll es dem Leser ermöglicht werden, eine realistische Einschätzung der Konsequenzen der Abladierung vorzunehmen. Durch sichere Einschätzung der induzierten Veränderungen kann die Behandlungsentscheidung erleichtert und die Patientenversorgung verbessert werden.

Darüber hinaus stellt jede medizinische Anwendung ein unter Umständen nicht nötige Beanspruchung von Zeit und Ressourcen des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals sowie des Gesundheitssystems im Allgemeinen dar und sollte vermieden werden. Dies gilt besonders für personal- und kostenintensive Verfahren wie den Einsatz eines Excimer-Lasers als operatives Verfahren.

4.1.2 Patientenaufklärung

Der Patient als Laie verlässt sich in der Vielzahl aller medizinischer Verfahren häufig auf den behandelnden Arzt bei Indikationsstellung. Nichtsdestotrotz oder vielmehr gerade deswegen muss der Patient im Vorhinein gem. § 630 Abs. 1 S. 1 BGB über „sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufgeklärt werden, gem. § 630e Abs. 1 S. 2 BGB insbesondere über „Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten [...]“ [17]. Somit ist auch im Sinne eines adäquaten und rechtlich notwendigen Aufklärungsgesprächs die Kenntnis über das zu erwartende Ergebnis unerlässlich. Auch wenn im Rahmen des Aufklärungsgesprächs häufig mehr auf die möglichen Komplikationen im Gegensatz zu den erwarteten und erwünschten Veränderungen eingegangen wird, ist die Kenntnis und bedarfsgerechte Vermittlung über operatives und postoperatives Ergebnis essenziell für den Behandelnden und Patienten.

4.2 Geschichte des Excimer-Laser

Die wohl erste Excimer-Laser Anwendung am Auge geht zurück ins Jahr 1983. Trokel et al. Beschreiben in ihrem ersten Erfahrungsbericht der Laseranwendung an bovinen Augen erstmals die später bestimmenden Eigenschaften der Laserchirurgie und die Möglichkeit einer der Durchführung eines „chirurgischen“ Schnitts. Bereits in diesem ersten Paper sprechen die Autoren drei verschiedene Möglichkeiten des Excimer-Laser Einsatzes an: (1) Der Gewebeabtrag im Sinne einer Keratektomie, (2) die penetrierenden Schnittführung wie zum Beispiel einer kornealen Transplantation sowie (3) die Möglichkeit einer Beeinflussung der Brechkraft der Hornhaut im Rahmen einer refraktiven Operation [18].

Mit Beginn der 1990er Jahre wurde die Behandlung einer Vielzahl anderer Hornhauterkrankungen, einschließlich Hornhautnarben untersucht und schrittweise erprobt. In diesen Fällen wurde der Laser verwendet, um das erkrankte Gewebe selektiv abzutragen, während das gesunde Gewebe erhalten blieb wodurch die Sehkraft verbessert und das Risiko von rezidivierenden Erosionen reduziert wurde [19, 20].

Ein weiterer Meilenstein zum Siegeszug der Laserchirurgie am Auge stellte die Genehmigung des PTK-Verfahrens durch die FDA im Jahre 1995 dar. Hier wurde bereits auf Sehschwächen hinsichtlich möglicher Anwendungsgebiete verwiesen, wenn auch (noch) nicht als Hauptindikation; speziell genannte Einsatzmöglichkeiten waren hier bereits die Behandlung von Hornhaut-Pathologien im anterioren Bereich, welche die visuelle Funktion inklusive Sehschärfe oder Schmerz beeinflussen. [9, 15, 21].

In den darauf folgenden Jahren führte die Behandlung mittels Excimer-Lasern zu einer neuen Ära in der Augenheilkunde. Heute wird diese wohl am prominentesten zur Korrektur von Refraktionsfehlern im Auge wie Myopie, Hyperopie und Astigmatismus eingesetzt wird: In den mittleren 1990er Jahren wurden Excimer-Laser für refraktive Chirurgie-Verfahren wie photorefraktive Keratektomie (PRK, bereits 1996 von der FDA genehmigt) und Laser-Epithelial-Keratomiectomie (LASEK) verwendet. Diese Verfahren beinhalten die Verwendung des Lasers, um die Hornhaut zu modellieren und Refraktionsfehler zu korrigieren, ohne einen Hornhautlappen wie bei LASIK zu erzeugen [22, 23].

Mittels neuerer Verfahren wie SMILE und LASIK konnte mehr und mehr Patienten vielversprechendes Verfahren angeboten werden, insbesondere bei Konstitutionen mit dünnen Hornhäuten oder trockenen Augen. Auch wenn die SMILE-Methode aktuell die fortschrittlichste Methode darstellt, gibt es dennoch Fälle, in denen LASIK noch immer die bevorzugte Methode ist. Dies gilt zum Beispiel bei Patienten mit hohen Fehlsichtigkeiten oder Unregelmäßigkeiten in der Hornhautform [24].

Excimer-Laser wurden und werden auch für nicht-korneale Erkrankungen eingesetzt. Anfang der 2000er Jahre genehmigte die FDA die Verwendung des Excimer-Lasers zur Behandlung von Psoriasis, einer chronischen Hauterkrankung, die durch rote, schuppige Flecken gekennzeichnet ist. Der Laser wurde verwendet, um die betroffenen Hautzellen selektiv abzutragen, Entzündungen zu reduzieren und Heilung zu fördern. Eine weitere Anwendung des Excimer-Lasers ist die

Behandlung von Vitiligo, einer Hauterkrankung, die durch Flecken von Depigmentierung gekennzeichnet ist. Hier stimuliert der Laser die Produktion von Melanin in den betroffenen Bereichen und hilft die Hautfarbe wiederherzustellen [25].

4.3 Idee und Wirkungsweise der PTK

Ein Grundverständnis über Funktion, Wirkungsweise und technische Grundlagen des Excimer-Lasers ist sowohl für die Behandlung als auch akademische Betrachtungen unerlässlich. Im Rahmen dieser Arbeit soll aus diesem Grund eine kurze Einführung stattfinden. Für Hintergründe oder technische Details sollte dennoch ausführlichere Fachliteratur wie zum Beispiel „Delmdahl R (2010) The excimer laser: Precision engineering. (Nature Photonics 4: 286)“ oder „Basting D, Marowsky G (2005) Excimer Laser Technology (Springer)“ konsultiert werden [22].

Bei Excimer-Laser handelt es sich um gepulste Gasentladungslaser. Diese erzeugen hochenergetisches UV-Licht und sind damit dazu in der Lage einen monochromatischen Lichtstrahl mit sehr kurzer Impulsdauer zu emittieren.

Das Lasermedium besteht aus einem Gasgemisch aus einem Edelgas, einem Halogen und einem Puffergas, das in einer elektrischen Entladung angeregt wird und ionisch gebundene Komplexe aus Edelgas und Halogen bildet. Diese Komplexe können nur als angeregte Moleküle existieren und zerfallen unter Abgabe von UV-Licht, wodurch eine Besetzungsinversion entsteht [22].

Die Besetzungsinversion ermöglicht sehr effiziente, gepulste UV-Laser mit Wellenlängen von 351–193 nm, bei Pulsdauern von wenigen Nanosekunden, Pulsenergien bis in den Joule-Bereich und mittleren Leistungen von einigen zehn Watt. Excimerlaser können prinzipiell nur gepulst betrieben werden und haben Wiederholraten im Bereich von bis zu einigen Kilohertz, bei Pulsenergien von wenigen Millijoule [22].

Darüber hinaus werden Excimerlaser häufig im industriellen Bereich eingesetzt, insbesondere für die Materialbearbeitung. Der typische Aufbau eines Excimerlasers besteht aus einer Laserkavität mit anregenden Elektroden, die das Strahlprofil beeinflussen und meist rechteckig ist. Aufgrund der kurzen Anregungsdauer und der geringen Anzahl an Umläufen im Resonator bildet sich kein homogenes Intensitätsprofil aus, was für refraktive chirurgische Anwendungen nachträglich homogenisiert werden muss [22].

Traditionell wurden große Excimerlaser mit hoher Pulsenergie für industrielle Anwendungen verwendet, während kompakte Excimerlaser mit geringerer Pulsenergie und höherer Pulsfrequenz als Alternative herangezogen wurden. Der Argon-Fluorid-Excimerlaser gilt aufgrund seiner

Wellenlänge von 193 nm und kurzen Pulsdauer als besonders effektiv für photoablativ arbeitende Lasersysteme in der Materialbearbeitung und refraktiven Laserchirurgie [22].

Eigenschaften, welche den ArF-Excimerlaser im Besonderen zum Einsatz im medizinisch / ophthalmologischen Bereich konstituieren sind: (1) Die berührungsfreie Schnittführung, (2) eine hohe Präzision der Schnitte bzw. des Abtrags bis hinein in den Sub-Mikrometer-Bereich sowie (3) die geringe Hitze-Entwicklung auf dem zu bearbeitenden Medium, in diesem Falle der Hornhaut [9, 15, 22].

Gemeinhin als Nachteil oder vielmehr für eine Weiterentwicklung von Alternativen der medizinisch angewendeten ArF-Excimerlaser sprechen (1) die Größe und Unhandlichkeit der Anlagen, (2) die hohe Wartungsintensität sowie (3) hohe Kosten für Anschaffung und Betrieb [22].

4.4 Dystrophien des Hornhaut-Epithels und die IC3D

Die IC3D-Klassifikation der Hornhautdystrophien ist eine international anerkannte Klassifikation, die 2008 veröffentlicht wurde und 2017 in der zweiten Ausgabe aktualisiert wurde. Die Klassifikation basiert auf der Identifikation der zugrunde liegenden genetischen Ursachen und der klinischen Manifestationen der verschiedenen Arten von Hornhautdystrophien. Die Klassifikation bietet eine systematische und standardisierte Methode zur Diagnose und Klassifizierung von Hornhautdystrophien und hilft dabei, eine einheitliche Terminologie und Behandlung zu fördern [26, 27].

Die IC3D unterteilt Hornhautdystrophien in Hauptkategorien anhand der anatomischen Schichten, welche hauptsächlich betroffen sind: (1) Epitheliale und subepitheliale Dystrophien, (2) stromale Dystrophien und (3) Descemet-Membran- und Endothel-Dystrophien. Als Besondere Untergruppe definierten Weiss et al. Die letzte Gruppe (4) als TGFBI-assoziierte Dystrophien. Mutationen im TGFBI-Gen (transforming growth factor beta induced) vereinen eine große Gruppe vermeintlich unterschiedlicher Hornhautdystrophien wie zum Beispiel Reis-Bücklers-Dystrophie, Thiel-Behnke-Dystrophie, gittrige sowie granuläre Hornhautdystrophien [26, 27].

Im Folgenden soll ausschließlich auf die beiden Subgruppen eingegangen werden, welche in der Studie betrachtet wurden;

4.4.1 Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD)

Wie bei den meisten anderen Dystrophien auch existierten bis zur Einführung der IC3D auch für die EBMD eine Mannigfaltigkeit an Namen wie „Cogan mikrozystische Epitheldystrophie“ oder „Vordere Basalmembran-Dystrophie“. Der wohl am weitesten verbreitete ehemalige Name lautete jedoch „Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie“ (MDF-Dystrophie). Dieser sehr beschreibende Name

lässt sich bei erkrankten Patienten für den Untersuchenden gut an der Spaltlampe nachvollziehen anhand der einzeln oder in Kombination auftretenden Befunde:

1. Maps

Landkartenähnliche Veränderungen – diese sind besonders gut bei breitem, hellen Lichtstrahl zu beobachten; histopathologisch entsprechen diese der Basalmembran, welche durch Ablagerung von multilamellärem Material verdickt erscheint

2. Dots

Auch Cogan'sche Dots genannt – Scharf begrenzte, punktförmige Veränderung, teils gruppiert auftretend; diese sind histopathologisches Korrelat intraepithelialer Pseudozysten mit eingelagerten Zelltrümmern („debris“)

3. Fingerprint lines

Parallel angeordnete Linien, welche im direkten Licht leicht übersehen werden können; besonders eindrücklich zu Sehen in regredienten Licht sowie bei erweiterter Pupille; treten auf als Ausdruck einer Verdickung der Basalmembran (ähnlich den „Maps“); diese kann entweder als „zweite“ Basalmembran ins Epithel einwachsen oder aber sich in Form einer Duplikatur übereinander legen und so diesen eindrücklichen Aspekt hervorrufen

4. Blebs

Auch Bron'sche Blebs genannt – als wohl am wenigsten eindrückliche der möglichen Veränderung ist diese ausschließlich in Retroillumination und bei korrekter Fokussierung zu erkennen; histopathologisch handelt es sich hierbei um Hohlräume zwischen Basalmembran und Epithel, in welchen sich fibrillogranuläres Material abgelagert; diese Räume können nur bei nicht adäquater Haftung zwischen Basalmembran und Epithel entstehen und begünstigen somit auch spätere Erosiones des Epithels [27, 28].

4.4.2 Rezidivierende Erosiones ohne zugrundeliegende EBMD

Die am weitesten verbreitete Ursache des rezidivierenden Erosionssyndroms (recurrent corneal erosion syndrome, RCES) stellen korneale Traumata dar [4, 29, 30]. Beispielhaft zu nennen sind hier Verletzungen durch Fingernägel, Pflanzen oder metallische Fremdkörper [29-32].

Bei der Pathogenese kommt es aktuell zu einer stetigen Erweiterung unseres Verständnisses für die Rolle von Neuropeptiden bei der Wundheilung und Zelladhäsion der Hornhaut. Gelatinase, bestehend aus MMP2 und MMP9, spielt eine wichtige Rolle bei der Degradierung und Umstrukturierung von Kollagen Typ 4, einem wichtigen Bestandteil der Basalmembran des Hornhautepithels. Eine Überregulierung dieser Komponenten nach Verletzungen führt schließlich entweder zu einer Degeneration der Basalmembran oder aber zu aberranter Produktion des Hornhautepithels und somit konsekutiv zu schlechter Haftung der kornealen Schichten. Sowohl eine verringerte Haftung im Bereich Epithelzelle – Epithelzelle als auch eine verringerte Haftung zwischen Basalmembran – Epithelzelle führt in der Folge zu einem instabileren Aufbau der Hornhaut, welche in rezidivierenden Erosiones resultieren kann.

Interessanterweise werden dieselben Proteinasen bei Rosazea des Auges verstärkt produziert. Dies deutet auf eine mögliche Verbindung zwischen RCES und Entzündungen der Meibom-Drüsen hin [33-38].

Als andere, nicht traumatische Ursachen des rezidivierenden Erosionssyndroms kommen darüber hinaus weitere korneale Dystrophien, die bullöse Kerathopathie, nächtlicher Lagophthalmus oder stattgehabte refraktive Operationen am Auge infrage [4].

5. Abstract (english) [12]

Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion of various epithelial origins: influence of depth of ablation on pachymetry and refraction

Background: Phototherapeutic keratectomy (PTK) is an established treatment method for patients suffering from either genetic corneal dystrophy or recurrent corneal erosion (RCE) without underlying basement membrane dystrophy, often caused by trauma. Objective: This study aimed to describe the changes in manifest subjective refraction and pachymetry after PTK treatment in patients suffering from epithelial basement membrane dystrophy (EBMD) and traumatic or atraumatic RCE without underlying EBMD.

Material and methods: This was a retrospective, single-center study performed at the Department of Ophthalmology of the Ludwig-Maximilians University (Munich). Patient data were retrospectively collected using the smart-eye database of the Department of Ophthalmology including diagnostic data from an autorefractometer and from the Pentacam HR. All laser treatments were performed with an ablation depth of 10 μm for EBMD patients and 6 μm for RCE patients without EBMD.

Results: Both collectives showed a decrease in pachymetry larger than the calculated ablation depths after a follow-up interval of 126 days (95% CI 104–147 days). While the EBMD collective receiving an ablation of 10 μm showed a decrease of 25.8 μm ($N = 74$; 95% CI 21.2–30.3; $p < 0.001$), the non-EBMD collective receiving an ablation of 6 μm showed a decrease of 12.3 μm ($N = 44$, 95% CI 7.0–17.7; $p < 0.001$). Both, total corneal refractive power (TCRP) as well as spherical equivalent (SE) offered no significant change in preoperative and postoperative comparison for the EBMD collective. On the other hand, patients without underlying EBMD showed a significant myopic decrease in SE of 0.4 dpt (± 0.7 dpt SD, $p < 0.05$). The mean follow-up interval was 126 days (95% CI 104–147 days).

Conclusion: PTK treatment offers an effective method for patients suffering from either EBMD dystrophy or RCE syndrome without underlying EBMD. The final ablation based on pachymetry at the apex can be estimated at 2.3 to 2.6 times higher compared to the original ablation depth. The reasons for this are on the one hand the laser ablation itself and the influence of the reactive wound healing of the corneal epithelium.

6. Material und Methoden

6.1 Kollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv Daten von Patienten, die sich einer PTK an der Augenklinik der Universität München unterzogen haben, erhoben. Hierzu wurden in Zusammenarbeit mit hauseigenen Datenanalysten alle Patienten recherchiert, welche zwischen den Jahren 2014 bis 2020 mittels einer Excimer-Laserung mit PTK Profil behandelt wurden [12].

Hierbei handelt es sich ausschließlich um Patienten, welche in der Augenklinik der Universität München über die Allgemeine-, die Notfall- oder eine der Spezialambulanzen vorstellig wurden und über Beschwerden klagten, welche sich auf rezidivierende Erosiones multipler Genese zurückführen ließen. Von allen untersuchten Patienten wurden hier durch einen Assistenzarzt sowie mindestens einem erfahrenen Oberarzt der LMU München Anamnese erhoben, Visus und Augeninnendruck überprüft sowie eine eingehende Untersuchung des vorderen Augenabschnitts mithilfe von Spaltlampenbiomikroskopie durchgeführt [12].

Nach Aufarbeitung der im Folgenden genannten Datenpunkte wurde von den ursprünglich 911 gelisteten Eingriffen all jene exkludiert, welche nicht mit vergleichbaren Werten vor- und nach Operation nachvollzogen werden konnten. So ergab sich nach Abschluss der Datenerhebung ein Kollektiv von 119 Augen von 106 Patienten, welche untersucht und behandelt wurden sowie ausreichend erhobene Werte aufwiesen, um diese zu vergleichen [12].

6.2 Datenpunkte

Anschließend wurde die Gesamtheit dieser Eingriffe mittels dem klinikeigenen Informationssystem [39] im Nachhinein einzeln eingesehen und nachvollzogen. Zusätzlich zu den bereits vorhandenen Metadaten wie Datum der durchgeführten Ablation, Alter (bei Operation) und Geschlecht des Patienten sowie Lateralität des Auges wurden weitere Datenpunkte hinzugefügt: Durch Recherche in den hinterlegten OP-Protokollen sowie prä- und postoperativen Kontrolluntersuchungen wurden zu jedem Eingriff zusätzlich (1) die Diagnose erhoben, welche zur Indikationsstellung zur PTK geführt hat. Die (2) OR, (3) Sphäre und (4) Zylinder wurden vergleichend prä- und postoperativ ermittelt. Hier wurde im Speziellen darauf geachtet, dass die Erhebung mittels des gleichen Gerätes durchgeführt worden ist. In den vorliegenden Fällen wurde ausschließlich der Nidek AR-1s Autorefraktometer (Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) zur Akquise der Daten genutzt. Aus den erhobenen Werten wurde anschließend das sphärische Äquivalent (SE) mit folgender Formel berechnet:

$$SE = Sphäre + \frac{1}{2} Cylinder$$

Darüber hinaus wurde mittels der Pentacam HR (ebenfalls Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) die K1- und K2-Werte sowie die Pachymetrie am Hornhaut-Apex vor und nach Operation eruiert. Bei der vergleichenden Erhebung der Visusdaten wurde zusätzlich zum

Score ebenfalls die Art der Visuserhebung mitberücksichtigt, um eventuelle Verzerrungen zu vermeiden. So konnte sichergestellt werden, dass beispielsweise kein Visuswert s.c. mit einem Visuswert c.c. bei ein und demselben Patienten verglichen wurde. Unter den erhobenen Visus befanden sich Werte s.c., c.c., stenopäisch sowie mit dem oben genannten OR-Gerät erhobene Daten. Aus den weiteren Patientendaten wurden schließlich noch etwaige Voroperationen erhoben und mithilfe des Datums von Besuchen der Klinik der Zeitabstand bis zur Nachfolgeuntersuchung erhoben. Hier wurde bei mehreren infrage kommenden Besuchen jeweils derjenige Termin und die zugehörigen Messungen ausgewählt, welche am nächsten an der vom Studienteam avisierten Nachfolgeuntersuchung nach 100 Tagen postoperativ lag [12].

Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters wurden die Patienten nicht über die Nutzung Ihrer Daten zu Forschungszwecken aufgeklärt. Die Privatsphäre der Patienten wurde durch eine Anonymisierung der Studienliste gewahrt, eine Nachverfolgung einzelner Patienten im Nachhinein war für die Studie nicht vonnöten. Weiterhin wurden ausschließlich bereits erhobene Daten verwendet, welche im Rahmen der standardisierten Vor- und Nachsorge des PTK-Eingriffes ermittelt wurden. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Termine mit Patienten vereinbart oder durchgeführt [12]. Ein Ethikvotum der wurde durch die Ethikkommission der LMU München unter der Nummer 19-578 bewilligt. Die Erhebung aller Daten und deren Auswertung geschah im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

6.3 Phototherapeutische Keratektomie

In allen Fällen wurde die PTK von einem Arzt der Augenklinik der LMU München durchgeführt, welcher entweder selbst mehrjährige Erfahrung in der Behandlung mit Excimer-Laser-Geräten aufwies oder von einem solchen eine Einweisung erhalten hatte und unter Aufsicht komplikationsfrei eine ausreichende Anzahl an Laserapplikationen nachweisen konnte.

Die Indikation zur PTK-Behandlung wurde in allen Fällen von einem erfahrenen Oberarzt der Augenklinik der Universität München gestellt.

Bei allen durchgeführten Operationen wurde als Laser der ZEISS MEL90 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) verwendet. Im Rahmen eines Ambulanzbesuches in Vorhinein wurden alle Patienten eingehend aufgeklärt über Art, Prognose, Risiken und geplanten postoperativen Verlauf des Eingriffes und anschließend deren Einverständnis schriftlich auf einem standardisierten Aufklärungsbogen dokumentiert.

Im Regelfall ist für diese Art der Operation keine Allgemeinanästhesie vonnöten und wird deshalb auch nicht standardmäßig durchgeführt. Eine Erhebung des jeweiligen Anästhesieverfahrens wurde zu Studienzwecken jedoch nicht durchgeführt.

Zu Beginn der Operation erfolgte die Desinfektion der Augenlider mit Povidon-Jod, anschließend wurde mittels steriler Folie und einem Lochtuch ein steriles Operationsfeld geschaffen und der Zugang zum Auge mittels Öffnung der Folie im Bereich der Lidkanten etabliert. Zur Verhinderung des Lidschlags wurde ein adjustierbarer Lidsperrer verwendet, in welchen superior und inferior

Teile der sterilen Folie mit Wimpern eingeschlagen wurde und somit ein Stören des Operations- und Laservorgangs durch diese Wimpern vermieden werden konnte. Daraufhin begann die Behandlung des Hornhaut-Epithels, beginnend mit einer 9 mm Trepanation und anschließender Behandlung der zentralen Zone des Epithels mit Alkohollösung 20%. Eine großflächigere Behandlung wurde durch den Einsatz des Alkohols innerhalb eines auf die Hornhaut aufgesetzten Trichters (9,5 mm) und die sofortige Absaugung nach 30-sekündiger Einwirkzeit vermieden. Es erfolgte die Spülung des Operationsgebietes mit destilliertem Wasser und anschließend die Präparation des Hornhaut-Epithels unter Einsatz des modifizierten Hockey-Messers. Üblicherweise geschieht dies durch fortlaufende, streichende Bewegungen des Operateurs in Richtung des 3 Uhr Steges bis zur vollständigen Freilegung der Bowman-Membran im zentralen Bereich unter Sicht. Nach abermaliger Spülung mit destilliertem Wasser wurde der Laser-Arm eingeschwenkt und die Eye-Tracker Funktion eingestellt und auf Funktion geprüft. Diese dient der Erkennung von Augenbewegungen des Patienten in Echtzeit und der Anpassung des behandelten Areals. Bei größeren Augenbewegungen, welche nicht durch Anpassungen der Lasereinheit verfolgt werden können, wird ein sofortiger Abbruch des Laservorgangs initiiert. Bei Freigabe der Eye-Tracker Funktion begann die Ablation nach PTK-Profil (Frequenz 500 Hz, PTK standard treatment plan, Strahlenprofil nach Gauss mit Halbwertsbreite 0,7 mm, Wellenlänge 193 nm). Als Ablationstiefe wurden je nach indikationsstellender Diagnose unterschiedliche Parameter gewählt: Während bei allen eingeschlossenen Patienten der Durchmesser des behandelten Areals 7,5 mm betrug, wurden für Patienten mit diagnostizierter EBMD eine Abtragstiefe von 10 μm angesetzt, wohin gegen Patienten mit rezidivierenden Erosionen ohne nachgewiesene EBMD mit einer Abtragstiefe von 6 μm behandelt wurden. Nach Lasereinsatz wurde die gesamte Kornea abermals mit destilliertem Wasser gespült. Im Anschluss daran erfolgte die topische Applikation von Steroiden und Antibiotika zur Vermeidung überschießender postoperativer Reaktionen und Infektionen. Noch im Operationssaal wurde eine therapeutische Kontaktlinse eingesetzt und das behandelte Auge durch eine Lochklappe geschützt. Die therapeutische Kontaktlinse verblieb für mindestens eine Woche im Auge und wurde im Rahmen von Kontrolluntersuchungen bei geschulten Augenärzten entfernt [12].

6.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden durchgeführt mit dem Statistik-Programm RStudio (Version 1.3.959 © 2009–2020 RStudio, PBC). Zum Nachweis eines normalverteilten Datensatzes wurden zum einen Tests graphischer Natur mit Histogrammen durchgeführt, andererseits zusätzlich der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Zur Auswertung selbst wurde der Student-T-Test durchgeführt, es wurden die Standardabweichungen berechnet, 95%-Konfidenzintervalle und statistische Mittel ermittelt. Es wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $<0,05$ und geringer als statistisch signifikant betrachtet [12].

Aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika innerhalb der erhobenen Daten erfolgte eine separate Auswertung für drei unterschiedliche Gruppen: (1) Für die Gruppe mit nachgewiesener EBMD, (2) für die Gruppe rezidivierender Erosionen ohne nachweisbare EBMD und schließlich (3) für die Gesamtgruppe [12].

7. Ergebnisse

7.1 Kollektiv

Nach Ausschluss aller Fälle, welche aus verschiedenen Gründen nicht für eine sinnvolle Vergleichsstudie qualifizieren, konnten insgesamt 119 Augen von 106 PatientInnen betrachtet werden. Die Zusammensetzung des Studienkollektivs lässt sich nachfolgend aus Tabelle 1 entnehmen.

	EBMD (n=75)	Rez.Erosio ohne EBMD (n=44)	Gesamt (n=119)
Frauen [n (%)]	37 (49 %)	18 (41 %)	55 (46%)
Alter [Jahre, Mittelwert \pm SD]	55,5 \pm 13,2	44,6 \pm 13,5	51,9 \pm 14,2
Pachymetrie [μ m, Mittelwert \pm SD]	566,4 \pm 37,0	562,0 \pm 45,7	564,7 \pm 40,2
TCRP Km [dpt, Mittelwert \pm SD]	43,9 \pm 1,9	42,3 \pm 2,2	43,2 \pm 1,9
n = Anzahl, EBMD = Epitheliale Basalmembrandystrophie, SD = Standardabweichung, TCRP = Total corneal refractive power, dpt = Dioptrien			

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchte Patientengruppe

Ausschlussgründe waren unter anderem: Keine kongruenten Daten prä- und postoperativ für PatientInnen (wie z.B. verschiedene Modalitäten der Visuserhebung), PatientInnen von welchen postoperativ keinerlei oder zu wenige Daten vorlagen aufgrund von ophthalmologischer Nachsorge ex domo, PatientInnen mit ophthalmologischen Voroperationen im Speziellen der Hornhaut, PatientInnen welche sich einer Re-PTK unterzogen und doppelt aufgeführte Eingriffe im Datensatz.

Bei Betrachtung des Gesamt-Kollektivs fällt in erster Linie auf, dass die PatientInnen des Kollektivs mit nachgewiesener EBMD zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt beinahe 11 Jahre älter waren als die des Vergleichskollektivs ohne nachgewiesene EBMD. Das EBMD Kollektiv ist hinsichtlich der Geschlechterverteilung etwas ausgewogener als das Gegenkollektiv. So liegt der Frauenanteil beim EBMD-Kollektiv 49% und beim Gegenkollektiv bei 41%.

Der Abstand zwischen OP-Tag und Follow-Up-Untersuchung betrug durchschnittlich 130 Tage (95%-Konfidenzintervall 108,3 bis 151,2 Tage).

Weiterhin wurde für jeden betrachteten Parameter ein Subkollektiv gebildet. Um eine möglichst hohe Fallzahl und damit statistische Aussagekraft zu erhalten wurde die Auswertung auf diese Kollektive basiert. Die verschiedenen Größen der Subkollektive ergeben sich aus der für die Auswertung dieser Studie teilweise unvollständigen Datenlage. So gibt es beispielsweise Patienten, bei denen zwar präoperativ alle Werte erhoben wurden, postoperativ aber Werte, wie die TCRP, fehlen. In der Mehrzahl der Fälle ist davon auszugehen, dass diese Werte zwar vollständig erhoben wurden, jedoch in Einzelfällen nicht vollständig in die Smart-Eye-Datenbank [39] eingespeist wurden.

7.2 Pachymetrie

Entgegen der Erwartung zeigt die Auswertung der erhobenen Daten postoperativ überraschenderweise eine deutlich geringere Hornhautdicke als anzunehmen. Die eingeschlossenen Untersuchungen fanden im Mittel nach einem Follow-Up-Zeitraum von 125,8 Tagen (CI 95%: 104 bis 147 Tage) statt.

7.2.1 EBMD-Kollektiv

Im Kollektiv der Patienten mit nachgewiesener EBMD wurde standardmäßig ein Abtrag von 10 μm vorgenommen. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen betrug die Pachymetrie am Hornhaut-Apex allerdings durchschnittlich 25,8 μm weniger als vom Ausgangswert – somit wurde ein 2,58-facher Abtrag erwirkt. Das 95%-Konfidenzintervall betrug (2–,2 - 30,3) μm bei $n=74$ und einem $p<0,001$.

Eine graphische Darstellung dieser Verhältnisse lässt sich Abbildung 1 entnehmen. Die Abnahme der Hornhautdicke von 566,4 μm auf 540,6 μm lässt sich anhand der beiden Boxplots nachvollziehen. Der rechte Boxplot hingegen zeigt die eigentlich zu erwartende postoperative Pachymetrie. Diese liegt bei 10 μm Ablationstiefe dementsprechend bei 556,4 μm (10 μm geringer dem präoperativ erhobenen Wert).

Veränderung der Pachymetrie nach PTK-Einsatz im EBMD Kollektiv

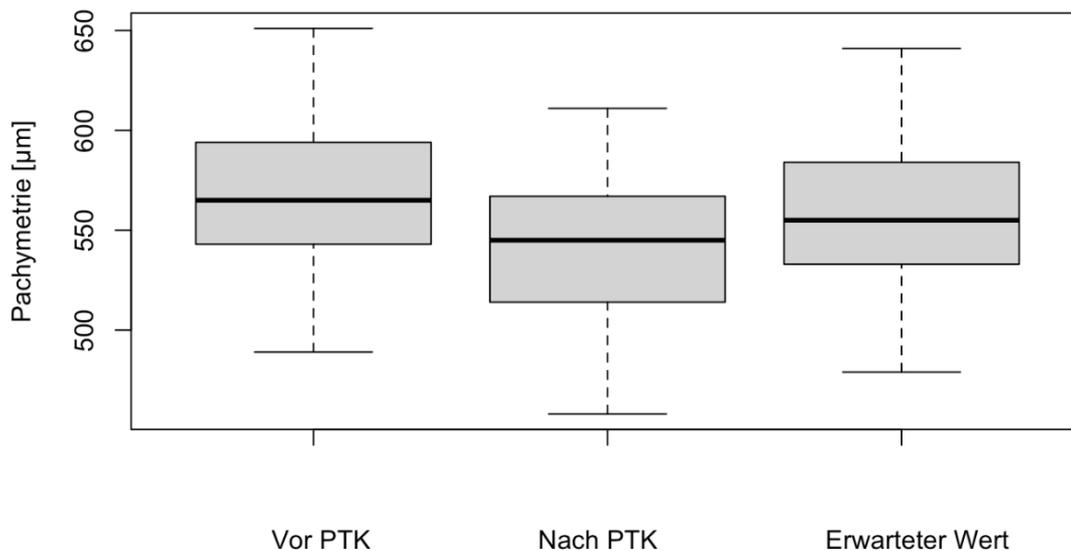


Abbildung 1: Die deutliche Abnahme der Pachymetrie nach PTK lässt sich in beiden Kollektiven graphisch nachvollziehen, ganz rechts gezeigt die rechnerisch zu erwartende Abnahme bei einem Abtrag von 10 µm

7.2.2 Kollektiv rezidivierende Erosiones ohne zugrundeliegende EBMD

Im Vergleichskollektiv der Patienten, welche an rezidivierenden Erosiones ohne nachgewiesene EBMD leiden, zeigt sich eine ähnliche Tendenz, jedoch in weniger starker Ausprägung. Bei einem standardisierten Abtrag in Höhe von 6 µm ergab sich im Follow-Up eine um 12,3 µm geringere Pachymetrie. Dies entspricht einem 2,05-fachen Abtrag gegenüber dem zu erwartenden Ergebnis. Das 95%-Konfidenzintervall betrug (7,0-17,7) µm bei einem n=44 und einem p-Wert von $p < 0,001$.

Eine graphische Darstellung analog zum Kollektiv der EBMD-Patienten zeigt ein ähnliches Bild; während durch den Eingriff die gemessene Hornhaut-Dicke am Apex von 562,0 µm auf 549,7 µm sank, wäre rein rechnerisch postoperativ nur ein Wert im Bereich von 556,0 µm zu erwarten gewesen.

Veränderung der Pachymetrie nach PTK-Einsatz im Non-EBMD Kollektiv

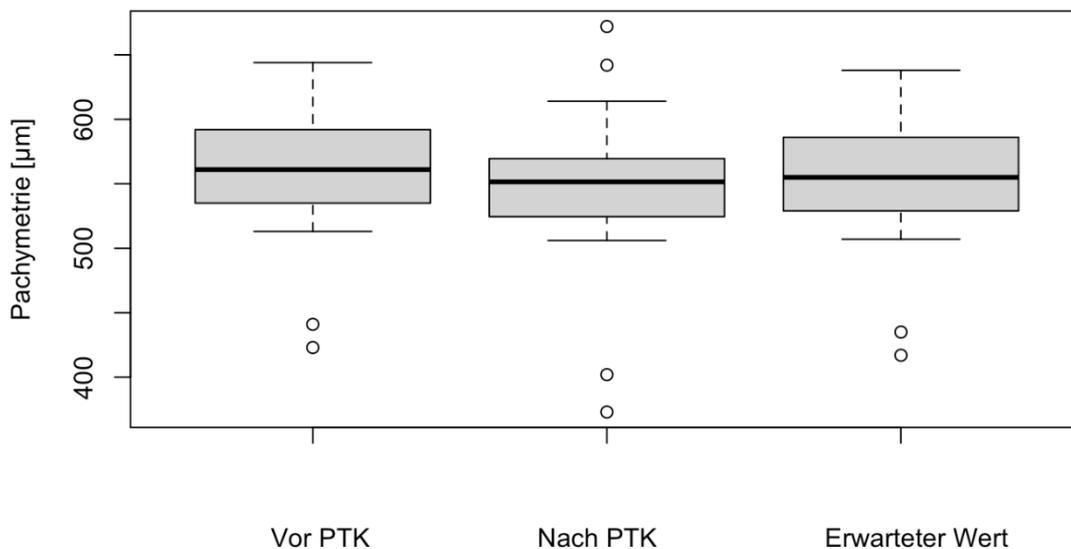


Abbildung 2: Auch im Non-EBMD Kollektiv zeigt sich deutlich die Abnahme der Pachymetrie nach PTK. Auffällig sind zwei Ausreisser mit besonders hohen Pachymetrie-Werten nach Ablation. Der rechte Boxplot zeigt die zu erwartende Abnahme bei einem Abtrag von 6 µm

	Pachymetrie [µm] Präop → Postop	Abnahme Pachymetrie [µm]	SD Abnahme [µm]	CI 95% Abnahme [µm]	p-Wert Abnahme	N Abnahme
EBMD	566,4 → 540,6	25,8	19,6	21,2 – 30,3	<0,001	73
Non-EBMD	562,0 → 549,7	12,3	17,6	7,0 – 17,7	<0,001	43

Tabelle 2: Auswertung der Veränderung der Pachymetrie nach PTK-Einsatz

7.3 Totale korneale Brechkraft

7.3.1 EBMD-Kollektiv

In der prä- und postoperativen Analyse der totalen kornealen Brechkraft für die Subgruppe der Patienten, welche eine nachgewiesene EBMD aufwiesen, ließ sich keine signifikante Veränderung nachweisen. Zwar zeigte sich in unserer Auswertung eine diskrete Zunahme der TCRP im Bereich der zweiten Nachkommastelle von durchschnittlich 43,87 dpt auf 43,93 dpt. Jedoch konnte für diese Veränderung bei der Probandenzahl von $n=66$ keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p \approx 0,31$). Die Standardabweichung betrug $\sim 1,0$ dpt.

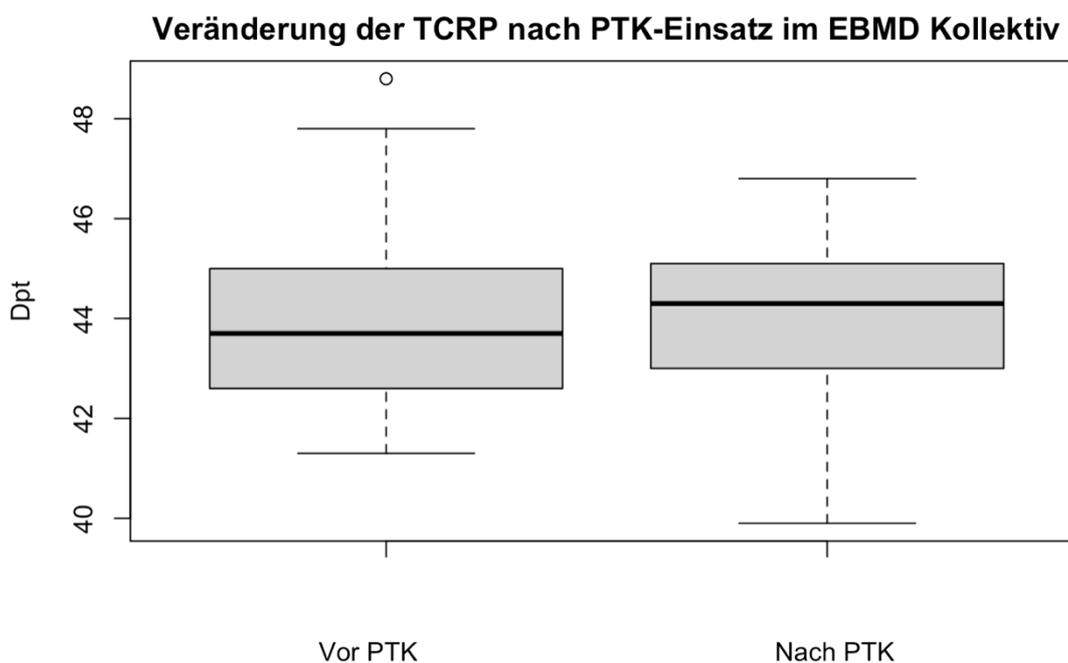


Abbildung 3: **NICHT SIGNIFIKANT** – Eine schwache Zunahme im Bereich der zweiten Nachkommastelle lässt sich in dieser Darstellung der Veränderungen nach Ablation allenfalls erahnen.

7.3.2 Kollektiv rezidivierende Erosiones ohne zugrundeliegende EBMD

Im Gegensatz dazu konnte im Vergleichskollektiv der Patienten mit rezidivierenden Erosiones ohne nachgewiesene EBMD eine signifikante Veränderung in Form einer Zunahme von $\sim 0,3$ dpt gezeigt werden. Der präoperativ ermittelte Durchschnittswert 42,3 dpt stieg postoperativ deutlich auf 42,6 dpt an, was mit einem $p < 0,05$ belegt werden konnte. Die Standardabweichung lag bei $\sim 0,79$ dpt bei einer Probandenzahl von $n=35$.

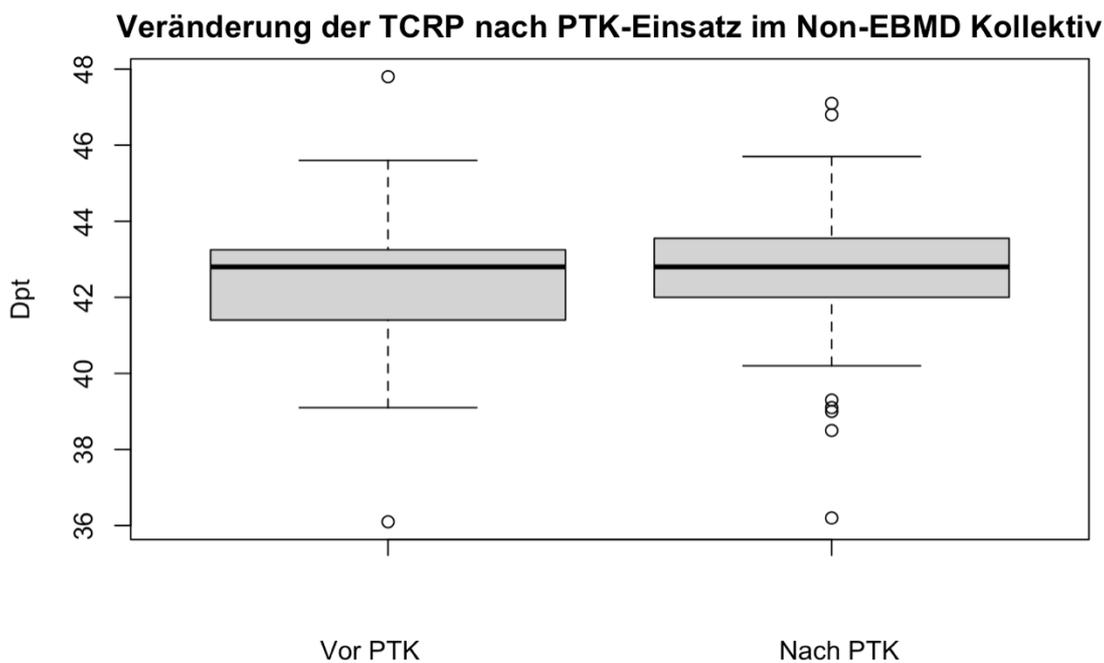


Abbildung 4: In der Darstellung mittels Boxplots zeigt sich die erwähnte Zunahme der Brechkraft. Irritierend mag hierbei sein, dass der Median (illustriert durch den schwarzen Querbalken) in beiden Fällen auf Höhe von 42,8 dpt liegt.

	Veränderung Mittelwert TCRP [Dpt]	SD Veränderung [Dpt]	CI 95% Veränderung [Dpt]	p-Wert Veränderung	N Veränderung
EBMD	0,06	1,02	-0,19 – 0,31	0,31	65
Non-EBMD	0,26	0,80	-0,02 – 0,53	0,03	34

Tabelle 3: Auswertung der Veränderung der totalen kornealen Brechkraft nach PTK-Einsatz

7.4 Sphärisches Äquivalent

7.4.1 EBMD-Kollektiv

Das Kollektiv der Patienten mit nachgewiesener EBMD zeigte nach erfolgtem Eingriff ein diskret niedrigeres sphärisches Äquivalent als zuvor. Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden bei einem $p \approx 0,37$. Die Veränderung belief sich auf eine Abnahme in Höhe von $\sim 0,1$ dpt von ursprünglich $-2,6$ dpt auf $-2,7$ dpt. Die Standardabweichung lag bei $1,5$ dpt und die Probandenzahl bei $n = 45$.

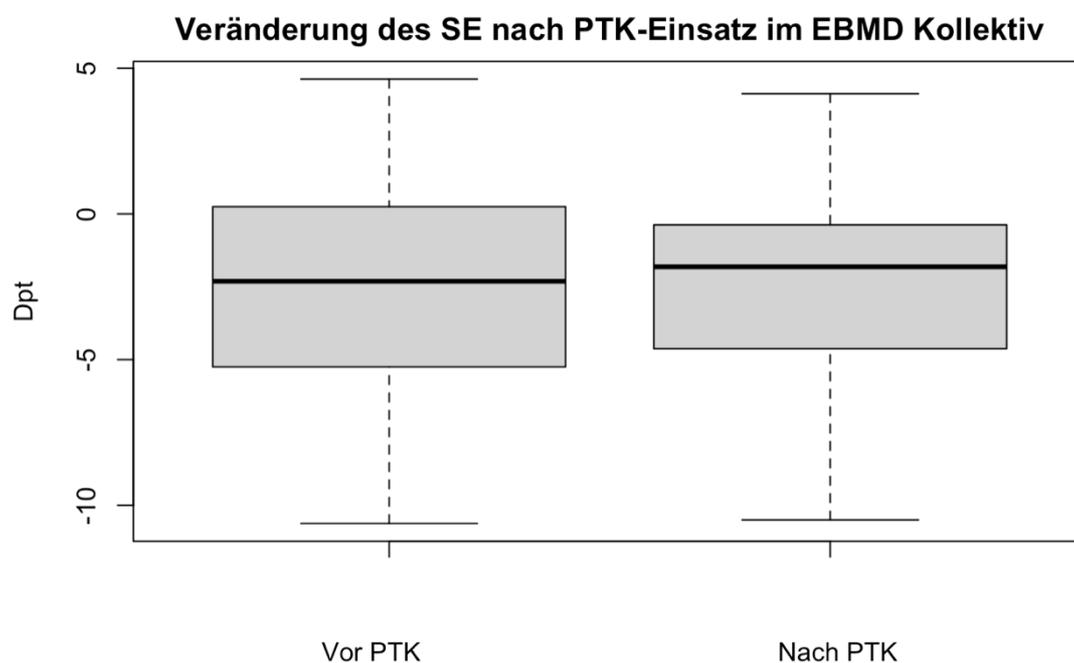


Abbildung 5: **NICHT SIGNIFIKANT** - Die Darstellung des sphärischen Äquivalents vor bzw. nach PTK zeigt keine eindeutige Veränderung in eine Richtung sowie eine weite Streuung der Werte

7.4.2 Kollektiv rezidivierende Erosionen ohne zugrundeliegende EBMD

Das Vergleichskollektiv der Patienten mit rezidivierenden Erosionen ohne nachgewiesene EBMD hingegen zeigte eine deutliche, signifikante Veränderung: Vom ursprünglichen Wert $-1,4$ dpt ausgehend sank das sphärische Äquivalent um $\sim 0,4$ dpt auf $-1,8$ dpt ab. Die Standardabweichung betrug $0,7$ dpt bei einem Kollektiv von $n = 17$, der ermittelte p-Wert lag bei $p < 0,05$.

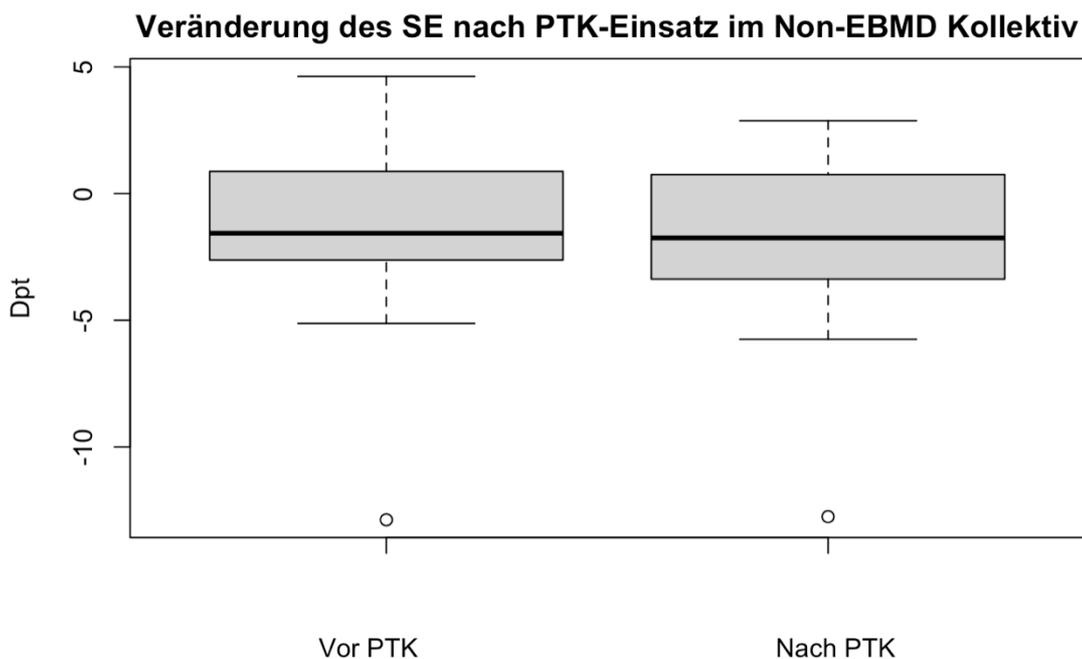


Abbildung 6: Es konnte eine Abnahme nach PTK im Non-EBMD Kollektiv gezeigt werden. Graphisch fallen besonders zwei Outlier auf, diese ließen sich für vor bzw. nach PTK-Einsatz auf denselben Patienten zurückverfolgen.

	Veränderung Mittelwert SE [Dpt]	SD [Dpt]	CI 95% [Dpt]	p-Wert	n
EBMD	-0,07	1,47	-0,51 – 0,37	0,37	45
Non-EBMD	-0,35	0,68	-0,69 - -0,01	0,04	17

Tabelle 4: Auswertung der Veränderung des sphärischen Äquivalents nach PTK-Einsatz

8. Diskussion

Der Aufbau der an (ausschließlich) EBMD erkrankten Hornhaut unterscheidet sich im Bereich des Epithels sowie im Bereich der direkt subepithelial liegenden Bowman-Membran. Durch subepitheliale Einschlüsse und mangelnde Haftung der Bowman-Membran kommt es zu Irregularitäten der Kornea und konsekutiv auch der kornealen Brechkkräfte. Diese Irregularitäten rufen letztendlich die für den Patienten störenden Symptome hervor: Irregulärer Astigmatismus und Sehinderung durch zentrale Veränderungen der Hornhaut, Epiphora und rezidivierende Erosiones [16, 27].

- (3) Bei erfolgreichem Abtrag dieser Problemstellen bildet sich ein reguläres, glattes Zellbett auf Höhe der Bowman-Membran aus, in welches frische Hornhautepithelzellen mit intakter Zell-Zell-Adhäsion migrieren [40, 41]. Aus diesem Grund ist mutmaßlich die korrekte Ablationstiefe essenziell für ein gutes Behandlungsergebnis. Durch die durchgeführten Untersuchungen zeigte sich jedoch ein Unterschied zwischen berechneter und tatsächlicher Ablationstiefe. Hieraus ergeben sich drei Fragen, welche zu beantworten sind (1) Hat die Behandlungstiefe eine Auswirkung auf den Behandlungserfolg, ?

"Es kann nicht genug betont werden, dass die Entfernung des größten Teils der Pathologie in der Regel ausreicht, um ein hervorragendes Ergebnis zu erzielen. Die Entfernung der gesamten Pathologie erfordert in der Regel deutlich mehr Gewebeentnahme" schreiben Ayres et Al. in ihrem Grundsatzpaper zur PTK [9]. Auch in Anbetracht des Ziels des Excimer-Lasers-Einsatzes, welches in der Beseitigung einer bestimmten Pathologie liegt, lässt sich schlussfolgern: Eine ausreichende Behandlungstiefe ist zwar für den Therapieerfolg essenziell – jedoch bedeutet eine tiefere Ablation nicht automatisch eine bessere Behandlung.

- (2) Welche Behandlungstiefe sollte optimal gewählt werden bzw. welche Überlegungen sollten in die Wahl der korrekten Behandlungstiefe einfließen ?

Oberstes und erstes Ziel der Laseranwendung sollte, wie beschrieben, die vollständige Erfassung der Läsionen im Ablationsbereich sein. In mehrere Studien wurde bereits das Mittel einer präoperativen Bildgebung zur Feststellung der genauen Lokalisation und Tiefe etwaiger Zielstrukturen festgelegt. Als Beispiel seien hier die Ultraschall-Biomikroskopie [9] sowie die Vordererabschnitts-OCT [42-45] genannt, welche zu vielversprechenden Studienergebnissen führten. Es ist zu erwarten, dass im Rahmen der personalisierten Medizin in Zukunft diese Wege weiter verfolgt werden und so für den einzelnen Patienten ein individuelles Ablationsprofil anhand der individuell vorliegenden Pathologie erstellt werden wird.

- (3) Welche Nebenwirkungen ergeben sich aus einer höheren Ablationstiefe ?

Wie im Rahmen des Kapitels 7.2 aufgezeigt darf die Ablationstiefe keinesfalls 1:1 auf die präoperative Pachymetrie angewendet werden. Vielmehr sollte die geplante Ablationstiefe mit einem Faktor von 2-3 multipliziert werden, um eine realistische Einschätzung der postoperativen Hornhautdicke (nach abgeschlossener Wundheilung) zu erhalten.

Ein Verständnis der Gewebereaktionen auf die mechanische und lasergestützte Manipulation der Hornhaut bei PTK (durch manuelle Abrasio und Einsatz des Excimer-Lasers) erleichtert dem Behandelnden den selbstbewussten und qualifizierten Einsatz dieses Verfahrens. Über den zeitlichen Verlauf kommt es hierbei durch verschiedene Phasen zu Schwankungen der Pachymetrie:

Als erste Phase – welche in unseren Untersuchungen nicht dargestellt wurde – kommt es nach manueller Abrasio des Hornhaut-Epithels zu einer Abnahme der Hornhaut-Dicke. Siebelmann et Al. stellten diese Abnahme beeindruckenderweise intraoperativ direkt vor PTK dar: Bei dem in dieser Studie verwendeten Verfahren ohne Alkohol zeigte sich nach diesem ersten operative Schritt eine um 86 µm geringere Hornhautdicke als am naiven Auge [46].

Entgegen der intuitiven Überlegung, dass nach erneutem Gewebeabtrag mittels Laser-Ablation die pachymetrischen Messwerte weiter abnehmen, kommt es allerdings in der Phase nach PTK zu einer Dickenzunahme der Hornhaut. Auch dieses Phänomen zeigten Siebelmann et Al. in ihrer Studie auf [46].

McCafferty et Al. postulierten die Vermutung einer früh-postoperativen Schwellung der abladieren Hornhaut-Areale durch den Lasereinsatz – folglich müsste eine Pachymetrie, welche nach der PTK-Anwendung durchgeführt wurde, höhere Werte zeigen [47].

Eine in der Literatur bis heute noch nicht diskutierte These hingegen ist eine korneale Schwellung im Sinne eines Ödems, welches nicht durch PTK sondern durch die meist wenige Minuten zuvor stattgefunden manuelle Abrasio bedingt ist. Da eine zeitliche Entkopplung im Sinne des Operationserfolgs nicht oder nur schwer möglich ist, wird es leider auch in Zukunft nicht möglich sein, zwischen diesen beiden Schwellungs-Ursachen zu unterscheiden und einen der beiden möglichen Faktoren als Hauptursache zu demaskieren.

Die nach abgeschlossenem Heilungsprozess tatsächlich niedriger gemessenen pachymetrischen Werte erklären sich laut Siebelmann et Al. am ehesten über eine Narbenreaktion des Stroma. Diese folge ähnlichen Prinzipien des kornealen Crosslinkings (CXL) [46].

Das CXL wird neben anderen Indikationen mit großem Erfolg bei Patienten eingesetzt, welche unter einer konservativ therapierefrakären Keratokonus-Erkrankung leiden. Ziel der Behandlung mit Riboflavin topisch und anschließender direkter Bestrahlung mit UVA-Licht ist eine neue Verlinkung zwischen den Kollagenfasern der Kornea. So werden stabilere Zell-Zell Verbindungen über weite korneale Areale reichend geschaffen und ein Fortschreiten des Keratokonus verhindert [48].

Zwar wurde bereits in multiplen Studien erfolgreich nachgewiesen, dass die CXL-Behandlung ein weiteres Aussacken der Hornhaut verhindert: Im Verlauf werden Pachymetrien mit niedrigeren Werte gemessen – ein Vergleich zur Studienpopulation der EBMD-Patienten darf jedoch hier nur bedingt gezogen werden. Mutmaßlich ist der Rückgang der Pachymetrie bei CXL-Patienten nicht oder nur teilweise auf einen Gewebeabtrag zurückzuführen, sondern auf die Neuverlinkung der Kollagenfasern und die damit einhergehende Narbenreaktion. Hierdurch kommt es im Verlauf zu einer relativ erhöhten Steifigkeit und Formstabilität der Hornhaut [49]. Es muss jedoch erwähnt

werden, dass im Rahmen des Crosslinkings in Form einer manuellen Abrasio ebenfalls ein geringer Gewebeabtrag erfolgt.

Der aktuelle Forschungsstand besagt, dass im Gegensatz zu Epithel das Hornhaut-Stroma bei Abtrag und / oder Verletzung nur zu eingeschränkter oder gar keiner Regeneration fähig ist. Zahlreiche Studien mit dem Ziel der Verbesserung der stromalen Heilung beziehungsweise einer Verhinderung von Auftreten einer posttraumatischen Trübung wurden bereits durchgeführt und sind derzeit im Gange. [50-53]

Der anatomische Aufbau des Stroma, welches beinahe ausschließlich aus Keratozyten besteht, trägt Verantwortung für den langsamen bis nicht vorhandenen Regenerationsprozess. Die Keratozyten bilden lange, parallel angeordnete Kollagenfibrillen aus Typ I Kollagen aus und haben einen extrem langsamen Stoffwechsel, sodass eine Heilungsprozess in nur im Laufe von Jahren beobachtet werden kann. [52, 54, 55]

Dem gegenüber steht das Epithel mit einer sehr schnellen Zellregeneration, welche bereits nach wenigen Tagen beobachtet werden kann. Ausgehend von den limbalen Stammzellen werden neue epitheliale Zellen gebildet, welche den Epithelschluss von peripher in Richtung zentral vornehmen. [38]

Als klinische Konsequenz hieraus entspringt das in der Studie gewählte postoperative Verfahren: Nach erfolgter Abrasion des kornealen Epithels (im Rahmen der PTK) kann die eingesetzte therapeutische Kontaktlinse bereits nach 7-14 Tagen wieder entfernt werden, da zu diesem Zeitpunkt ein vollständiger Epithelschluss bereits zu erwarten ist.

In der ihrer erstmaligen Zulassung gibt die FDA als Richtwert an, die PTK nicht bei einer erwarteten postoperativen „bed thickness“ von 250 µm einzusetzen [19, 56]. Dieser Wert erscheint sehr gering. Auch wenn bisher nur wenige Untersuchungen zur intraoperativen sowie früh-postoperativen Dickenmessung der Hornhaut durchgeführt wurden [46], sollte ein solch starker Abtrag oder ein Abtrag bei bereits im Vorhinein sehr dünner Hornhaut ausschließlich nach kritischer Indikationsstellung vorgenommen werden.

Eine Darstellung der kornealen Reaktion auf Excimer-Laser-Anwendung und den kornealen Heilungsprozess mithilfe neuer Geräte wie kombinierter Hornhaut Topo-/Tomographie mit Kartierung des Hornhaut-Epithels („epithelial mapping“) stellt hier einen spannenden Ansatz dar, um das Verständnis um die PTK und den Heilungsprozess zu erweitern.

Ein besonders hoher Abtrag ist üblicherweise bei tief liegenden Irregularitäten wie zum Beispiel mehrfach gefalteter Bowman-Membran vonnöten. Eine spezielle Herausforderung für den Behandelnden stellt hier die Wahl der korrekten Abtragstiefe dar; bei zu niedrigem Abtrag ist der Behandlungserfolg nicht gewährleistet, bei zu hohem Abtrag kommt es zu (1) einer stärkeren Ausdünnung der Hornhaut [12] sowie potenziell (2) zu einer abtragsbedingt höheren Irregularität des behandelten Areals [57].

Leider gibt die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung verfügbare Literatur keinen Aufschluss darüber, welche Auswirkungen hinsichtlich einer Abrasio des Hornhaut-Epithels für sich genommen oder im Verhältnis zu einem Excimer-Laser-gestützten Abtrag hinsichtlich Pachymetrie zu erwarten sind. So fällt eine klare Attribution des ausschlaggebenden Faktors für den höheren tatsächlichen Abtrag verglichen mit der geplanten Ablationstiefe schwer.

An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass eine hohe Ablationstiefe sich in oberflächlichen Hornhaut-Schichten stärker auswirkt als in tiefer gelegenen [58]. Dies darf einerseits als limitierender Faktor entgegen einer Anwendung eines linearen Abtragskoeffizienten (wie zum Beispiel 2,6 oder 2,1 in den hier durchgeführten Untersuchungen) verstanden werden. Bei stetig höher werdendem Abtrag sollte gerade in tiefen Schichten wieder eine Abnahme der Relation von erwartetem zu tatsächlichem Abtrag stattfinden. Andererseits darf gerade angesichts der experimentell durchgeführten Ablation in sehr tiefen Schichten durchaus infrage gestellt werden, inwieweit diese Werte auf eine klinische Anwendung übertragbar sind.

Um eine qualifizierte Beurteilung des induzierten refraktiven Fehlers (der Änderung der Total corneal refractive Power, TCRP) zu erreichen schlugen Ayres et Al. im Jahr 2006 eine Abschätzung der PTK-induzierten Auswirkungen mit der Munnerlyn-Formel vor [56]:

$$\text{Refraktiver Fehler (Dpt)} = 3 \times \left(\frac{\text{Ablationstiefe } (\mu\text{m})}{\text{Optische Zone (mm)}} \right)^2$$

Leider lässt sich diese Formel, welche für refraktive Eingriffe wie die LASIK entwickelt wurde, nur unzureichend auf therapeutische Behandlungen wie die PTK anwenden. Bei Einsatz der in der Studie verwendeten Werte wäre somit eine Änderung von 1,7 Dpt (bei 6 μm Abtrag) beziehungsweise von 4,7 Dpt (bei 10 μm Abtrag) zu erwarten, was glücklicherweise nicht der Fall ist.

Darüber hinaus wiesen Chang et Al. darauf hin, dass gerade bei großen optischen Zonen wie der hier verwendeten 8 mm Zone die Munnerlyn-Formel bereits nur mehr schlecht anwendbar ist und ausschließlich mit Korrektur-Faktoren angewendet werden sollte [59].

Die Veränderung des sphärischen Äquivalents lässt sich erfreulicherweise leichter anhand bereits durchgeführter Studien vergleichen. Tobalem et Al. wiesen der optischen Zone einen deutlich größeren Einfluss als der Ablationstiefe zu und geben diese Werte in einem Nomogramm zur besseren Einschätzung des Outcomes an [60]. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung der Tendenz dieser beiden unabhängig voneinander erhobenen Datensets, auch wenn die französische Forschergruppe eine stärkere Abnahme des sphärischen Äquivalents nachweist (und projiziert im Rahmen des Nomogramms).

Zhang et Al. führten 2022 eine ähnliche Studie durch, welche sich hinsichtlich der Veränderung des sphärischen Äquivalents ebenfalls mit den getroffenen Veränderungen deckt. Hier wurde eine Zunahme der hyperopen Veränderung in geringem Maße deutlich. In dieser Betrachtung wurde ausschließlich ein Kollektiv untersucht, welches als Grunderkrankung eine EBMD aufwies. Es zeigt sich, dass sich die vergleichbare Subpopulation unserer Studiengruppe sehr gut mit den

Ergebnissen von Zhang et Al. vergleichen lassen. So zeigen sie dieselbe Tendenz und Größenordnung (Abnahme um 0,03 Dpt im statistischen Mittel). Zudem konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz dieser geringen Abnahme nachgewiesen werden. [61]

Als limitierende Faktoren der durchgeführten Untersuchungen kommen mehrere Punkte in Betracht:

Zum Ersten sei der retrospektive Charakter der Studie genannt. Auch wenn alle PTK-Fälle des fraglichen Zeitraums untersucht wurden, so konnten nicht alle Fälle eingeschlossen werden. Beispielhafte Gründe hierfür sind eine fehlende Nachfolgeuntersuchung bei Patienten, welche sich dazu entschlossen nach erfolgtem Eingriff die Nachsorge über einen augenärztlichen Kollegen im niedergelassenen Bereich durchführen zu lassen, eine andere Klinik konsultierten oder schlicht keine Kontrolluntersuchung durchführen ließen. Zwar darf als Hypothese angenommen werden, dass diese Patienten eher ein gutes postoperatives Ergebnis verzeichneten und die Nachsorge aufgrund einer subjektiven Besserung der Symptomatik oder gar Beschwerdefreiheit zu deren Entscheidung beitrug – jedoch ist dies nicht nachweisbar und bleibt somit nur mehr als theoretische Überlegung bestehen.

Diese Fallstricke bestehen unglücklicherweise bei allen durchgeführten Fall-Kontroll-Studien. Nichtsdestotrotz hat dieses retrospektive Studiendesign seinen festen Platz und sinnvolle Einsatzgebiete, um bei Fragestellungen wie der vorliegenden (festgelegter Eingriff und dessen Resultat) eine gute Einschätzung zu Sinnhaftigkeit, Korrelationen und etwaigen induzierten Veränderungen zu liefern.

Alle retrospektiv erhobenen Daten wurden aus objektiven Untersuchungen, klinischen Untersuchungsberichten sowie Operationsberichten entnommen. Während bei Untersuchungen wie einer Bildgebung der Hornhaut mittels Scheimpflug-Aufnahmen von einer hohen Validität, Reliabilität und Objektivität ausgegangen werden kann, muss bei klinischen Untersuchungsberichten sowie von Menschen verfassten Operationsberichten auch die Möglichkeit einer menschlichen Ungenauigkeit oder eines Fehlers in Betracht gezogen werden. Zur Prävention dessen wurde eine Durchsicht der eingeschlossenen Daten durchgeführt. Es zeigte sich kein Wert, welcher durch seine schiere Größenordnung und Unplausibilität ausgeschlossen werden musste.

Darüber hinaus können verschiedene Biases und Fallstricke bei Untersuchungen, wie beispielsweise die Auswahl der Patienten, die für eine PTK-Behandlung qualifizieren, im Nachhinein nur schwer nachvollzogen werden.

Eine weitere Unsicherheit im Rahmen der getroffenen Beobachtungen stellt die manuelle Abrasio im Rahmen des Eingriffes dar. Ziel der manuellen Abrasio ist ein sauberer Abtrag des Hornhaut-Epithels bis zur Schicht der Bowman-Membran. Dieser wurde ausschließlich von erfahrenen Operateuren durchgeführt. Nichtsdestotrotz muss davon ausgegangen werden, dass bei diesem manuellen Verfahren sowohl Schwankungen des Abtrags beim einzelnen Individuum, als auch interindividuelle Unterschiede bei verschiedenen durchführenden operierenden Augenärzten auftreten. Daraus folgend können und müssen Unterschiede der Pachymetrie, Refraktion und mutmaßlich auch des Behandlungserfolges resultieren, welche die gezeigten Ergebnisse beeinflussen.

Es wurden verschiedene Abtragstiefen des Excimer-Lasers für die beiden Subpopulationen EBMD / Non-EBMD gewählt. Um eine saubere Trennung der beiden Kollektive zu gewährleisten, wurde die Auswertung ebenfalls in zwei getrennten Gruppen durchgeführt. Zudem sollte keinesfalls ein direkter Vergleich zwischen zwei verschiedenen Krankheitsbildern gezogen werden, welche mit verschiedenen Operationen (=Abtragstiefen) versorgt wurden. Es darf bei Untersuchungswerten, die sich in beiden Gruppen synchron vergrößerten / verkleinerten, mutmaßlich von verlässlichen Trends ausgegangen werden. Dennoch darf keine Korrelation oder Kausalität angenommen werden. Diese muss mit speziell hierfür entwickelten Studiendesigns beobachtet und nachgewiesen werden.

Für die Zukunft sollte weiter als Zielsetzung bestehen, ein einheitliches Therapieregime für bestimmte Krankheitsbilder zu etablieren. Diese sollten sich möglichst anhand objektiver Kriterien orientieren, um ein stabiles und womöglich besseres postoperatives Ergebnis zu ermöglichen. Darüber hinaus kann anhand der im Rahmen dieser Behandlungen erhobenen Werte eine bessere Einschätzung der induzierten Veränderungen im Vorhinein getroffen werden.

Eine weitere Möglichkeit der zukünftigen Behandlungen dieser und ähnlicher Krankheitsbilder stellt der weitere Vormarsch der personalisierten Medizin dar. Mittels genauerer Darstellung der Kornea wie etwa kombinierter Hornhaut-Topographie und Tomographie, Kartierung des Hornhaut-Epithels und Möglichkeiten von Big Data in der Medizin / Augenheilkunde werden in Zukunft auch hochindividuelle Therapiekonzepte für Patienten zur Verfügung stehen.

Gerade mit den Möglichkeiten der Epithel-Kartierung und der Betrachtung einzelner Hornhaut-Schichten sollten diese in Zukunft nicht mehr als „Einheit der Hornhaut“ Begriffen werden. Vielmehr sollten die einzelnen Schichten möglichst individuell betrachtet werden, um deren Einfluss auf Entstehung von Erkrankung, Veränderung im physiologischen wie pathologischen Sinne und deren Heilungsprozesse besser nachvollziehen zu können.

In diesem Rahmen dürfen die vorgenommenen Untersuchungen als Beitrag zum wissenschaftlichen Kanon verstanden werden, welche durch konsequente Überprüfung und Infragestellung als dauerhaft widerlegbar gelten müssen und sich zwar der Aufgabe der Vermehrung des Wissens unterordnen, jedoch keinerlei absoluten Wahrheitsanspruch geltend machen.

Originalien

Ophthalmologe
<https://doi.org/10.1007/s00347-022-01638-y>
 Eingegangen: 19. Januar 2022
 Überarbeitet: 30. März 2022
 Angenommen: 4. April 2022

© Der/die Autor(en) 2022



Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierenden Hornhauterosionen verschiedener epithelialer Genese: Einfluss der Ablationstiefe auf Pachymetrie und Refraktion

Vitus Grauvogl¹ · Nikolaus Luft¹ · Niklas Mohr¹ · Matthias Nobl¹ · Maximilian J. Gerhardt¹ · Jakob Siedlecki¹ · Mehdi Shajari^{1,2} · Wolfgang J. Mayer¹

¹ Augenklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München, Deutschland

² Augenklinik, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Rezidivierende Erosionen nach Trauma oder oberflächlichen Hornhautdystrophien des kornealen Epithels stellen für die betroffenen Patienten eine starke Einschränkung der Lebensqualität dar. Dem schmerzhaften Aufreißen des Epithels ist oftmals mit konservativen Mitteln wie lokaler Applikation von Tränensatzmittel oder dem zeitweisen Tragen einer therapeutischen Kontaktlinse gut beizukommen. In schwereren Fällen jedoch kommt regelhaft die phototherapeutische Keratektomie (PTK) zum Einsatz. Ziel dabei ist die reine Beseitigung der dystrophen Areale, ohne dabei die Refraktion des Patienten zu beeinflussen. In diesem Beitrag soll eine Betrachtung der refraktiven und pachymetrischen Veränderungen nach PTK vorgestellt werden.

Die bisherige Studienlandschaft zur phototherapeutischen Keratektomie (PTK) bei epithelialer Basalmembrandystrophie (EBMD) und rezidivierenden Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie beschreibt eine über weite Strecken erfolgreiche Therapie zur Wiederherstellung der kornealen Gewebintegrität [1]. Jedoch liegen derzeit keine qualitativ hochwertigen Studien vor, wel-

che eine belastbare Aussage über die begleitenden refraktiven Veränderungen treffen.

Patienten, welche für eine PTK infrage kommen, stellen sich in der Regel Monate vor Eingriff augenärztlich vor. Klinisch zeigen sich gelockerte Epithelverbände als „Maps“, „Dots“ (auch Cogan-Mikrozysten), „Fingerprint“-Linien oder kieselsteinartige epitheliale Muster (auch Bron-Zysten). Aus diesem Befund heraus erklärt sich auch der vormalige Name der „Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie“.

Hauptbeschwerden sind hierbei stark schmerzhafte Einrisse des kornealen Epithels. Diese treten am häufigsten in den Morgenstunden nach dem Aufstehen auf. Weiterhin klagen betroffene Patienten häufig über Tränenfluss und Sehmin-derung [2]. Als Pathomechanismus wird unter anderem eine in Quantität und Qualität mangelhafte Lubrikation des Auges über die Nachtstunden diskutiert, sodass bei morgendlicher Augenöffnung eine Erosion durch tarsale Verklebungen der Konjunktiva bei bereits vorbestehender stromaler oder epithelialer Instabilität ausgelöst wird [3].

Prädisponierend für dieses Leiden scheinen 1) Dystrophien der Kornea, im Speziellen des Epithels und der Bowman-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Published online: 02 May 2022

Der Ophthalmologe 1

Originalien

Membran und 2) Traumata oder alte Narben des kornealen Epithels, der Bowman-Membran und des Stromas, welche zu einer nicht suffizienten Narbenreaktion führen [3, 4].

Typischer Auslöser einer solchen rezidivierenden Erosion ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie ist ein traumatisches Ereignis mit Verletzung des kornealen Epithels sowie der Bowman-Membran wie etwa Verletzung durch einen Fremdkörper. Teils treten diese rezidivierenden Erosionen auch bei vorgeschädigter Hornhaut z. B. durch Herpesviren auf [4].

Histopathologisches Korrelat der EBMD stellen mehrerlei Veränderungen dar: Einerseits zeigt sich bei den flächigen Veränderungen der „Maps“ und „Fingerprints“ eine Verlagerung der Basalmembran nach intraepithelial, oder es zeigen sich Basalmembranduplikaturen, welche die Erosionen kleineren und größeren Ausmaßes begünstigen. Andererseits zeigen sich im Bereich der Bron-Zysten irreguläre Ablagerungen von fibrillogranulärem Material im subepithelialen Raum, während die Cogan-Mikrozysten oder auch „Dots“ tatsächlich als intraepithelial gelegene Mikrozysten mit zytoplasmatischen Ablagerungen imponieren [2].

Daneben führen auch zahlreiche weitere Dystrophien neben der am weitesten verbreiteten Ursache EBMD zu ähnlichen Beschwerden. Beispielhaft zu nennen sind hier mit dem *TGFBI*-Gen vergesellschaftete Hornhautdystrophien wie die gittrige oder Reis-Bückler-Dystrophie, welche in der durchgeführten Studie explizit nicht betrachtet wurden [2].

Ziel der PTK-Behandlung bei EBMD und rezidivierenden Erosionen ist eine Verdichtung der Hemidesmosomen und somit eine Stabilisierung des Zellverbandes zwischen Bowman-Membran und Epithel [5].

Als übliche primäre, konservative Therapiemöglichkeiten kommen Tränersatzmittel sowie therapeutische Kontaktlinsen, teils unter Begleitung oraler systemischer Analgetika, zum Einsatz. Neuere, weniger erprobte Therapiemöglichkeiten beinhalten den Einsatz von Matrix Metalloproteinaseinhibitoren, topischen Wachstumsfaktoren und autologen, serumbasierten Augentropfen [6]. In konservativ therapieresistenten Fällen folgt in der Regel eine manuelle Abrasio des

Zusammenfassung

Einführung: Die phototherapeutische Keratektomie gilt heute als etabliertes Therapieverfahren für Patienten, welche unter therapierefraktären genetisch bedingten Hornhautdystrophien oder rezidivierenden Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie leiden.

Ziel der Arbeit: Ziel der Arbeit war es, Änderungen der Refraktion und der Pachymetrie nach phototherapeutischer Keratektomie bei Patienten, welche eine epitheliale Basalmembrandystrophie oder rezidivierende Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie (traumatisch/nichttraumatisch bedingt) aufweisen, zu analysieren.

Material und Methoden: Die Patientendaten wurden retrospektiv aus dem Smart-Eye-Data-Datenbank-System der Augenklinik der LMU in den Jahren 2014 bis 2020 zusammen mit diagnostischen Daten aus Pentacam HR und Autorefraktometer ausgewertet. Als festes Therapieregime wurde eine Photoablation von 10 µm für epitheliale Basalmembrandystrophie und 6 µm für Patienten ohne Basalmembrandystrophie gewählt.

Ergebnisse: In beiden Kollektiven konnte eine Abnahme der Pachymetrie am Apex nachgewiesen werden (epitheliale Basalmembrandystrophie: Abnahme 25,8 µm, ±19,6 µm SD, Bandbreite -12–97 µm; keine Basalmembrandystrophie: Abnahme 12,3 µm, ±17,6 µm SD, Bandbreite -39–68 µm). Es kam zu keiner signifikanten Zu- oder Abnahme der „total corneal refractive power“ im epitheliale Basalmembrandystrophie-Kollektiv, im Kollektiv der rezidivierenden Erosionen ohne Basalmembrandystrophie zu einer signifikanten Zunahme von 42,3 dpt auf 42,6 dpt (Veränderung ±0,8 dpt SD, $p < 0,05$). Das sphärische Äquivalent zeigte keine Veränderung im Follow-up-Intervall für das epitheliale Basalmembrandystrophie Kollektiv. Hingegen zeigte das Kollektiv ohne Basalmembrandystrophie eine statistisch signifikante Abnahme des SE um 0,4 dpt (±0,7 dpt SD, $p < 0,05$). Das mittlere Follow-up-Intervall betrug 126 Tage (CI 95%: 104 bis 147 Tage).

Schlussfolgerung: Ein signifikanter Einfluss auf die Refraktion konnte in der durchgeführten Studie in Bezug auf die „total corneal refractive power“ für beide Kollektive nur in geringem Maße festgestellt werden. Der finale Abtrag anhand der Pachymetrie am Apex hingegen kann auf das 2,3- bis 2,6-Fache der ursprünglichen Ablationstiefe geschätzt werden. Ursachen hierfür sind einerseits der Laserabtrag selbst sowie der Einfluss der reaktiven Wundheilung des kornealen Epithels.

Schlüsselwörter

Excimerlaser · Korneales Epithel · Korneale Dystrophien · Phototherapeutische Keratektomie · PTK

kornealen Epithels mit Applikation einer therapeutischen Kontaktlinse. In vereinzelt Fällen wird aus dem osteuropäischen und asiatischen Raum auch über eine Glättung der Bowman-Membran mittels Diamantfräse berichtet, welche vielversprechende Erfolge zu zeigen scheint, jedoch gilt es hier, noch weitere Studien und Metaanalysen dieses Vorgehens abzuwarten [7, 8].

Auch wenn der therapeutische Erfolg im Sinne einer Beschwerdefreiheit des Patienten gut einschätzbar ist [9], so erlauben die in der bisherigen Literatur angegebenen Werte leider noch keine zuverlässige Einschätzung der postoperativen Veränderungen zu Pachymetrie, sphärischem Äquivalent der Refraktion (SE) und „total corneal refractive power“ (TCRP)[10, 11].

Ziel der Arbeit ist daher, anhand eines festen Therapieregimes mit standardisierten Werten für Region und Tiefe des Abtrags mittels PTK ein besseres Verständnis für die refraktiven sowie topografischen Auswirkungen des Lasereingriffs auf die Kornea zu erzielen.

Methodik

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie zu Patienten, welche sich in den Jahren 2014 bis 2020 einer PTK an der Augenklinik der LMU München unterzogen haben.

Alle Patienten stellten sich entweder primär oder nach vorheriger Zuweisung in der spezialisierten Hornhautsprechstunde des Universitätsklinikums der LMU vor. Nach Anamneseerhebung und klinischer

Tab. 1 Übersichtstabelle zum Kollektiv der eingeschlossenen Patienten

	EBMD (n = 75)	Rez. Erosio ohne EBMD (n = 44)
Frauen, n (%)	37 (49 %)	18 (41 %)
Alter in Jahren, Mittelwert \pm SD	55,5 \pm 13,2	44,6 \pm 13,5
Pachymetrie in μ m, Mittelwert \pm SD	566,4 \pm 37,0	562,0 \pm 45,7
TCRP Km in dpt, Mittelwert \pm SD	43,9 \pm 1,9	42,3 \pm 2,2

EBMD epitheliale Basalmembrandystrophie, SD Standardabweichung, TCRP „total corneal refractive power“, dpt Dioptrien

Untersuchung mithilfe der Spaltlampe erfolgte bei allen eingeschlossenen Patienten die Diagnose 1) einer epithelialen Basalmembrandystrophie oder 2) einer rezidivierenden Erosion ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie [12].

Zur Planung der Therapie wurde vor Laserung eine Bildgebung mittels Pentacam HR (Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar) durchgeführt, bei der unter anderem eine Pachymetrie zur Ermittlung des „Pachy Apex“-Wertes durchgeführt wurde. Hierbei wurde im Speziellen auf eine gute Aufnahmequalität geachtet (Quality Score \geq OK, Korrekte Zentrierung stets gegeben). Weiterhin wurden bei allen Patienten die beste subjektive Refraktion, das sphärische Äquivalent mittels des Oculus/Nidek AR-1s Autorefraktometers (Oculus) sowie die TCRP mittels der Pentacam HR (Oculus) gemessen.

Die PTK selbst wurde mittels ZEISS MEL90 (500 Hz, Standard treatment plan für PTK, Gaussches Strahlenprofil mit Halbwertsbreite 0,7 mm, Wellenlänge 193 nm) durchgeführt. Nach Zustimmung zum Eingriff und erfolgter Anästhesievorbereitung erfolgte zunächst eine Desinfektion der Lider, anschließend ein komplettes Abkleben der Lider inklusive Lidkanten und der Wimpern durch eine sterile Klebefolie und Abdeckung des restlichen Situs durch ein steriles OP-Tuch. Es folgten das Einsetzen des adjustierbaren Lidsperrers und sukzessives Öffnen bis auf die erforderliche Weite, Ansetzen des Trepanns mit 9 mm Durchmesser und anschließendem Trepanieren des Epithels. Daraufhin wurde ein Trichter des Durchmessers 9,5 mm adjustiert, um das Übersichten des Epithels im Trichter mit 20%iger Alkohollösung zu ermöglichen. Nach 30s erfolgte das Abtupfen der aufgetragenen Lösung. Nachfolgend Spülung mit Aquadest, vorsichtiges Anpräparieren und komplettes Zurückstreifen des

Epithels zum 3:00 Uhr-Steg sowie Entfernung des Epithels mittels modifizierten Hockeymessers. Anschließend erfolgte die Applikation des Excimerlasers unter Eye-tracker-Kontrolle. Die Abtragtiefe wurde abhängig von der zuvor gestellten Diagnose für EBMD-Patienten in Höhe von 10 μ m gewählt, für Patienten ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie in Höhe von 6 μ m. Abschließend erfolgten eine weitere Spülung der Kornea mit Aquadest sowie Gabe von Steroid- und antibiotischen Augentropfen ohne Konservierungsmittel (wie z.B. Levofloxacin). Zum postoperativen Procedere gehörten standardmäßig das Einsetzen einer therapeutischen Kontaktlinse für mindestens 1 Woche sowie das Anbringen einer Lochklappe.

Alle relevanten erhobenen Daten wurden im Smart-Eye-Data-Datenbank-System der Augenklinik gespeichert [13]. Zur Datenerhebung wurde auf ebendiese klinikeigene Befunddatenbank sowie ärztliche Berichte der Spezialambulanz Hornhautleiden zurückgegriffen. Nach Zusammentragen der erhobenen Daten erfolgte die statistische Auswertung mittels des Statistik-Programmes RStudio (Version 1.3.959 © 2009–2020 RStudio, PBC).

Es wurde eine separate Auswertung für das Patientenkollektiv mit EBMD, mit rezidivierenden Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie sowie für die Gesamtgruppe durchgeführt. Die Normalverteilung wurde geprüft mithilfe grafischer Tests anhand von Histogrammen sowie zusätzlich mittels Shapiro-Wilk-Test.

Zur statistischen Auswertung wurde der t-Test durchgeführt, Standardabweichungen, 95 %-Konfidenzintervalle wurden ermittelt sowie die Vergleiche anhand des statistischen Mittels und der zugehörigen Abweichungen angestrengt. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse

gewertet mit einem p-Wert von $< 0,05$ und geringer.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 119 Augen von 106 Patienten im Rahmen der Studie untersucht.

Alle genannten Bildgebungen und Messungen wurden beim jeweiligen Patientenkollektiv nach erfolgtem Eingriff wiederholt innerhalb eines mittleren Follow-up-Intervalls von 130 Tagen (CI 95 %: 108,3–151,2).

Die Verteilung des Kollektivs vor Eingriff lässt sich anhand der **Tab. 1** nachvollziehen.

Auswirkungen der PTK auf die Pachymetrie

Sowohl im Kollektiv des 10 μ m Abtrags/EBMD-Kollektiv als auch in der Vergleichsgruppe mit 6 μ m Abtrag/rezidivierende Erosio ohne EBMD-Kollektiv zeigte sich im mittleren Follow-up nach 125,8 Tagen (CI 95 % 104 bis 147 Tage) ein stärkerer Abtrag, als rein rechnerisch vorliegen müsste:

Ein Abtrag von 10 μ m führte nach abgeschlossener Narbenreaktion des Stromas und Epithels zu einem Verlust in der Pachymetrie von 25,8 μ m (2,58-facher Abtrag) (CI 95 % 21,2–30,3; $n = 74$; $p < 0,001$).

Ein geringerer Abtrag von 6 μ m beim Kollektiv der rezidivierenden Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie führte nach Abschluss zu einem Verlust von 12,3 μ m (2,05-facher Abtrag) (CI 95 % 7,0–17,7; $n = 44$; $p < 0,001$).

Eine grafische Darstellung der Abweichung vom rechnerisch zu erwartenden Ergebnis lässt sich in **Abb. 1** nachvollziehen.

Auswirkungen der PTK auf die TCRP

Die geringere Änderung der TCRP von 43,87 dpt (CI 95 % 43,5–44,2 dpt; $n = 66$) auf 43,93 dpt (CI 95 % 43,5–44,3 dpt; $n = 66$) im EBMD/10- μ m-Kollektiv stellte sich als nicht signifikant in jegliche Richtung heraus.

Demgegenüber zeigte das Kollektiv der rezidivierenden Erosionen ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie/6 μ m

Originalien

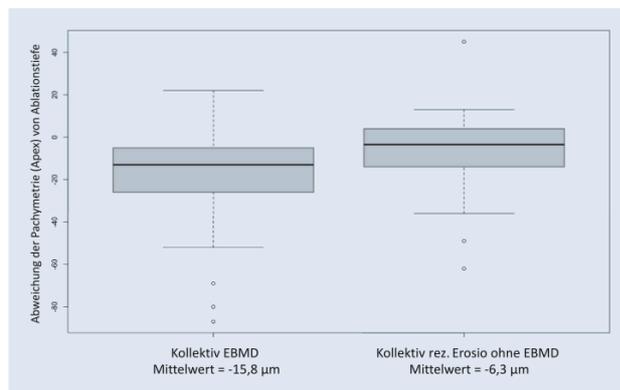


Abb. 1 ▲ Die vorliegende Studie zeigt auf, dass nach PTK von Hornhauterosionen verschiedener Genese unterschiedliche Pachymetriewerte erhoben werden. Die angeführten Tafeln verdeutlichen die Ergebnisse. Gezeigt ist die Abweichung der finalen Pachymetrie von der präoperativen Pachymetrie abzüglich der Ablationstiefe

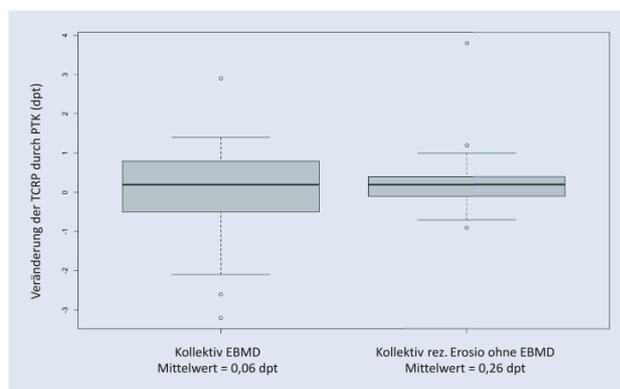


Abb. 2 ▲ Veränderung der totalen Brechkraft der Kornea vor und nach PTK-Einsatz. Das Kollektiv der rezidivierenden Erosionen ohne EBMD zeigt eine signifikante Zunahme von 0,3 dpt

eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) von 42,3 dpt (CI 95 % 41,6–43,1 dpt; $n = 35$) auf 42,6 dpt (CI 95 % 41,8–43,4 dpt; $n = 35$).

Grafisch stellen sich diese Ergebnisse, wie in **Abb. 2** präsentiert, dar. Mittels Darstellung in Form eines Bland-Altman-Plots (**Abb. 3**) zeigt sich die Gruppierung der postoperativen Werte nahe um die Ausgangswerte (Nulllinie).

Auswirkungen der PTK auf das SE

Vor Eingriff betrug die mittlere SE des EBMD-Kollektivs $-2,6$ dpt (CI 95 % $-3,7$ bis $-1,6$ dpt; $n = 46$), nach dem Eingriff $-2,7$ dpt (CI 95 % $-3,6$ bis $-1,8$ dpt; $n = 46$). Eine signifikante Veränderung konnte nicht bewiesen werden.

Das Kollektiv der Patienten ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie hingegen senkte sich von einer SE $-1,4$ dpt (CI 95 % $-3,4$ – $0,5$ dpt; $n = 18$) auf

$-1,8$ dpt (CI 95 % $-3,6$ – $0,1$ dpt; $n = 18$) auf einem Signifikanzniveau $p = 0,02$.

Dieses Verhältnis lässt sich **Abb. 4** entnehmen.

Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden die durch eine PTK verursachten Veränderungen der Kornea bei Patientengruppen mit EBMD-Dystrophie und rezidivierender Erosio ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie betrachtet und verglichen.

Auffällig in der Analyse stellte sich der Vergleich zwischen dem rechnerisch zu erwartenden und tatsächlichen Abtrag dar. Bei einer Ablationstiefe von $6 \mu\text{m}$ ließ sich schlussendlich in der Pachymetrie eine im Mittel $12,3 \mu\text{m}$ dünnere Pachymetrie der zentralen Kornea darstellen, bei einem Abtrag von $10 \mu\text{m}$ gar eine Differenz von $25,8 \mu\text{m}$. Diese Differenz zwischen rechnerischem und tatsächlichem Abtrag nach Heilungsvorgang kommt zustande als Mischung aus einerseits dem vorgenommenen Abtrag durch Lasereinsatz, zum anderen im Rahmen einer Narbenreaktion iatrogen hervorgerufen wird wie etwa im Rahmen des Corneal-cross-Linkings (CXL). Durch das zusätzlich entfernte Gewebe kommt es jedoch anders als bei CXL zu keiner vollständigen Restitution der Pachymetrie am Apex [14]. Weiterhin ist davon auszugehen, dass auch die vor Laserapplikation erfolgte mechanische Abrasio der bei EBMD oftmals mehrfach vorliegenden bzw. verdickten Bowman-Membran zu einer verringerten Pachymetrie am Apex beiträgt.

Aus diesen Gründen kann die festgestellte 2,1- bis 2,6-fache Abtragstiefe keinesfalls als linearer Faktor in die Planung mit einbezogen werden. Vielmehr scheint die Abnahme der Pachymetrie am Apex bei höherer (geplanter) Abtragstiefe im Verhältnis abzunehmen.

In der betrachteten Studiengruppe konnte keine signifikante Änderung der besten subjektiven Refraktion durch den Eingriff nachgewiesen werden. Auch die Werte der TCRP vor bzw. nach Lasereinsatz zeigen nur einen sehr geringen Anstieg bei einer Ablationstiefe von $6 \mu\text{m}$ von

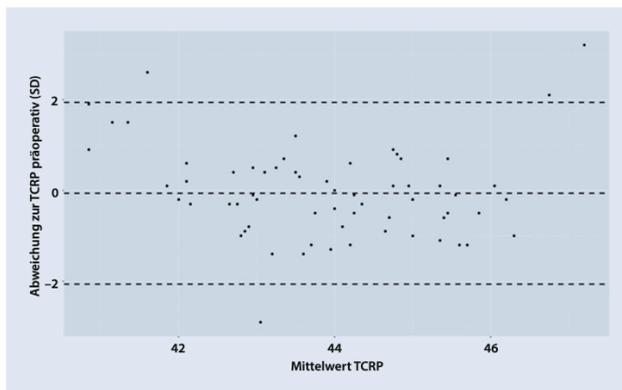


Abb. 3 ▲ Bland-Altman-Plot zur Veränderung der TCRP nach Eingriff. Die absolute Brechkraft zeigt nach Eingriff eine Streuung um präoperativen Wert, eine Abhängigkeit von der ursprünglichen Brechkraft ist nicht erkennbar. Die *mittlere gestrichelte Linie* zeigt den Mittelwert, die beiden *äußeren gestrichelten Linien* zeigen die 1,96-fache Standardabweichung vom Mittelwert

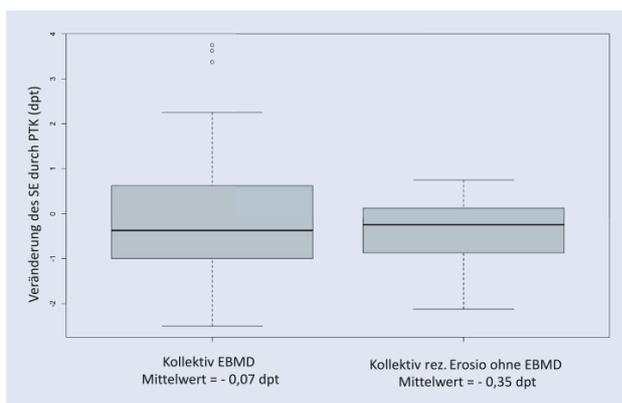


Abb. 4 ▲ Veränderung des sphärischen Äquivalents vor und nach PTK-Einsatz. Beide Kollektive zeigen eine diskrete Myopisierung, nur im Kollektiv der rezidivierenden Erosiones ist diese signifikant

42,3 auf 42,6 dpt, bei einer Ablationstiefe von 10 μm gar nur Bereich der zweiten Nachkommastelle (43,87 auf 43,93 dpt). Einen wesentlichen Faktor zur Stabilität der Brechkraft stellt die optische Zone des Patienten dar. Aufgrund des standardisierten Protokolls wurde für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten eine einheitliche Ablationszone von 8 mm gewählt.

Als besondere Auffälligkeit zeigte sich die signifikante Abnahme des SE nach PTK-Einsatz im Kollektiv der rezidivierenden

Erosiones ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie. Das vermehrt myope Outcome konnte bereits in einer anderen Studie von Tobalem et al. nachgewiesen werden und deckt sich mit den von uns vorgenommenen Beobachtungen [15]. Als mögliche Erklärung werden hier Lasereigenschaften angeführt, welche zu einer stärkeren Ablation der Peripherie im Gegensatz zum Zentrum führen. Zum besseren Verständnis ist hier weitere Forschung vonnöten.

Limitierende Faktoren stellt einerseits die manuelle Abrasio unter Alkohol auf das postoperative Ergebnis dar, andererseits der retrospektive Charakter des Studiendesigns.

Da in den beiden vorliegenden Kollektiven mit einem standardisierten Abtrag abhängig von der vorbestehenden Diagnose gearbeitet wurde, ist eine Beeinflussung durch die jeweilige Hornhauterkrankung nicht auszuschließen. Ein Vergleich zwischen Kollektiven mit EBMD und Patienten ohne zugrunde liegende Basalmembrandystrophie könnte hier weiterführend vorgenommen werden.

In Zukunft bedarf es zum gezielteren und individualisierten Einsatz der PTK standardisierter Therapieregime, welche anhand objektiver Kriterien angewendet werden können. In der durchgeführten Studie konnte durch die einheitlich verwendeten Abtragswerte für Ablationsregion und -tiefe eine bessere Einschätzung zum Verhalten der Kornea postoperativ getroffen werden.

Eine Aussage über Auswirkungen auf die vollständige Topografie der Kornea kann mittels der erhobenen Daten nicht getroffen werden. Aus diesem Grund sind weitere Studien unter Nutzung eines Epithelial-Mappings vonnöten.

Fazit für die Praxis

- Bei Wahl der Ablationstiefe sollte neben den therapeutischen Aspekten ebenfalls berücksichtigt werden, dass die finale Pachymetrie nach Eingriff etwa um das 2-Fache bis 2,5-Fache des angestrebten Abtrags geringer ausfällt verglichen mit dem präoperativen Befund.
- Eine **namhafte** Änderung der refraktiven Werte für TCRP und SE ließ sich im EBMD-Kollektiv nicht nachweisen.
- Bei Patienten mit rezidivierenden Erosiones ohne zugrunde liegende Dystrophie ist mit einer geringen Myopisierung von ca. 0,3 dpt nach PTK-Applikation zu rechnen.

Korrespondenzadresse

Herr apl. Prof. Dr. med. Wolfgang J. Mayer, FEBO
Augenklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Mathildenstr. 8, 80336 München, Deutschland
wolfgang.j.mayer@med.uni-muenchen.de

Abstract

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Grauvogl, N. Luft, N. Mohr, M. Shajari und W.J. Mayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Siedlecki: Vortragshonorare und Reisekostenerstattung von Carl Zeiss Meditec AG, Novartis Pharma GmbH, Bayer AG, Pharm-Allergan GmbH, Oculentis OSD Medical GmbH, Heidelberg Engineering GmbH. Beraterhonorare von Novartis GmbH, Apellis Pharmaceuticals, Bayer AG, Pharm-Allergan GmbH. Reisekostenerstattung von Oertli AG, M. Gerhardt: Vortragshonorare und Reisekostenerstattung von Novartis GmbH, M. Nobl: Reisekostenerstattung von Alcon Pharmaceuticals AG, Santen GmbH.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Wilson SE et al (2017) Phototherapeutic keratectomy: science and art. *J Refract Surg* 33(3):203–210
2. Weiss JS et al (2015) IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea* 34(2):117–159
3. Miller DD et al (2019) Recurrent corneal erosion: a comprehensive review. *Clin Ophthalmol* 13:325–335
4. Kasparova EA et al (2010) Recurrent herpetic corneal erosion: diagnosis and treatment. *Vestn Oftalmol* 126(5):3–8
5. Kohnen T (2011) *Refraktive Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S390
6. Lin SR, Aldave AJ, Chodosh J (2019) Recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 103(9):1204–1208
7. Mamikonyan VR et al (2018) Polishing of Bowman's membrane with diamond burr in the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *Vestn Oftalmol* 134(5):162–167

Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion of various epithelial origins: influence of depth of ablation on pachymetry and refraction

Background: Phototherapeutic keratectomy (PTK) is an established treatment method for patients suffering from either genetic corneal dystrophy or recurrent corneal erosion (RCE) without underlying basement membrane dystrophy, often caused by trauma. **Objective:** This study aimed to describe the changes in manifest subjective refraction and pachymetry after PTK treatment in patients suffering from epithelial basement membrane dystrophy (EBMD) and traumatic or atraumatic RCE without underlying EBMD.

Material and methods: This was a retrospective, single-center study performed at the Department of Ophthalmology of the Ludwig-Maximilians University (Munich). Patient data were retrospective collected using the smart-eye database of the Department of Ophthalmology including diagnostic data from an autorefractometer and from the Pentacam HR. All laser treatments were performed with an ablation depth of 10 µm for EBMD patients and 6 µm for RCE patients without EBMD.

Results: Both collectives showed a decrease in pachymetry larger than the calculated ablation depths after a follow-up interval of 126 days (95% CI 104–147 days). While the EBMD collective receiving an ablation of 10 µm showed a decrease of 25.8 µm ($N=74$; 95% CI 21.2–30.3; $p < 0.001$), the non-EBMD collective receiving an ablation of 6 µm showed a decrease of 12.3 µm ($N=44$, 95% CI 7.0–17.7; $p < 0.001$). Both, total corneal refractive power (TCRP) as well as spherical equivalent (SE) offered no significant change in preoperative and postoperative comparison for the EBMD collective. On the other hand, patients without underlying EBMD showed a significant myopic decrease in SE of 0.4 dpt (± 0.7 dpt SD, $p < 0.05$). The mean follow-up interval was 126 days (95% CI 104–147 days).

Conclusion: PTK treatment offers an effective method for patients suffering from either EBMD dystrophy or RCE syndrome without underlying EBMD. The final ablation based on pachymetry at the apex can be estimated at 2.3 to 2.6 times higher compared to the original ablation depth. The reasons for this are on the one hand the laser ablation itself and the influence of the reactive wound healing of the corneal epithelium.

Keywords

Excimer laser · Corneal epithelium · Corneal dystrophies · Phototherapeutic keratectomy · PTK

8. Watson SL, Leung V (2018) Interventions for recurrent corneal erosions. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):Cd1861
9. Dedes W et al (2015) Phototherapeutic keratectomy (PTK) for treatment of recurrent corneal erosion: correlation between etiology and prognosis—prospective longitudinal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253(10):1745–1749
10. Nassaralla BR, Nassaralla Junior JJ (2012) Ten-year results of phototherapeutic keratectomy on recurrent corneal erosions. *Arq Bras Oftalmol* 75(1):33–37
11. Siebelmann S et al (2018) Intraoperative changes in corneal structure during excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK) assessed by intraoperative optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(3):575–581
12. Weiss JS et al (2011) The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Klin Monbl Augenheilkd* 228(1):51–59
13. Kortüm K et al (2016) Smart eye data : development of a foundation for medical research using smart data applications. *Ophthalmologie* 113(6):469–477
14. Greenstein SA et al (2011) Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 37(4):691–700
15. Tobalem S et al (2021) Myopic outcomes after excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK). *J Fr Ophthalmol* 44(1):35–40

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung verschiedenster Leute nicht möglich gewesen. Ich möchte an dieser Stelle explizit hervorheben:

Das Betreuungsteam bestehend aus Prof Dr Wolfgang J Mayer, PD Dr Dr Nikolaus Luft und Prof Dr Mehdi Shajari, welche mir die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens beibrachten und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Den assistenzärztlichen Kollegen der LMU München, speziell Dr Maximilian Gerhardt, Dr Niklas Mohr, Dr Matthias Nobl und Dr Stefan Kassumeh für die tatkräftige Mithilfe bei der Datensammlung sowie Ratschläge zu allen großen und kleinen Problemen der Projekte.

Prof Dr Michael Ingrisch, welcher mir die Grundlagen der Datenauswertung beibrachte und stets für jedes noch so kleine und banale Problem ansprechbar war.

Meinen Freunden, speziell Maximilian Vorstandlechner, welcher sich aller meiner akademischen Probleme annahm und diese stets gern diskutierte, Marius Gasser, welcher mich durch alle bürokratischen und akademischen Untiefen des Studiums navigierte, Charlotte Hilker welche mit mir zusammen Ihren Urlaub verbrachte um die Promotion voran zu treiben und Martin Düsedau, der sich bereit erklärte diese Arbeit gegenzulesen.

Sowie zuletzt meinen Eltern, welche mir das Studium, die Promotion und das Leben ermöglichten und mir auf meinem Weg stets zur Seite standen und halfen.

1. Jones, N.P., et al., *Function of an ophthalmic "accident and emergency" department: results of a six month survey*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6514): p. 188-90.
2. Tseng, C.H., et al., *Systemic Lupus Erythematosus and Risk of Dry Eye Disease and Corneal Surface Damage: A Population-Based Cohort Study*. Int J Environ Res Public Health, 2023. **20**(5).
3. Stan, C., et al., *Ocular cicatricial pemphigoid*. Rom J Ophthalmol, 2020. **64**(2): p. 226-230.
4. Lin, S.R., A.J. Aldave, and J. Chodosh, *Recurrent corneal erosion syndrome*. Br J Ophthalmol, 2019. **103**(9): p. 1204-1208.
5. Mamikonyan, V.R., et al., *[Polishing of Bowman's membrane with diamond burr in the treatment of recurrent corneal erosion syndrome]*. Vestn Oftalmol, 2018. **134**(5. Vyp. 2): p. 162-167.
6. Watson, S.L. and V. Leung, *Interventions for recurrent corneal erosions*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **7**(7): p. Cd001861.
7. Vo, R.C., et al., *Long-Term Outcomes of Epithelial Debridement and Diamond Burr Polishing for Corneal Epithelial Irregularity and Recurrent Corneal Erosion*. Cornea, 2015. **34**(10): p. 1259-65.
8. Aldave, A.J., et al., *Epithelial debridement and Bowman's layer polishing for visually significant epithelial irregularity and recurrent corneal erosions*. Cornea, 2009. **28**(10): p. 1085-90.
9. Ayres, B.D. and C.J. Rapuano, *Excimer laser phototherapeutic keratectomy*. Ocul Surf, 2006. **4**(4): p. 196-206.
10. Dedes, W., et al., *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): p. 1745-9.
11. Fagerholm, P., *Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience*. Acta Ophthalmol Scand, 2003. **81**(1): p. 19-32.
 12. Grauvogl, V., et al., *[Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion of various epithelial origins: influence of depth of ablation on pachymetry and refraction]*. Ophthalmologe, 2022.
 13. Kasparova, E.A., et al., *[Recurrent herpetic corneal erosion: diagnosis and treatment]*. Vestn Oftalmol, 2010. **126**(5): p. 3-8.
 14. Miller, D.D., et al., *Recurrent corneal erosion: a comprehensive review*. Clin Ophthalmol, 2019. **13**: p. 325-335.
 15. Wilson, S.E., et al., *Phototherapeutic Keratectomy: Science and Art*. J Refract Surg, 2017. **33**(3): p. 203-210.
 16. Buffault, J., et al., *Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0239124.
 17. *Bürgerliches Gesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Januar 2002 (BGBl. I S. 42, 2909; 2003 I S. 738), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. März 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 72) geändert worden ist*.
 18. Trokel, S.L., R. Srinivasan, and B. Braren, *Excimer laser surgery of the cornea*. Am J Ophthalmol, 1983. **96**(6): p. 710-5.
 19. Rapuano, C.J., *Excimer laser phototherapeutic keratectomy*. Int Ophthalmol Clin, 1996. **36**(4): p. 127-36.
 20. Das, S., A. Langenbacher, and B. Seitz, *Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice*

corneal dystrophy: a comparative study. J Refract Surg, 2005. **21**(6): p. 727-31.

21. Waring, G.O., 3rd, *FDA panel recommends conditional approval of excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK).* J Refract Corneal Surg, 1994. **10**(2): p. 77-8.
 22. Kohnen, T., *Refraktive Chirurgie.* 2011: Springer Verlag Berlin Heidelberg. 390.
 23. Somani, S.N., M. Moshirfar, and B.C. Patel, *Photorefractive Keratectomy,* in *StatPearls.* 2023, StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
24. Shah, R., *History and Results; Indications and Contraindications of SMILE Compared With LASIK.* Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2019. **8**(5): p. 371-376.
 25. Grema, H. and C. Raulin, *[The excimer laser in dermatology and esthetic medicine].* Hautarzt, 2004. **55**(1): p. 48-57.
 26. Weiss, J.S., et al., *[The IC3D classification of the corneal dystrophies].* Klin Monbl Augenheilkd, 2011. **228 Suppl 1**: p. S1-39.
 27. Weiss, J.S., et al., *IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2.* Cornea, 2015. **34**(2): p. 117-59.
 28. Finis, D., et al., *[Epithelial Dystrophies of the Cornea].* Klin Monbl Augenheilkd, 2019.
 29. Reidy, J.J., M.P. Paulus, and S. Gona, *Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment.* Cornea, 2000. **19**(6): p. 767-71.
 30. Hykin, P.G., et al., *The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial.* Eye (Lond), 1994. **8 (Pt 1)**: p. 35-40.

31. Wood, T.O., *Recurrent erosion*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1984. **82**: p. 850-98.
32. Hope-Ross, M.W., et al., *Recurrent corneal erosion: clinical features*. Eye (Lond), 1994. **8 (Pt 4)**: p. 373-7.
33. Garrana, R.M., et al., *Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. **40**(6): p. 1266-70.
34. Markoulli, M., et al., *Corneal Nerve Morphology and Tear Film Substance P in Diabetes*. Optom Vis Sci, 2017. **94**(7): p. 726-731.
35. Mashaghi, A., et al., *Neuropeptide substance P and the immune response*. Cell Mol Life Sci, 2016. **73**(22): p. 4249-4264.
36. Sobrin, L., et al., *Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(7): p. 1703-9.
37. Ye, H.Q. and D.T. Azar, *Expression of gelatinases A and B, and TIMPs 1 and 2 during corneal wound healing*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(6): p. 913-21.
38. Wilson, S.E., *Corneal wound healing*. Exp Eye Res, 2020. **197**: p. 108089.
39. Kortüm, K., et al., *[Smart eye data : Development of a foundation for medical research using Smart Data applications]*. Ophthalmologe, 2016. **113**(6): p. 469-77.
40. Chen, Y.T., et al., *The cleavage plane of corneal epithelial adhesion complex in traumatic recurrent corneal erosion*. Mol Vis, 2006. **12**: p. 196-204.
41. Tripathi, R.C. and A.J. Bron, *Ultrastructural study of non-traumatic recurrent corneal erosion*. Br J Ophthalmol, 1972. **56**(2): p. 73-85.
42. Chacra, L.M., S. Arba-Mosquera, and S.T. Awwad, *Customized Ablation Area PTK as a Technique for*

-
- Salzmann's Degeneration and Other Focal Stromal Pathologies*. J Refract Surg, 2020. **36**(5): p. 340-344.
43. El Sanharawi, M., et al., *Fourier-domain optical coherence tomography imaging in corneal epithelial basement membrane dystrophy: a structural analysis*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(4): p. 755-63.
 44. Wirbelauer, C., et al., *Corneal optical coherence tomography before and after phototherapeutic keratectomy for recurrent epithelial erosions(2)*. J Cataract Refract Surg, 2002. **28**(9): p. 1629-35.
 45. Zhou, W., et al., *Intraoperative Swept-Source OCT-Based Corneal Topography for Measurement and Analysis of Stromal Surface After Epithelial Removal*. J Refract Surg, 2021. **37**(7): p. 484-492.
 46. Siebelmann, S., et al., *Intraoperative changes in corneal structure during excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK) assessed by intraoperative optical coherence tomography*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(3): p. 575-581.
 47. McCafferty, S.J., J.T. Schwiegerling, and E.T. Enikov, *Corneal surface asphericity, roughness, and transverse contraction after uniform scanning excimer laser ablation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(3): p. 1296-305.
 48. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, *Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 620-7.
 49. Sorkin, N. and D. Varssano, *Corneal collagen crosslinking: a systematic review*. Ophthalmologica, 2014. **232**(1): p. 10-27.
 50. Tang, Q., et al., *Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration*. Biomaterials, 2022. **280**: p. 121320.

51. Mohan, R.R., et al., *Corneal stromal repair and regeneration*. Prog Retin Eye Res, 2022. **91**: p. 101090.
52. Lagali, N., *Corneal Stromal Regeneration: Current Status and Future Therapeutic Potential*. Curr Eye Res, 2020. **45**(3): p. 278-290.
53. Alió Del Barrio, J.L., et al., *Corneal stroma regeneration: Preclinical studies*. Exp Eye Res, 2021. **202**: p. 108314.
54. Paik, D.C., S.L. Trokel, and L.H. Suh, *Just What Do We Know About Corneal Collagen Turnover?* Cornea, 2018. **37**(11): p. e49-e50.
55. Bron, A.J., *The architecture of the corneal stroma*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(4): p. 379-81.
56. Deshmukh, R., et al., *Phototherapeutic keratectomy: Indications, methods and decision making*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(12): p. 2856-2866.
57. Taylor, S.M., et al., *Effect of depth upon the smoothness of excimer laser corneal ablation*. Optom Vis Sci, 1994. **71**(2): p. 104-8.
58. Kampik, D., et al., *Influence of corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-a irradiation on excimer laser surgery*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(8): p. 3929-34.
59. Chang, A.W., et al., *Corneal tissue ablation depth and the Munnerlyn formula*. J Cataract Refract Surg, 2003. **29**(6): p. 1204-10.
60. Tobalem, S., et al., *Myopic outcomes after excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK)*. J Fr Ophthalmol, 2021. **44**(1): p. 35-40.
61. Zhang, R., et al., *Transepithelial phototherapeutic keratectomy for post-traumatic recurrent corneal erosions*. Indian J Ophthalmol, 2022. **70**(4): p. 1186-1189.

