

DIE BEHANDLUNG DER REZIDIVIERENDEN
EROSIO CORNEAE MITTELS TRANSEPITHELIALER
UND SUBEPITHELIALER PHOTOTHERAPEUTISCHER
KERATEKTOMIE (PTK)



BIRGIT MIA TURBA-ECKHARDT

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae
mittels transepithelialer und subepithelialer
phototherapeutischer Keratektomie (PTK)**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus - Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von

Birgit Turba-Eckhardt

aus Bad Hersfeld

Gießen 2009

Aus der Augenklinik des Klinikums Bad Hersfeld GmbH

Direktor/Leiter: **PD Dr. med. W.W. Hütz**

Gutachter: PD Dr. med. W.W. Hütz

Gutachter: Prof. Dr. med. B. Lorenz

Tag der Disputation: 15.12.2011

Gliederung	Seite
1. Einleitung	5
2. Aufgabenstellung	8
3. Allgemeine Grundlagen	10
3.1. Anatomie und Physiologie der Hornhaut	10
3.2. Wundheilung der Hornhaut	14
3.2.1. Epitheliale Wundheilung	15
3.2.2. Stromale Wundheilung	18
3.2.3. Endotheliale Wundheilung	19
3.3. Ätiologie und Symptome der Erosio corneae	20
3.4. Therapie der Erosio corneae	23
3.4.1. Konservativ	23
3.4.2. Operativ	26
3.4.2.1. Abrasio corneae	26
3.4.2.2. Oberflächliche mechanische Keratektomie	27
3.4.2.3. Hornhautkauterisation	27
3.4.2.4. Hornhautstichelung	27
3.4.2.5. Nd:YAG-Laser Applikation	28
3.4.2.6. Phototherapeutische Keratektomie	28
3.5. Grundlagen Laser	29
3.5.1. Excimer Laser	33
3.5.1.1. Indikationen zur Excimer-Laserbehandlung	34
3.5.1.2. Kontraindikationen der Excimer-Laserbehandlung	36
3.5.1.3. Nebenwirkungen der Excimer-Laserbehandlung	37
4. Methode	39
4.1. Patienten	39
4.2. Voruntersuchung	40
4.3. Laseroperation	41
4.4. Nachbehandlung	42
4.5. Nachuntersuchung	42

4.5.1.	Komplikationen	42
4.5.2.	Ernste Komplikationen	42
4.5.3.	Abbruchkriterien	43
4.5.4.	Erklärung von Helsinki	43
4.6.	Statistische Auswertung	44
5.	Ergebnisse	45
5.1.	Alter und Geschlecht	45
5.2.	Rezidivhäufigkeiten	47
5.3.	Haze	51
5.4.	Refraktion	53
6.	Diskussion	57
7.	Zusammenfassung	65
8.	Literaturverzeichnis	67
9.	Anhang	75
	Erhebungsbögen, Studienprotokolle	
	Selbständigkeitserklärung	
	Lebenslauf	
	Danksagung	

1. Einleitung

Bei einer Erosio corneae handelt es sich um einen Defekt des Hornhautepithels, der überwiegend nach einem Trauma, aber auch spontan auftreten kann.

Üblicherweise heilt dieser Defekt unter Therapie mit Augensalben oder Tropfen innerhalb von 2 bis 3 Tagen folgenlos ab. Kommt es nach einem unterschiedlich langen, beschwerdefreien Intervall zum erneuten Aufreißen des Epithels, so handelt es sich um eine rezidivierende Hornhauterosio (recurrent corneal erosion = RCE).

Warum das Epithel bei diesen Augen insuffizient haftet, ist noch nicht ganz klar. Es werden nach wie vor verschiedene Theorien zur Pathogenese diskutiert. Im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion steht die fokale Schädigung des Basalmembran-Bowman-Lamelle-Komplexes mit einer Regenerationsfehlbildung der „anchoring filaments“ von Hemidesmosomen (1, 2). Die Prävalenz der RCE nach mechanischem Trauma wird mit 1 bis 2% angegeben (3).

Es gibt konservative und operative Behandlungsansätze. Bei der konservativen Behandlung muss man unterscheiden zwischen der Behandlung der wieder aufgetretenen Erosio und dem Versuch ein Rezidiv zu vermeiden.

Die akut aufgetretene Erosio wird mit Salbe und Verband behandelt. Das unter dem Verband geschlossene Lid dient dabei als Leitstruktur für die geordnete Reepithelisierung. Gleiches wird mit therapeutischen Kontaktlinsen erreicht, wobei hier der Vorteil ist, dass der Patient weiterhin sehen kann. Versuche mit resorbierbaren Kontaktlinsen - sogenannten Collagen Shields - als Verbandersatz sind eine weitere therapeutische Option. Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) und Fibronektin sind zusätzlich zu den beschriebenen Therapien eingesetzt worden (15, 86).

Um ein Rezidiv überhaupt zu vermeiden oder wenigstens die Häufigkeit des Auftretens zu verringern, kann eine Dauertherapie mit künstlichen Tränen tagsüber und Augensalben zur Nacht versucht werden.

Die operativen Behandlungsmethoden muss man in ältere, - eigentlich heutzutage nicht mehr adäquate - und in zeitgemäße Behandlungsverfahren einteilen. Die älteren Verfahren basieren alle auf einer Verletzung der Basalmembran und der Bowmanschen Membran in der Absicht, in diesem Areal nach Abheilung eine festere Verbindung zwischen Hornhautepithel und den tieferen Schichten zu

erreichen. Keines der Therapiekonzepte besitzt eine überzeugende Erfolgsrate. Die Entfernung des lockeren Hornhautepithels mit einem Hockeymesser glättet die Wundränder und schafft dadurch bessere Voraussetzungen für die Reepithelisierung (78). Die Stichelung des vorderen Hornhautstromas (50) mit einer feinen Kanüle oder die punktförmige Laserstichelung an der Oberfläche unter Verwendung des Nd:YAG-Lasers erzeugt durch Verletzung der Bowman-Lamelle einen direkten Kontakt zwischen Epithel und dem sich darunter befindlichen Stroma. Diese Methoden können als Nebenwirkung Narben induzieren, die wiederum eine Herabsetzung des Visus bewirken können (38, 39, 96).

Die Alkoholdelamination des kornealen Epithels unter Verwendung einiger Tropfen (50 µl) 20%igen Alkohols ist eine weitere Alternative mit einer geringen Rezidivrate (Dua 26).

Das Verfahren, das zurzeit als das Verfahren der Wahl angesehen werden muss, ist die Phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer Laser. Nach Photorefraktiver Keratektomie (PRK) zur Korrektur der Kurzsichtigkeit in der refraktiven Hornhautchirurgie hatte man im weiteren Heilungsverlauf eine besonders feste Epithelhaftung auf der Unterfläche vorgefunden (7). Diese Beobachtung machte man sich bei der Behandlung der RCE zu Nutze (21,85, 98). Hier wird die Hornhautoberfläche nur wenigen Lasereffekten ausgesetzt, so dass nur ein sehr geringer Hornhautabtrag und somit keine Änderung der Brechkraft des Auges erfolgt (4, 8). Die Excimer-Laserbehandlung wird mit niedriger Energiedichte (170 mJ/cm²) durchgeführt und erscheint als schonendes Verfahren mit geringem Risikoprofil geeignet, einen dauerhaften Epithelschluß zu ermöglichen und damit die Rezidivquote zu reduzieren (3, 37, 41).

Eine schlüssige Erklärung, warum die PTK erfolgreich ist, liegt bisher nicht vor, verschiedene Ansätze werden diskutiert. Auch nicht geklärt ist, welches Verfahren effizienter ist, - die transepitheliale oder die subepitheliale PTK. Bei der transepithelialen PTK wird die Laserstrahlung auf das abgeheilte, wieder geschlossene Epithel abgegeben, bei der subepithelialen PTK wird zunächst eine chirurgische Abrasio des Oberflächenepithels durchgeführt und dann die Bowmansche Membran mit dem Laser bestrahlt (37).

Zur Klärung der Frage, ob die trans-oder subepitheliale Variante der phototherapeutischen Keratektomie eine geringere Rezidivrate aufweist, wurde

eine randomisierte, prospektive, monozentrische klinische Studie an 100 Patientenaugen mit RCE unter Verwendung des 193-nm-Excimer-Laser durchgeführt.

2. Aufgabenstellung

Die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae mit einem sicheren und effektiven Verfahren ist nicht nur für den Patienten, sondern auch aus wirtschaftlichen Gründen von Interesse.

Die bekannten „klassischen“ Verfahren, sind zwar auf den ersten Blick kostengünstiger, erfordern aber in Folge der hohen Rezidivraten viele Behandlungen und häufige berufliche Ausfallzeiten, die hohe Folgekosten nach sich ziehen. Aufgrund der vorliegenden Daten aus der Literatur ist jetzt schon klar, dass die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae mit dem Excimer Laser heute das Verfahren der Wahl darstellt. Es gibt verschiedene Vorgehensweisen, und hier ist bisher noch offen, ob es vorteilhafter ist, die PTK auf das geschlossene Epithel im beschwerdefreien Intervall durchzuführen, oder ob es günstiger ist, wenn man eine chirurgische Entfernung (Abrasion) des Oberflächenepithels durchführt und dann die Bowmansche Membran mit dem Laser bestrahlt .

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde eine randomisierte prospektive monozentrische klinische Studie an 100 Patientenaugen mit rezidivierenden Hornhauterosionen unter Verwendung des 193-nm-Excimer-Laser durchgeführt. Bei allen Patienten hatte die konventionelle, konservative Therapie im Vorfeld nur eine vorübergehende Abheilung der Hornhauterosio erbracht.

Es ist bislang unklar, da im direkten Vergleich noch nicht randomisiert untersucht, ob bei der Laserbehandlung posttraumatischer Hornhauterosionen eine zusätzliche Epithelabrasion mit nachfolgender Behandlung der freiliegenden Stromaschicht eine geringere Rezidivrate gegenüber der alleinigen Bestrahlung auf das intakte Epithel aufweist.

Ziel unserer Untersuchung ist ein interindividueller Vergleich von zwei unterschiedlichen Excimerlaser-chirurgischen Behandlungsmethoden (Phototherapeutischen Keratektomie = PTK) der rezidivierenden posttraumatischen Erosio cornea.

Behandelt wurden Patientenaugen, die trotz intensiver Therapie mit Augentropfen und Verbandlinse ein Rezidiv der Erosio mit Schmerzen und Fremdkörpergefühl erlitten.

Alle Patienten wurden uns zur Behandlung von Augenärzten zugewiesen. Die Lage der Erosio corneae und der Rezidive wurde auf Skizzen dokumentiert, um exakt das erkrankte Hornhautareal behandeln zu können.

Die Patienten wurden stets im „beschwerdefreien Intervall“, d.h. nach Abklingen der akuten Symptomatik, behandelt.

Randomisiert erhielten 50 Patienten die Behandlung mit dem Excimerlaser auf das intakte Epithel des betroffenen Hornhautareals. Die anderen 50 Patienten erhielten die Behandlung nach vorheriger chirurgischer Epithelabrasio des erkrankten Oberflächenepithels.

Dabei wurde darauf geachtet, dass die pathologischen Hornhautanteile auch in den Randbereichen der Erkrankung vollständig erfasst wurden.

Während der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde das Auftreten von Rezidiven einer Erosio corneae erfasst.

Die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung, eine Änderung der Refraktion und das Auftreten von Trübungen der Hornhautoberfläche (Haze) wurden untersucht und mit der entsprechenden Behandlungsmethode korreliert.

Alle Behandlungen der rezidivierenden Hornhauterosion wurden mit einem Excimer-Laser der Firma Inpro aus Norderstedt/Deutschland, Modell EXC193, durchgeführt, welcher Licht der Wellenlänge 193 nm emittiert.

3. Allgemeine Grundlagen

Im folgenden Kapitel werden die allgemeinen Grundlagen der Anatomie und Physiologie der Hornhaut besprochen. Neben der physiologischen Wundheilung werden die therapeutischen Möglichkeiten bei rezidivierender Hornhauterosion erörtert und Grundsätzliches zur Arbeitsweise von Lasern – speziell des Excimer-Lasers - aufgezeigt.

3.1 Anatomie und Physiologie der Hornhaut

Die Hornhaut entwickelt sich in der Embryonalzeit aus dem Ektoderm und ist in fünf Schichten gegliedert. (Abb. 3.1)

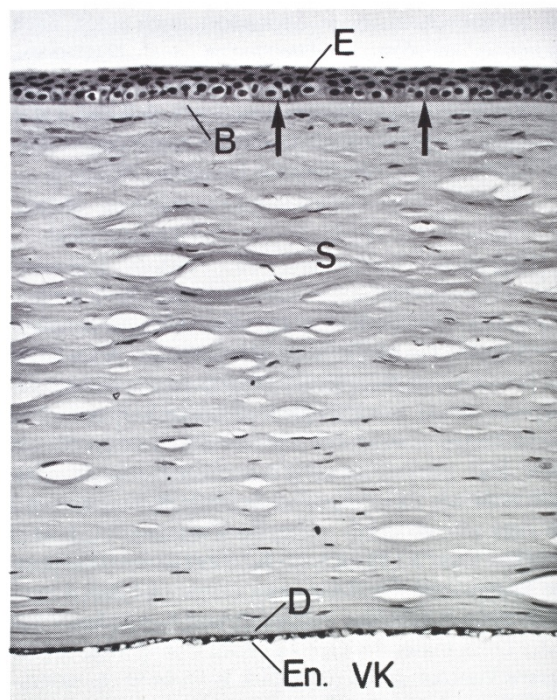


Abb. 3.1 Histologischer Schnitt der Hornhaut (aus GOH Naumann 1.C.II.)

In einem histologischen Schnitt durch die Hornhaut des menschlichen Auges zeigt sich als äußerste Schicht das Epithel mit aufgelagertem Tränenfilm (E), dann die Basalmembran (B) mit Bowmanscher Membran, das Hornhautstroma (S), die Descemetsche Membran (D) und schließlich das Endothel (EN).

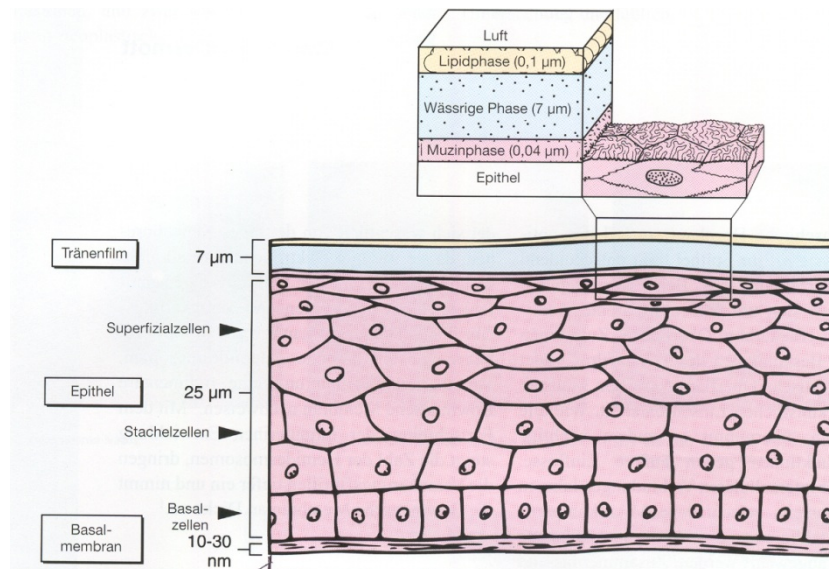


Abb. 3.2 Schemazeichnung des Hornhautepithels. Das Epithel besteht aus fünf Zelllagen, der Tränenfilm aus drei Schichten (aus Chandler 4.1)

Das Epithel (Abb. 3.2) besteht aus unverhorntem, mehrschichtigem Plattenepithel aus 5-6 Zellagen von insgesamt etwa 50 µm Dicke (74). Diese Epithelschicht macht etwa zehn Prozent der gesamten Hornhautdicke aus. Keines der mehrschichtigen Epithelien des Menschen zeigt eine regelmäßige Anordnung als dieses. Mit dem Lichtmikroskop lassen sich drei Schichten unterscheiden: die obersten Superfizialzellen, die mittleren Stachelzellen und die unteren Basalzellen. Die oberflächlichen Zellen können mit dem Tränenfilm interagieren und weisen Mikroplicae auf, welche von einem Glykokalyxsaum überzogen sind und dadurch mit der Schleimschicht des Tränenfilmes eine glatte und stabile optische Oberfläche bilden.

Die Stachelzellen besitzen desmosomale Haftenrichtungen. Ultrastrukturell sind diese Zellen durch ein Cytoskelett, bestehend aus Filamenten und einigen Mikrotubuli gekennzeichnet, sie besitzen freie Glykogengranula und Mitochondrien.

Die innere Schicht des Epithels, die Basalschicht (Abb.: 3.3) besteht aus einer einzigen Schicht zylindrischer, 18 µm hoher Zellen, deren Zytosol reichlich Filamente enthält. Unter den Basalzellen liegt eine Basalmembran, die aus einer Lamina lucida sowie einer Lamina densa besteht. Der basale Teil der Basalzellen ist mit Hemidesmosomen bestückt, die zusammen mit den Verankerungsfibrillen den Haft- oder Adhäsionskomplex bilden. Die Verankerungsfibrillen bestehen überwiegend aus Dimeren des Typ-VII-Kollagens und fixieren die Basalmembran

an die Bowmansche Membran. Mit den Bestandteilen Typ-IV-Kollagen, Laminin und Fibronectin ist die Basalmembran Strukturelement des Epithels, unterstützt die Kompartimentierung von Zellen und fungiert als Modulator der Zelladhäsion, der Zellproliferation und der Zelldifferenzierung. Sie bleibt im Laufe des Lebens nicht konstant, sondern wird mit zunehmendem Alter dicker (2,16).

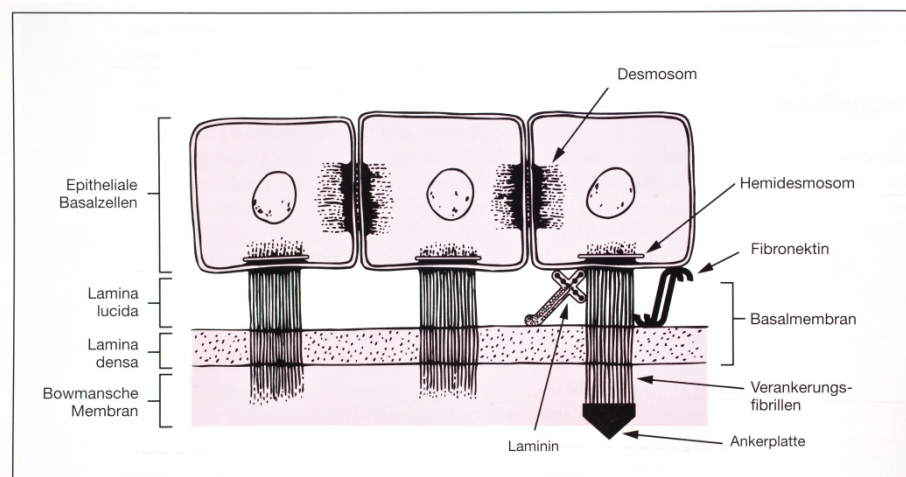


Abb. 3.3 Schemazeichnung der Basalmembran des humanen Korneaepithels (aus Chandler 4.2)

Die Bowmansche Membran besteht aus kurzen Fibrillen vom Kollagen Typ I, eingebettet in eine proteoglykane Grundsubstanz. Diese Schicht regeneriert nach Verletzungen nicht. Auch spielt sie keine Rolle bei der Reepithelisierung der Hornhaut, dies ist eindeutig die Aufgabe der Basalzellschicht. Die Bowmansche Membran ist die Leitschiene für die Organisation des Epithels und gleichzeitig die Grenze zum Stroma.

Die Dicke der Hornhaut beträgt insgesamt durchschnittlich etwa 520 μm , 90% davon entfallen auf das Hornhautstroma, in der Peripherie ist die Hornhaut etwa 670 μm (16/74) dick.

Im Stroma sind die kollagenen Fibrillen in Lamellen von etwa 2 μm Dicke angeordnet. Innerhalb dieser Lamellen liegen die Fibrillen parallel und in gleichen Abständen bei gleichem Durchmesser. Diese Regelmäßigkeit ist die wichtigste Voraussetzung für die Transparenz der Hornhaut. Das Stroma wird in ein vorderes und hinteres Stroma unterteilt. Die flachen, länglichen Keratozyten besitzen lange Ausläufer und liegen zwischen den Lamellen. Die Grundsubstanz besteht aus

Proteoglykanen und Typ-VI-Kollagen. Das Hornhautstroma wird durch Kammerwasser und Tränenfilm sowie von den perikornealen Gefäßen her ernährt.

Die Descemetische Membran ist die Basalmembran der Endothelzellen. Sie liegt zwischen dem hinteren lamellären Stroma und dem Endothel, von dem sie abstammt. Die tiefer liegenden Stromalamellen vereinigen sich mit ihr. Sie besteht aus regelmäßig angeordneten Schichten filamentären Materials, die ein Gitter bilden.

Defekte werden bei ausreichender Adaptation der Wundränder durch Endothelzellen überbrückt.

Die Endothelzellen sind hexagonal, etwa 4 µm dick und liegen einschichtig. Ein intaktes Hornhautendothel besteht aus ca. 2000–3000 Zellen/mm². Sie sind durch tight- und gap-junctions miteinander verbunden. Diese stellen die Grundlage der Barrierefunktion des Endothels dar. Über Hemidesmosomen sind die Endothelzellen mit der Descemetischen Membran verbunden. In den Seitenwänden der Endothelzellen befindet sich das Enzym Na-K-ATPase, welches den metabolischen Pumpenmechanismus des Hornhautendothels kontrolliert. Die Diffusion von Wasser aus dem Stroma wird durch den aktiven Transport von Natrium aus der Endothelzelle in den Extrazellulärraum reguliert. Die Gesamtkonzentration an Na ist im Hornhautstroma größer (179 mÄq/l) als im Kammerwasser (142 mÄq/l), somit besteht ein Natriumgradient, der für die Diffusion von Wasser aus dem Stroma ins Kammerwasser verantwortlich ist. Somit sind die wichtigsten Aufgaben des Hornhautendothels die Wahrnehmung der metabolischen Pumpenfunktion sowie die Errichtung einer effektiven Barriere gegen das Eindringen von Kammerwasser und damit den Erhalt der Transparenz der Hornhaut (16).

Die Innervation der Hornhaut ist am dichtesten von allen Augengeweben. Ausgehend von den langen Ziliarnerven penetrieren etwa 16 Nervenstämme in den Limbusbereich, besonders in der interpalpebralen Region und teilen sich durch zentripetale Dichotomie im anterioren Stroma. Aus diesen kornealen Nerven gehen subepitheliale Plexus hervor, von denen aufsteigende Fasern ausgehen, welche die Bowmansche Membran durchziehen und in freie Nervenendigungen

münden, die auch die oberflächlichsten Schichten des Epithels erreichen. Die Dichte dieser rein nozizeptiven Endungen ist 400fach höher als die der Haut und 70fach höher als die der Zahnwurzel. (88). Insgesamt reagieren die cholinergen Nervenenden auf Schmerz, Druck und Temperaturänderungen.

3.2. Wundheilung der Hornhaut

Die Wundheilung ist ein komplexer pathophysiologischer und biochemischer Vorgang, dessen molekulare Mechanismen zum Teil noch unzureichend erforscht sind. Grundsätzlich dient die Wundheilung der Restitution von physiologischen Barrieren und führt zur Normalisierung der stromalen Hydratation sowie schließlich zur Wiederherstellung der Festigkeit und Transparenz der Hornhaut durch Remodellierung des Gewebes und damit zur Restitution der optischen Funktion des vorderen Augenabschnittes.

Die korneale Wundheilung unterliegt außerdem der Regulation durch eine Vielzahl biochemischer Substanzen, wie z. B. endogene Wachstumsfaktoren, die an der Differenzierung, Migration und Proliferation von Zellen sowie der Zellalterung, beteiligt sind. Die kornealen Epithelzellen weisen Rezeptoren für die Mehrzahl der Wachstumsfaktoren auf (90). Nach Bindung an diese Rezeptoren erfolgt eine Aktivierung verschiedener Kaskaden von „second messenger“, welche die zelluläre Antwort über verschiedene Mechanismen aktivieren oder inhibieren (z. B. fördert EGF epidermal growth factor die epitheliale Hyperplasie und stimuliert die Migration und Synthese von Fibronectin).

Auch ist das Fibrinolysesystem von Bedeutung für die Regulation der kornealen Wundheilung, für die Auflösung von entzündlichen Infiltraten und die Migration der Epithelzellen. Die kollagenolytische Aktivität fördert die Beseitigung geschädigten Gewebes und ist verbunden mit der anschließenden Kontraktion kornealer Wunden.

Epithel- und Endothelzellen sind besonders metabolisch aktiv. Dieser Metabolismus beruht auf der Bildung von ATP durch aerobe Glykolyse. Die Zellen nutzen den Sauerstoff aus dem Tränenfilm sowie Glucose und Aminosäuren aus

dem Kammerwasser Vitamin A und C dienen ebenfalls der Heilung kornealen Gewebes.

Eine Denervation der Hornhaut kann die Wundheilung beeinträchtigen, da in der avaskulären Kornea die Nervenfasern in gewissem Sinn die Aufgabe der Blutgefäße zur Initiierung des Heilungsprozesses übernehmen. Jeder Reiz induziert eine nozizeptive Antwort, verbunden mit einer Schmerzempfindung. Bei einer Zerstörung der Nervenendigungen, z. B. durch Trauma, interferiert die persistierende Reizleitung über die tiefen praeterminalen Plexus mit dem Inhibitionsmechanismus und fördert so die Weiterleitung des Schmerzreizes im Sinne eines Verstärkungskreislaufs. Die Schädigung führt zur Freisetzung von Neuropeptiden (Prostaglandin E, Substanz P, Bradykinin) und lösen eine Gewebereaktion aus, die die lokale Entzündung verstärkt und damit zur Säuberung des Wundbettes und zur Auflockerung weiterer Mediatoren beiträgt (68, 88).

3.2.1. Epitheliale Wundheilung

Die Remodellierung des Wundbettes erfolgt durch die Generierung eines geeigneten Substrates für die Adhäsion und Migration der Basalzellen über dem Wundbereich. Die XYZ-Hypothese von Thoft et al. (97) besagt, dass ein Verlust von Zellen an der Hornhautoberfläche (Z) durch die Proliferation von Basalzellen (X) und die zentripetale Migration von peripheren Hornhautepithelzellen (Y) ausgeglichen wird (Abb.: 3.4).

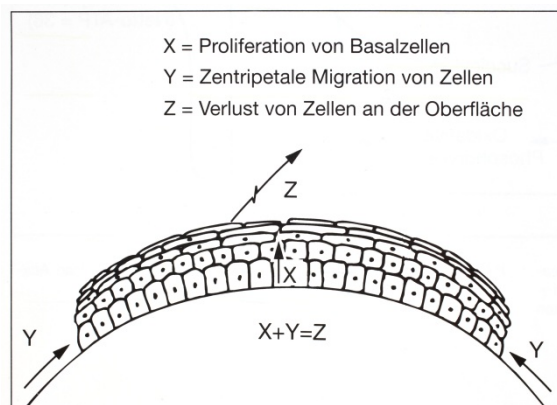


Abb. 3.4 Die XYZ-Hypothese der Epithelregeneration (aus Chandler 4.5)

Nach Lemp und Mathers (60) läuft dieser Vorgang nicht schematisch ab, sondern situationsgerecht, wenn z.B. in umschriebenen Arealen die Desquamationsrate zu- oder abnimmt, wie es bei traumatischer Abrasio des Korneaepithels der Fall ist.

Gleichzeitig, wie bei jeder Wunde, erfolgt die Exsudation von Serumproteinen aus palpebralen und limbalen Kapillaren mit Bildung einer Fibronektinschicht, die das abradierte Areal bedeckt, den migrierenden Zellen Halt bietet und auf Epithelzellen chemotaktisch wirkt. Es werden Metalloproteasen, insbesondere MMP9, aus Basalzellen und Granulozyten der Tränenflüssigkeit freigesetzt zur Beseitigung pathogener Keime und Zelldebris auf der Wundoberfläche (32, 36, 107).

Die epitheliale Wundheilung lässt sich in eine Latenz- und eine lineare Phase unterteilen. Die Latenzphase der Epithelwundheilung bedeutet das Lösen und Reformieren von Adhäsionskomplexen zwischen Epithel und Basalmembran mit Hilfe von Proteasen wie Plasminogenaktivatoren tPA und Kollagenasen der Typen I und IV (9). Diese Lösung der hemidesmosomalen Anheftungen ist auf die der Wundfläche zugewandten Seite der Migrationsfront beschränkt. Die Wiederherstellung der Epithelverbindungskomplexe geschieht mit Hilfe von Laminin und Fibronectin, die mit Molekülen der extrazellulären Matrix interagieren.

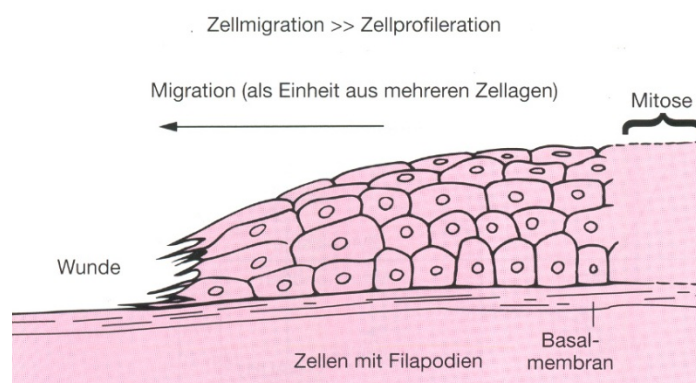


Abb. 3.5 Schematische Zeichnung der Wundheilung im Korneaepithel (aus Chandler 4.5)

In der linearen Phase der Wundheilung (Abb.: 3.5, 3.6) migrieren die Epithelzellen über den Wundbereich bis zur vollständigen Reepithelisierung der Wundfläche. Aktinfilamente, Vinculin und andere Adhäsionsmoleküle finden sich in den Basalzellen der Migration.

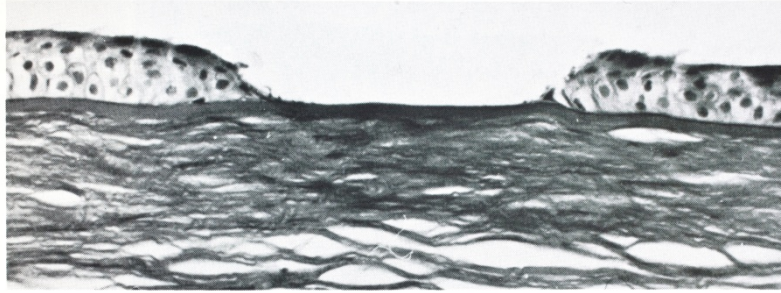


Abb. 3.6 Histologischer Schnitt der cornealen Wundheilung (aus GOH Naumann 5.E.I.)

Nach Erhalt der Kontinuität der Basalzellschicht erfolgt die Wiederherstellung eines mehrlagigen Epithels durch eine erhöhte Mitoseaktivität der peripheren Epithelzellen (Y). Kleinere Defekte werden innerhalb weniger Stunden gedeckt, die volle Dicke des Hornhautepithels von etwa 5-6 Epithelzellschichten wird nach 3 Tagen erreicht.

Bei Schädigung der Basalmembran wird etwa eine Woche nach Läsion ein neues Netzwerk aus Typ-IV-Kollagen, Laminin und Fibronectin durch basale Epithelzellen gebildet. Dabei kann es zu fehlerhafter Regeneration der Basalmembran und der Adhäsionskomplexe kommen. Die vollständige Wiederherstellung der Adhäsionskomplexe dauert mehrere Monate (68).

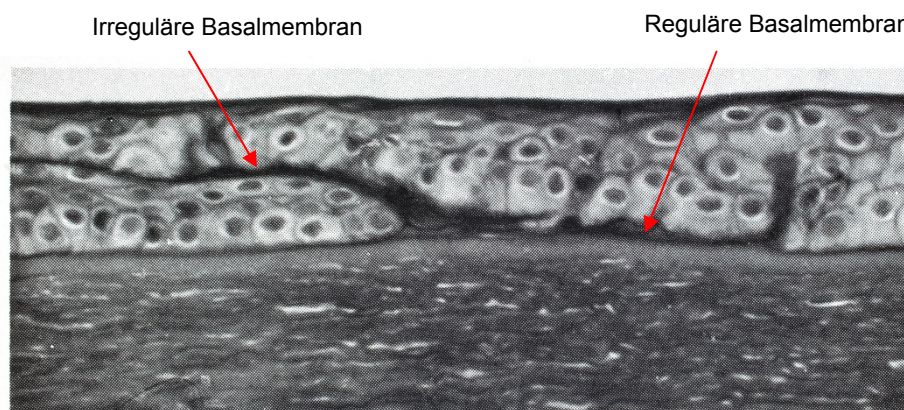


Abb. 3.7 Irreguläre Regeneration der Basalmembran über intakte Epithelreste (aus GOH Naumann 7.C.I.)

Eine Verletzung der Bowmanschen Membran führt immer zu einer Defektheilung. Der Defektausgleich geschieht entweder durch Vermehrung der Epithelzellen,

sogenannte Facette oder aber auch durch eine Stromanarbe, Macula corneae (74). Grundsätzlich besteht das Bestreben zur Wiederherstellung einer glatten Oberfläche.

3.2.2. Stromale Wundheilung

Das Stroma besteht hauptsächlich aus Makromolekülen der extrazellulären Matrix, die der Festigkeit und Transparenz der Hornhaut dienen (Abb. 3.8., 16). Die Keratozyten dienen der Synthese von Proteoglykanen und Kollagen-Typ I der extrazellulären Matrix sowie deren räumlicher Anordnung. Nach einer stromalen Läsion bilden Keratozyten zelluläre Fortsätze aus, migrieren in das Zentrum der Wunde und formen ein dichtes Netzwerk um die Läsion (86). Wesentlich für die mechanische Stabilität und Transparenz der Kornea sind Kollagene und Proteoglykane.

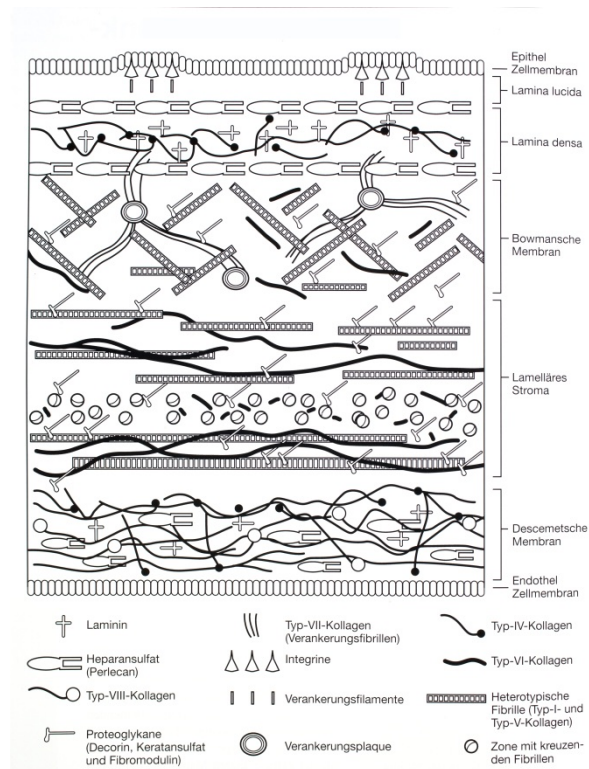


Abb. 3.8 Anordnung der Makromoleküle des Stromas (aus Chandler 5.1)

Der Keratansulfat-PG-Doppelkomplex sorgt für die Stabilität des Abstands zwischen den Kollagenfibrillen und damit für die Transparenz.

Ein Chondroitinsulfat–Dermatansulfat-PG Doppelkomplex ist für die longitudinale Verknüpfung der Fibrillen und damit für die Stabilität verantwortlich (86).

Eine Retraktion der Kollagenfibrillen des Stromas beginnt innerhalb 1 h nach einer Läsion. Die Synthetisierung der verschiedenen Kollagene (Typen I–III, fetales Kollagen und Typ IV), die alle eine wichtige Rolle bei der Regeneration der kornealen Lamellarstruktur spielen, variiert entsprechend der jeweiligen Wundheilungsphase und ist in ihren einzelnen Reaktionen noch nicht vollständig geklärt.

Bei einer Epithelschädigung werden intrazellulär weiterhin verschiedene Mediatoren freigesetzt: Interleukin 1, Fas-Ligand, Platelet-derived-growth-factor (PDGF). Diese leiten epithelial-stromale Interaktionen ein, wie die Apoptose von Keratozyten in den vorderen und mittleren Schichten des Hornhautstromas unterhalb einer mechanischen Epithelverletzung (25, 77, 105). Ferner werden entzündliche Reaktionen und Umbauprozesse innerhalb der extrazellulären Matrix eingeleitet, wie z. B. die Differenzierung von Keratozyten zu Myofibroblasten und der Neusynthese von extrazellulärer Substanz (107). Die Aktivierung von Keratozyten durch Interleukin II–1 setzt auch Prozesse in Gang, die eine epitheliale Regeneration fördern, als Induktion der Proliferation und Migration von Epithelzellen.

3.2.3. Endotheliale Wundheilung

Die Aufgaben des Hornhautendothels sind die einer Barriere gegen das Eindringen von Kammerwasser, der Wahrnehmung der metabolischen Pumpenfunktion und des Erhalts der Transparenz. Dies wird gewährleistet durch eine hohe Zelldichte und gleichförmig hexagonale Zellen (Abb.3.9)

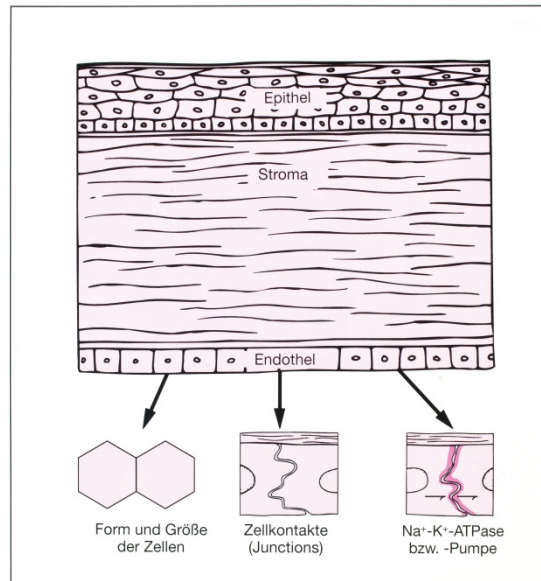


Abb. 3.9 Hornhautendothel (aus Chandler 6.1)

Die Deckung einer Endothelläsion erfolgt im Wesentlichen durch Migration und Vergrößerung der verbliebenen Zellen, da nur wenige Mitosen stattfinden. Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Zelldichte des humanen Endothels etwa 3000 Zellen pro mm^2 ; sie nimmt mit dem Alter ab. Die Dekompensationsschwelle liegt bei 300-500 Zellen pro mm^2 (16, 27).

3.3 Ätiologie der Erosio corneae

Erstmalig wurde das Krankheitsbild der rezidivierenden Erosio corneae 1872 durch Hansen beschrieben (44), die Namensgebung geht auf von Arlt (5) zurück. Am Anfang des Krankheitsbildes der rezidivierenden Erosio corneae (im englischen und amerikanischen Sprachgebrauch als „recurrent corneal erosion“ = RCE bezeichnet) steht die durch eine Bagatellverletzung hervorgerufene Erosio corneae, die bei den meisten Menschen ohne größere Probleme wieder abheilt und nie wieder Beschwerden bereitet.

Es gibt aber Patienten, bei denen die Abheilung nicht regelrecht verläuft, insofern das ursprünglich verletzte Areal immer wieder aufbricht. Hier liegt das Krankheitsbild einer rezidivierenden Erosio corneae (RCE) vor (49).

Nach einem zunächst regelhaft erscheinenden Wundverschluss kommt es aufgrund einer fehlerhaften Wiederherstellung des Basalmembran-Bowman-

Lamelle-Adhäsionskomplexes, ohne zusätzliche traumatische Einwirkung, zu einer spontanen Erosio corneae (42, 55, 56, 108, 109).

Als Ursache der Rezidive einer Erosio corneae ließen sich elektronenmikroskopisch Mitte der 90er Jahre von Aitken et al. (1) eine Regenerationsfehlbildung der anchoring filaments von Hemidesmosomen nachweisen.

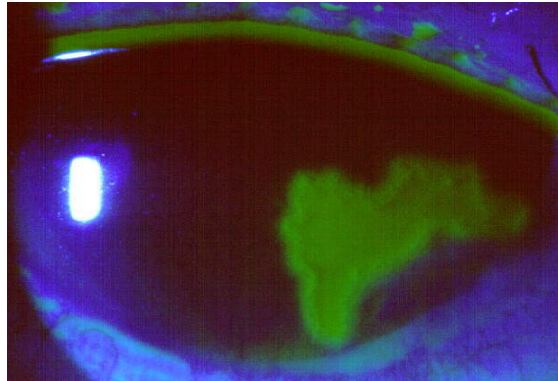


Abb. 3.10 Erosio corneae, Defekt mit Fluoreszein angefärbt

Die Ursachen für eine rezidivierende Erosio corneae (Abb.: 3.10) sind vielfältig (83) und maßgeblich für die Therapie. Im Vordergrund steht hierbei die Erosio corneae nach mechanischem Trauma bei sonst gesunden Augen.

Des Weiteren können rezidivierende Erosionen bei Degenerationen (bandförmig, bullös), Dystrophien (Reis-Bückler`sche, Basalmembrandystrophie, Grayson-Wilbrandt`sche, bröcklige, gittrige, endotheliale), Limbusstammzellen Insuffizienz, Lidalterationen (Entropium, Ektropium, Lagophthalmus, Meibomitis), Störung der Tränenproduktion, Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen), Störungen der Hornhautsensibilität, Immunreaktionen (z.B. rheumatoiden Erkrankungen) sowie idiopathisch vorkommen (31,49, 83).

Bei der traumatisch bedingten rezidivierenden Erosiones corneae ist meist eine Bagatellverletzung die auslösende Ursache, die durch die unterschiedlichsten mechanischen und chemischen Einflüsse hervorgerufen werden kann.

Die Art der Verletzung scheint allerdings gegenüber der chemisch-physikalischen Zusammensetzung oder der Oberflächenstruktur eher von geringer Bedeutung zu sein (78).

Die Ursache liegt meist in einem Kontakt mit organischem Material (Papier, Pflanzen, zurückschnellende Zweige, Fingernägel) (46).

Die Lage der rezidivierenden Erosio wird als weitgehend abhängig von der Lage der ursprünglichen Verletzung angegeben (12, 78).

Im Bereich der Hornhautveränderungen besteht bei der rezidivierenden Erosio eine Hypersensibilität.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung gibt es keine nennenswerten Unterschiede. Betroffen sind in erster Linie Patienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Rezidivierende Erosiones gibt es in den ersten beiden Lebensjahrzehnten nur selten (78).

Nach dem ersten Auftreten der Erosio und deren Abheilung unter konservativer Therapie kommt es nach unterschiedlich langen, kaum zu beeinflussenden beschwerdefreien Intervallen zum erneuten, sehr schmerzhaften Aufreißen des Oberflächenepithels, typischer Weise beim Öffnen der Augen in der Nacht oder den frühen Morgenstunden.

Betroffene Patienten berichten über stärkste Schmerzen beim Versuch die Augen zu öffnen, im weiteren Verlauf besteht eine deutliche Epiphora, ausgesprochene Photophobie sowie häufig ein Blepharospasmus. Diese Patienten können wegen zum Teil exzessiver Schmerzen psychisch und sozial stark belastet sein und sind nicht selten für einen nicht unerheblichen Zeitraum arbeitsunfähig.

Auf dem Boden erosiver Hornhautoberflächen können sich pathogene Keime festsetzen und Hornhautgeschwüre mit konsekutiver Narbenbildung nach Abheilung hinterlassen, welche den Visus deutlich beeinträchtigen können. Hornhautperforationen nach Einschmelzung des ulzerativen Prozesses auf dem Boden rezidivierender Erosionen sind ebenfalls beschrieben und gefährden das Auge akut (17).

Die in der Vergangenheit angewandten konservativen Therapieansätze (Augenverband, Kontaktlinse, Tränenersatzpräparate) weisen nur eine geringe Erfolgsrate auf. Chirurgische Methoden wie Abrasio corneae, Stichelung des vorderen Stromas oder Kryokoagulation bzw. Mikrodiathermie enthalten die Gefahr einer Narbenbildung mit konsekutiver Visusminderung.

Im Rahmen neuer Therapiekonzepte, wie der phototherapeutischen Keratektomie mit dem Excimer-Laser, sind heute Behandlungen zu suchen, die in der Lage sind, die Rezidivquote weiter zu reduzieren.

Die Diagnosestellung der rezidivierenden Hornhauterosio ist in der Regel unproblematisch und ergibt sich aus den Leitsymptomen mit sorgfältiger Anamneseerhebung, der Untersuchung an der Spaltlampe - vor allem im akuten Stadium, in welchem man oft ein umschrieben abgehobenes oder fehlendes Epithel nachweisen kann. Im erosiofreien Intervall sind oft gar keine Veränderungen zu erkennen. Selten einmal kann eine diskrete subepitheliale Narbe als Hinweis auf ein abgelaufenes Trauma zu sehen sein. Das Epithel selbst ist, wenn es geschlossen ist, auch nach Anfärbung mit Fluorescein oder Bengalrosa unauffällig. Auch bei traumatisch rezidivierenden Erosiones findet man, meist im mittleren oder unteren Hornhautbereich, epitheliale Mikrozysten. Oft treten sie in Kombination mit den „Fingerabdrücken“ und landkartenartigen Veränderungen wie bei der Cogan-Dystrophie auf, was vermuten lässt, dass sie dem gleichen Pathomechanismus unterliegen. Zur Abgrenzung gegen die neurotrophe Keratopathie sind weiterhin die Durchführung des Tränensekretionstests sowie die Sensibilitätsprüfung wichtig. Nicht zuletzt ist die Inspektion der Lidränder sinnvoll, da pathogenetisch ebenfalls eine beeinflussende Rolle der Meibom'schen Drüsen diskutiert wird (48).

3.4. Therapie

Therapieziele sind die schnelle Abheilung des epithelialen Defektes, die Verhinderung von Infektionen und die Minimierung des Rezidivrisikos.

Es stehen vielfältige konservative und operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

3.4.1. Konservative Maßnahmen zur Behandlung der Erosio corneae

Im Allgemeinen wird beim erstmaligen Auftreten einer Erosio corneae eine Augensalbe (wie Dexpanthenol) appliziert und ein Augenverband angelegt. Dabei sollen die geschlossenen Lider die äußere Leitstruktur darstellen, um eine geregelte Epithelisierung zu gewährleisten, während die Augensalbe zur

Linderung des Fremdkörpergefühles dient. Der Augenverband soll bis zum vollständigen Epithelschluß getragen werden (54).

Die therapeutische Kontaktlinse stellt eine Alternative zum Augenverband dar. Unter letzterem werden die Lider geschlossen gehalten, so dass eine kongruente Abdeckung der Hornhautoberfläche besteht. Ähnlich wirkt die therapeutische Kontaktlinse - mit dem einzigen Unterschied, dass der Patient damit sehen und fakultativ arbeiten kann. Die Linsen sollen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten getragen werden. Die Erfolge (Rezidivfreiheit) werden je nach Dauer des Tragens mit 35% bis 70% angegeben (58, 72). Der Vorteil der therapeutischen Kontaktlinse besteht darin, dass der Patient trotz einer noch bestehenden Erosio corneae schmerzfrei ist und sehen kann und somit umgehend rehabilitiert ist; allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen (24).

Für den weiteren Heilungsverlauf erfüllt der physiologische Tränenfilm wichtige Funktionen, wie die Zufuhr von metabolisch aktiven Substanzen, den physikalischen Schutz und die infektiöse Abwehr. Um nach regelrechter Abheilung der Erosio ein weiteres Rezidiv zu vermeiden, empfiehlt man dem Patienten die Anwendung von Tränenersatzpräparaten.

Diese Präparate gibt es zum einen auf wasserhaltiger Grundlage, welche konservierungsmittelfrei appliziert werden müssen, da Konservierungsmittel zu einer Destabilisierung des natürlichen Lipidfilmes der Tränenflüssigkeit führen und hierbei kontraindiziert sind, zum anderen stehen Muzin imitierende Substanzen zur Verfügung, wie z.B. die Hyaluronsäure (HaNa) - eine Substanz von sehr hohem Molekulargewicht und hoher Viskosität.

Die therapeutischen Eigenschaften von HaNa führen zu einer Erhöhung der Viskosität der Tränenflüssigkeit, durch den längeren präkornealen Verbleib werden die Befeuchtungseigenschaften verbessert und die Tränenaufrißzeit (sog. break-up-time oder BUT) verlängert. Ferner wurde ein positiver eigener Effekt des HaNa auf die epitheliale Wundheilung beschrieben, im dem es zu einer Beschleunigung der Migration der Epithelzellen (71) führt. Bei Konzentrationen zwischen 0,1 und 1% wurde mittels Rasterelektronenmikroskopie kein toxischer Effekt nachgewiesen, die derzeit kommerziell erhältlichen Tränenersatzsubstanzen auf der Basis von HaNa variieren zwischen 0,1 und 0,25%.

Metabolische Substanzen, die Zusätze von zellulären Nährstoffen enthalten - wie verschiedene Vitamine, Metallionen oder Aminosäuren - haben sich mit Ausnahme von Vitamin A, welches die Progression eines Sicca-Syndroms in Richtung einer squamösen Metaplasie der Konjunktiva günstig beeinflusst, nicht durchgesetzt, denn es konnte kein direkter Effekt auf die korneale Wundheilungsantwort nachgewiesen werden.

Speichel, Kolostrum und Serum wurden schon früher zur Benetzung der kornealen Oberfläche benutzt. Ein wesentlicher Vorteil ist die fehlende Allergenität bei autologer Anwendung.

Eigenserum wurde schon 1984 von Robert Fox bei der Behandlung von Sjögren-Patienten erfolgreich eingesetzt. Zur Behandlung von Epitheldefekten wurde autologes Serum 1999 von Tsubota et al. mit Erfolg angewandt (99). Die Wirkungsweise autologer Serumtropfen ist bisher nicht bekannt. Verschiedene Autoren führen den positiven Effekt auf Vitamin A und Fibronektin zurück (47).

Wachstumsfaktoren wie epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) und Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF) werden biosynthetisch mittels molekularbiologischer Verfahren hergestellt. Durch sie wurden große therapeutische Hoffnungen geweckt, der Nachweis ihrer klinischen Effizienz auf breiter Ebene steht jedoch noch aus.

Einzelne Studien zeigen, dass die Wunde um 20-40 % schneller heilt, wenn topisch 10 µg/ml EGF bei posttraumatischer Epithelläsionen oder nach Epikeratoplastik (15, 77) appliziert werden.

Jede topische Behandlung kann generell mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sein, wie akuten allergischen Reaktionen, Schmerzen, Heilungsverzögerung und einer Keratitis punctata superficialis, kornealen Ablagerungen und einer Destabilisierung des Tränenfilmes (52).

Kortikoide besitzen eine antientzündliche, antifibroblastische, antikollagenolytische sowie antianabole Wirkung in Bezug auf die korneale Wundheilung. Bei immunologisch bedingten Entzündungen sowie im Falle einer leukozytären Infiltration des Stromas sind sie essentiell. Allerdings sind auch ihre Nebenwirkungen, vor allem die okuläre Hypertension und die kortikale Katarakt nicht zu unterschätzen (28).

Nichtsteroidale Antiphlogistika inhibieren selektiv die für die Synthese der Prostaglandine essentiellen Enzyme Zykllooxygenasen. Topisch applizierte nichtsteroidale Antiphlogistika reduzieren die Erregbarkeit kornealer Nervenfasern. Eine Steigerung des lokalen Infektionsrisikos konnte in zahlreichen Studien bei lokaler Applikation nicht nachgewiesen werden.

3.4.2 Operative Therapie der rezidivierenden Erosio corneae

Vernünftigerweise versucht man es auch im Falle eines Rezidivs zunächst mit den oben genannten konservativen Maßnahmen.

Kommt es aber trotz der Behandlung mit Augensalbe und Augenverband oder therapeutischer Kontaktlinse sowie Nachbehandlung mit Tränenersatzpräparaten zu Rezidiven, sind operative Maßnahmen indiziert.

3.4.2.1. Abrasio corneae

Die Entfernung des erkrankten Epithels mittels einer Abrasio ist eine der ältesten Behandlungsmethoden der rezidivierenden Erosio, sie wurde bereits im vergangenen Jahrhundert von Bronner (11) und Peters (80) angewendet. Das erkrankte Substrat wird mittels eines Hockey-Messers entfernt und die Wundränder werden geglättet. Damit werden bessere Voraussetzungen für die Reepithelisierung geschaffen (101). Die Rezidivrate beträgt jedoch im Durchschnitt 20 % (64, 78); auch Brown und Bron (12) konnten keinen Vorteil der Abrasio corneae im Vergleich zu konservativen Maßnahmen wie der Applikation von Augentropfen bei rezidivierender Erosio nach mechanischem Trauma ermitteln.

3.4.2.2. Oberflächliche mechanische Keratektomie

In Tropf- oder Retrobulbäranästhesie wird mit einem Hockey-Messer oder einer Diamantschleifscheibe die anomale Basalmembranstruktur entfernt. Die Rezidivfreiheit wird mit 67–85 % angegeben (78, 83, 96, 104). Dieses Verfahren kann bei einer Erosio corneae mit zusätzlicher Trübung im Bereich der Basalmembran (z. B. bei Basalmembrandystrophie) und des vorderen Stromas

durchaus indiziert sein (13), birgt jedoch das Risiko von Refraktionsänderungen und erneuter Narbenbildung.

3.4.2.3. Hornhautkauterisation

Man unterscheidet die thermische und die chemische Hornhautkauterisation.

Thermische Hornhautkauterisationen wurden bereits im vergangenen Jahrhundert vorgenommen (109). In Tropfanästhesie wird eine Mikrodiathermienadel unter Entstehung einer diskreten Delle auf die Oberfläche der Kornea positioniert. Die Zeitspanne der Behandlung wird an einer diskreten Weissfärbung des Epithels ausgerichtet. 50-60 % der Patienten waren symptomfrei, es entstanden jedoch zum Teil ausgeprägte subepitheliale Narbenplatten.

Die chemische Kauterisation wurde mit Chlorwasser, 20%iger Zinksulfatlösung, 50%iger Laktatlösung und 100%igem Phenol- oder Jodlösungen durchgeführt. Die Nebenwirkungen waren erheblich, es gab z.B. Hornhaut- und Linsentrübungen nach Zinksulfatlösung.

Alternativ zur chemischen Entfernung des Epithels wurde von Dua et al (26) das erkrankte Hornhautepithel nach Einwirkung einer 20 %igen Alkohollösung delaminiert, um eine glatte Oberfläche für die Reepithelisierung zu erhalten. In dieser Arbeit stand die histologische Aufarbeitung des erhaltenen Epithels im Vordergrund, die Beobachtung der besseren Epithelhaftung wurde als Nebeneffekt beobachtet.

3.4.2.4. Hornhautstichelung

Die Hornhautstichelung wurde von McLean und Mitarbeitern (69) in die Behandlung der rezidivierenden Erosio eingeführt. Die Behandlung wird mit einer 20 Gauge-Kanüle in Tropfanästhesie durchgeführt, deren Einstichtiefe begrenzt wird, indem man die Kanüle am Ende kurz umbiegt. Die Stichelung der Hornhaut erzeugt durch punktuelle Verletzungen der Bowmann-Lamelle einen direkten Kontakt zwischen Epithel und dem darunter befindlichen Stroma. Diskutiert werden dabei die Entstehung von „Epithelplugs“, Einziehungen in der Bowmanschen Lamelle sowie die Neusynthese von Basalmembranproteinen (69). Die Rezidivhäufigkeit wird mit 14-40 % angegeben (84). Im Stichelungsareal

entstehen Hornhautnarben, die durch Lichtstreuung Blendung sowie Wahrnehmung von Farbringen um Lichtquellen hervorrufen. Des Weiteren wurde auch eine geringgradig subjektive Visusminderung beobachtet (69, 87).

3.4.2.5. Nd:YAG-Laser-Applikation

Mit einer Energie von 1,8 bis 2,2 mJ werden bis zu 200 Effekte nach Möglichkeit im Bereich der epithelialen Basalmembran, der Bowman Membran und des vorderen Stromas nach Abrasio gesetzt. Die Nd:YAG-Laser Applikation soll zu einer geringeren Narbenbildung als die Stichelung führen (39). Als zusätzliches Risiko ist allerdings ein kornealer Endothelschaden beschrieben worden (40).

3.4.2.6. Phototherapeutische Keratektomie mit dem Excimerlaser

Nach photorefraktiver Keratektomie (sog. PRK) zur Behandlung der Kurzsichtigkeit wurde im weiteren Heilungsverlauf eine besonders feste Epithelhaftung auf der Unterfläche (der sog. Bowman-Lamelle) vorgefunden (35, 66, 95). Diese Beobachtung macht man sich bei der Verwendung der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) als neuer Behandlungsmethode der rezidivierenden Erosio zu Nutze.

Unter der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) versteht man die Entfernung von Hornhautgewebe mittels Excimer-Laser zu therapeutischen, funktionellen und kosmetischen Zwecken.

Die Hauptindikationen sind epitheliale Anhaftungsprobleme, Hornhauttrübungen sowie Irregularitäten der Hornhautoberfläche.

Die häufigste Indikation zu einer PTK ist eine traumatisch bedingt rezidivierende Erosio corneae.

Die Laserbehandlung der rezidivierenden Hornhauterosion unter Verwendung des 193-nm-Excimer-Lasers erfolgt mit niedriger Energiedichte (170 mJ/cm²) und erscheint uns als schonende Alternative mit geringem Risikoprofil geeignet, die bei herkömmlicher Behandlung hohe Rezidivhäufigkeit zu senken, d.h. einen schnellen und möglichst dauerhaften Epithelschluss zu ermöglichen.

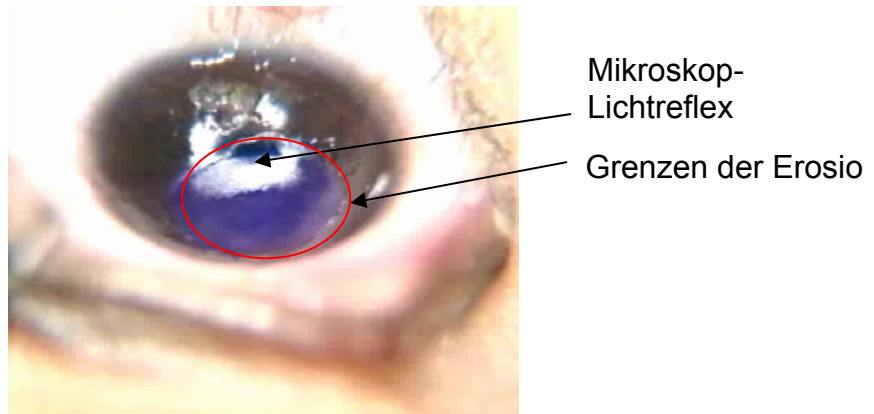


Abb. 3.11 PTK nach Hornhautabrasio, Grenzen rot umrandet, darüber Lichtreflexe des Lasermikroskops

3.5. Grundlagen Laser

Der Terminus Laser setzt sich aus den Anfangsbuchstaben der Begriffe zusammen, die das Entstehen von Laserlicht in Kurzform benennen: **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation.

Gegenüber einer konventionellen Lichtquelle verfügt das Laserlicht über einige besondere Eigenschaften: es ist eine kohärente (Coherence), stark gebündelte (Directionality), nahezu monochromatische Strahlung (Monochromaticity) mit hoher Energiedichte (Brightness).

Um Laserlicht zu erzeugen, müssen drei Bedingungen erfüllt sein. Man braucht erstens ein aktives Medium, das Strahlung im optischen Bereich des elektromagnetischen Spektrums aussenden kann, zweitens eine Energiequelle - auch Pumpe genannt - die eine Population von Atomen dazu bringt, vom Grundzustand auf ein höheres Energieniveau überzugehen, und drittens einen optischen Resonator, zwischen dessen Spiegeln eine Rückkopplung auftritt, so dass die schon erzeugten Photonen in einer Kettenreaktion weitere Atome anregen und auf ein höheres Energieniveau bringen.

Als aktives Medium kommen ein Gas wie das Argon im Argonlaser, ein Festkörper wie das Yttrium-Aluminium-Granat im YAG-Laser oder eine Flüssigkeit wie in den Dye-Lasern in Frage.

In einem Atom wird der aus Protonen und Neutronen bestehende Kern von einer Wolke von Elektronen auf verschiedenen Energieschalen umkreist. Durch

Hinzufügen von Energie kann jedes Atom von seinem energetischen Grundzustand (W_1) auf ein höheres Energieniveau (W_2) gebracht werden, wobei Elektronen von einer inneren Schale auf eine energiereichere äußere Schale gehoben werden. Dieser Zustand ist allerdings weniger stabil und die Elektronen kehren bald in ihren geringer energetischen Ruhezustand (W_1) zurück, wobei als Energiegewinn $W_2 - W_1 = h \cdot \nu$ ein Photon einer spezifischen Wellenlänge emittiert wird. Trifft ein emittiertes Photon mit der Frequenz ν auf ein Atom, gibt es zwei Möglichkeiten der Interaktion, je nachdem in welchem Zustand sich das Atom befindet. Befindet es sich im Grundzustand (W_1), wird das Photon absorbiert und die zugeführte Energie $h \cdot \nu$ hebt das Atom auf ein höheres Energieniveau (W_2). Trifft das Photon auf ein bereits angeregtes Atom auf dem Energieniveau W_2 , kann es einen Übergang auf das Energieniveau W_1 bewirken, wobei dann ein zweites Photon in gleicher Phase frei wird und so eine kohärente Verstärkung des Laserlichts zustande kommt.

Diese Vorgänge, die in geringem Umfang spontan ablaufen, werden in der Resonator-kammer des Lasers unter Verwendung hoher Energie in großem Umfang stimuliert. Die Resonator-kammer schließt an einem Ende mit einem total reflektierenden und an dem anderen Ende mit einem partiell durchlässigen Spiegel ab. Die emittierten Photonen laufen einige Zyklen zwischen den beiden Spiegeln hin und her, ehe es zu einer Emission von Laserlicht über den partiell durchlässigen Spiegel kommt. Durch diese optische Rückkopplung zwischen den Spiegeln erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Photonen andere Atome des aktiven Mediums treffen, auf ein höheres Energieniveau bringen und so die Entstehung weiterer Photonen anregen.

Laserlicht wird entweder kontinuierlich oder in Pulsen emittiert. Bei kontinuierlich emittierenden Lasern (Continuous Wave Laser = CW-Laser) führt das konstante Pumpen des Lasers zu einer ständigen Emission von Licht wie zum Beispiel im Argonlaser. Bei gepulsten Lasern wird die Anregung des Lasermediums durch ein einzelnes Ereignis wie den Blitz einer Blitzlampe oder eine elektrische Entladung erreicht, und dies führt zu einer einzelnen kurzen Emission von Licht. Die Leistung eines gepulsten Lasers ist 1.000 bis 1.000.000 mal höher als die eines CW-Lasers. Für die refraktive Chirurgie sind nur gepulste Laser von Bedeutung.

Es gibt 4 mögliche Interaktionen, die das Laserlicht mit der Hornhaut haben kann: Transmission, Streuung, Reflektion und Absorption. Welche dieser 4 Interaktionen

auftritt, hängt von der Charakteristik des Lasers und der Charakteristik des Gewebes ab. Transmission von Laserlicht durch die normale Hornhaut ist bei Wellenlängen zwischen 300 und 1.600 nm zu beobachten - das heißt, dass die Strahlung des Argon-Lasers und des Nd:YAG-Lasers die Hornhaut ohne Schwierigkeiten passiert. Zu einer Streuung von Laserlicht kommt es, wenn der Strahl über eine große Zone verteilt ist. Dadurch vergrößert sich die Möglichkeit für thermische Schäden, während sich die Effizienz des Lasers vermindert. Eine Reflektion des Laserstrahls kommt bei der Hornhaut praktisch nicht vor. Für die refraktive Chirurgie ist die Absorption von Laserenergie durch die Hornhaut die interessanteste Interaktion. Je höher die Absorption für eine gegebene Wellenlänge, umso geringer ist die Penetration in die Hornhaut, und umso leichter kommt es zu dem gewünschten Prozess der oberflächlichen Abtragung von Gewebe bei einem gleichzeitig sehr geringen Risiko für eine thermische Schädigung.

Bei Wellenlängen von weniger als 300 nm (ferner UV-Bereich, Excimer-Laser) erfolgt die maximale Absorption durch die Makromoleküle, bei 3.000 und 6.000 nm (mittlerer Infrarot-Bereich) durch das Wasser der Hornhaut.

Absorption lässt sich am besten als Penetrationstiefe des Laserlichts darstellen. Am besten geeignet für die refraktive Chirurgie sind der Argon-Fluorid-Excimer-Laser und der Nd:YAG-UV-Laser, die die geringste Penetrationstiefe haben und deshalb sehr gut für die Hornhautchirurgie geeignet sind (57).

Wenn Laserlicht z. B. durch die Hornhaut absorbiert wird, gibt es drei verschiedene Effekte, die auftreten können: Photothermische, photodisruptive und photochemische Effekte.

Photothermische Effekte treten auf, wenn die absorbierte Energie molekulare Schwingungen erzeugt. Die erzielte Temperaturerhöhung reicht aus, schwächere Bindungen zu brechen und dadurch eine Protein-Denaturierung herbeizuführen. Es gibt zwei Formen von thermischen Effekten, die Photokoagulation und Photovaporisation. Der Effekt der Photokoagulation wird nicht in der refraktiven Chirurgie genutzt, sondern bei der Behandlung von Netzhauterkrankungen, die mit dem Argonlaser durchgeführt werden. Demgegenüber wird der Effekt der Photovaporisation bei Einsatz des im infraroten Bereich arbeitenden CO₂ Lasers für die Keratektomie genutzt. Die Temperatur im Gewebe erreicht den Siedepunkt von Wasser, und es kommt zur Koagulation und Abtragung von Gewebe. Auch

beim ebenfalls im infraroten Bereich emittierenden Holmium:YAG-Laser, wird der thermische Effekt genutzt. Durch die Temperaturerhöhung in der Hornhaut auf 55° bis 60° C kommt es zu einer definierten Schrumpfung der Kollagenfibrillen (92).

Die Photodisruption ist ein Effekt, der beim Nd:YAG-Laser und bei gepulsten Dye-Lasern genutzt wird. Die extrem hohe Energiedichte reißt Elektronen von ihren Schalen und desintegriert das Gewebe in eine Ansammlung von Ionen und Elektronen, die optisches Plasma genannt wird. Im Bereich von Nanosekunden dehnt sich eine mikroskopisch kleine, ionisierte Gaswolke von hoher Temperatur mit Überschallgeschwindigkeit aus und produziert eine mechanische Schockwelle, die in der Lage ist, transparente Membranen im Auge zu durchtrennen.

Ein photochemischer Effekt ist die Grundlage der ablativen Photodekomposition in der refraktiven Chirurgie, kurz auch als Photoablation bezeichnet. Die Laserstrahlung des Excimer-Lasers liegt im ultravioletten Bereich des Spektrums und wird meist vollständig durch die Oberfläche der Hornhaut absorbiert. Die Photonen haben eine extrem hohe Energie von 6,4 eV bei 193 nm, die die intermolekularen Bindungsenergien von ungefähr 3,5 eV übersteigt. Die aufgenommene Energie bricht die Moleküle auf und hinterlässt Fragmente, die die Oberfläche mit Überschallgeschwindigkeit verlassen, so dass die Chance für thermische Schäden in dem verbleibenden Gewebe sehr klein ist (51).

Wenn man die Interaktion von Laserstrahlung und Gewebe beschreiben will, muss man in jedem Fall die Dauer der Strahlung (s), die eingestrahelte Energie (J) oder die Laserleistung (Watt) sowie das bestrahlte Areal angeben (cm²). In den meisten Fällen hängen die biologischen Effekte von der Verteilung der Leistung oder Energie in dem exponierten Gewebsareal ab.

Der Begriff für die Leistung bezogen auf die Flächeneinheit ist die Irradiance (Leistung/Fläche). Das ist die Expositionsdosisrate an der Oberfläche des bestrahlten Gewebes, die auch als Fluence (J/cm²) oder korrekter als Radiant Exposure bezeichnet wird. Die Kürze des Begriffs Fluence hat zu seiner weiten Verbreitung in der Literatur beigetragen. Die Begriffe Fluence (J/cm²) für die Expositionsdosis und Fluence rate (W/cm²) für die Dosisrate sind so definiert, dass auch die Streustrahlung berücksichtigt ist, die das Gewebsareal von beiden Seiten berührt. Fluence und Fluence rate haben große Bedeutung in jeder theoretischen Studie, die sich mit Interaktionen von Laserstrahlung und Gewebe befasst, sind

aber praktisch nicht zu messen. Aus diesem Grunde sollte deren Gebrauch zu Gunsten der Begriffe Radiant exposure (J/cm^2) und Irradiance (Watt/cm^2) zurückgestellt werden (51).

3.5.1. Grundlagen des Excimer-Lasers

Excimer steht für „Excited Dimer“ - ein Begriff, der das aktive Medium beschreibt. Aus dem Zerfall eines angeregten, instabilen Zweikomponenten-Edelgasgemisches (Argon-Fluorid-Gas bei der Wellenlänge von 193 nm) wird ein Photon mit einer hohen Einzelenergie von 6,4 eV freigesetzt. Trifft ein solch energiegeladener Laserpuls auf biologisches Gewebe, so werden beim Absorptionsprozess dieser Lichtteilchen die Molekülbrücken der mit niedrigerer Bindungsenergie zusammengefügt Carbon- und Peptid-Verbindungen aufgebrochen. Die entstandenen molekularen Fragmente werden aufgeheizt und verlassen mit Überschallgeschwindigkeit die Hornhautoberfläche (67, 81).

Die energiereiche Strahlung der Photonen besitzt außerdem eine limitierende Eindringtiefe ins Gewebe: Die Ablationsrate beträgt ca. 0,3 bis 1,0 μm pro Puls, abhängig von der Pulsenergiedichte des Lasergerätes (67). Die somit sehr kontrolliert mögliche und reguläre Gewebeabtragung mit einer Präzision im Submikrometerbereich schafft eine extrem glatte Wundoberfläche und damit günstige Wundheilungsbedingungen (92). Durch die Behandlung mit dem Excimer-Laser zeigt sich weiterhin nur eine sehr geringe mechanische und thermische Schädigung der angrenzenden Zellstrukturen, außerdem können Schädigungen tieferer Strukturen wie Endothel oder Linse vernachlässigt werden, da die Hornhaut in ihren einzelnen Schichten die Sekundärstrahlung, die als schwache blaue Fluoreszenzwolke erkennbar ist, fast vollständig selbst absorbiert.

3.5.1.1. Indikationen zur Excimer-Laserbehandlung

Zunächst wurde die Excimer-Technik in der refraktiven Chirurgie eingesetzt, als sog. photorefraktive Keratektomie (PRK) zur Myopiekorrektur durch zentrale Abflachung der Hornhaut (35, 95).

1990 berichteten Dausch sowie Seiler über die Abtragung oberflächlicher Hornhautnarben und -Unregelmäßigkeiten mit dem Excimer-Laser, die sogenannte phototherapeutische Keratektomie (PTK). Hierbei wird durch einen flächigen oder spaltförmigen Laserstrahl Hornhautgewebe scheibchenartig abgetragen (21, 91).

Es gibt drei wesentliche Ziele der phototherapeutischen Keratektomie: die Glättung von kornealen Irregularitäten, die Ablation oberflächlicher Narben und letztlich die verbesserte Wundheilung bei rezidivierender Erosio corneae durch eine verbesserte epitheliale Haftung.

Unebenheiten der Hornhaut, die mehr als $0,3\ \mu$ betragen, können bereits zu einer Herabsetzung des Sehvermögens führen. Um eine ausschließliche Abtragung der erhabenen Unregelmäßigkeiten zu erreichen, muss die Hornhaut mit einem viskösen Material benetzt werden, welches sich in die Tiefen ablagert und hier eine Ablation verhindert, während die Erhebungen mit dem Excimer-Laser abgetragen werden können. Durch Glättungsbehandlungen mit Immersionsflüssigkeiten lassen sich viele klassische Hornhautdystrophien, die früher immer ausschließlich Transplantationsindikationen waren, mit dem Excimer-Laser behandeln (19).

Die flächige Abtragung von Trübungen und Narben aus den obersten Anteilen des kornealen Stroma ist beschrieben worden (85). Ist die Narbe jedoch tiefer als ein Zehntel der Hornhautdicke ($50\ \mu$), muss die Indikation zur PTK eingegrenzt werden, da es zu einer Hyperopisierung von einer halben Dioptrie pro $10\ \mu$ Abtragung kommt. Allerdings zeigten sich bereits Visuserfolge, auch wenn die Narbe nicht in ihrer gesamten Tiefe abgetragen werden konnte (13).

Die rezidivierende Erosio stellt die häufigste Indikation für die phototherapeutische Keratektomie dar. Die PTK ist eine anerkannte Methode zur Behandlung der rezidivierenden Erosio.

Im Wesentlichen unterscheidet man

- die transepitheliale PTK und die
- die subepitheliale PTK.

Bei der transepithelialen PTK wird eine einige Mikrometer (3-5 μm) messende Excimerlaser-Ablation des betroffenen Areals bei erhaltenem Oberflächenepithel durchgeführt.

Bei der subepithelialen PTK erfolgt der gleiche Laserabtrag der Hornhaut nach mechanischer Entfernung des Hornhautepithels.

Das Konzept der aggressiven phototherapeutischen Keratektomie (aPTK) als spezielle Form der subepithelialen PTK wurde von Sekundo zum ersten Mal im Mai 2000 während der Tagung der American Association of Cataract and Refractive Surgeons (ASCRS) vorgestellt. Bei dieser Form der PTK wird ein wesentlich höherer Hornhautabtrag vorgenommen (10-12 μm). Die Methode beruht auf der Beobachtung, dass bei Patienten, bei denen mittels photorefraktiver Keratektomie (PRK) gleichzeitig eine Myopie sowie rezidivierende Erosiones behandelt wurden, kein Rezidiv der Erosio mehr auftrat (29, 94).

Die Wirkung der PTK ist noch nicht ganz geklärt. Man stellt sich einerseits vor, dass durch ein sanftes Anklopfen mit den akustischen Schockwellen des Excimer-Lasers eine Art Festklopfen der basalen Epithelzellen auf die Bowmansche Membran zu erreichen ist. Durch den Excimer-Laser werden akustische Schockwellen um 80 bar erzeugt. Diese Druckwellen sollen den Anklopfeneffekt durch Wegdrücken störender Materialien wie Wasser bewirken (73, 110).

Diskutiert wird ebenfalls eine größere Anheftungsfläche des nachgewachsenen Epithels mit neu formierter epithelialer Basalmembran auf der Bowman Membran durch Ausbildung hyperplastischer Zapfen. Wellenförmiges stromales Kollagen ragt in die epitheliale Basalmembran (61).

Man stellt sich vor, dass es nach der PTK zu einer verbesserten Epithelhaftung kommt, weil durch Abtragung der Bowmanschen Membran eine Aktivierung von Keratozyten im vorderen Hornhautstroma induziert wird. Diese führt zu einer

Überproduktion ungeordneter Kollagenfasern. Untersuchungen nach PRK zeigten einen erhöhten Anteil von Kollagenfasern des Typ VII und Hemidesmosomen, die für die Verankerung der Epithelzellen auf der Oberfläche notwendig sind (62, 63, 64, 108, 110). Eine Zunahme der Glykoproteine wie Laminin, Fibronectin und Typ-IV-Kollagen stellen ebenfalls Faktoren einer verbesserten Epithelhaftung dar (50).

3.5.1.2. Kontraindikationen der Excimer-Laserbehandlung

Vor einer Behandlung mit dem Excimer-Laser muß man sich ein Bild davon machen, in welcher Tiefe die zu behandelnden Hornhautveränderungen liegen, da die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit der Abtragungstiefe korreliert (76).

Als Kontraindikation gelten rheumatische oder immunassoziierte Grunderkrankungen und zu befürchtende schwere Wundheilungsstörungen, wie sie z. B. im Rahmen eines unkontrollierten Diabetes mellitus (34) gegeben sind. Im Falle einer rheumatoiden Arthritis wurde nach refraktiver Excimer-Laserbehandlung eine Perforation beschrieben (92).

Bei deutlicher Beeinträchtigung der Limbusstammzellen (z. B. nach Verätzung) ist von einer PTK Abstand zu nehmen (37).

Der Keratokonus gilt im Bereich der refraktiven Excimer-Laser Chirurgie als Ausschlußkriterium. Die stromale Verdünnung könnte durch photoablative Maßnahmen beschleunigt werden (6, 102).

Das Vorliegen okkultor chorioretinaler oder subretinaler Neovaskularisationen stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Die sich im Auge fortsetzende Schockwelle kann Ursache einer Verschlechterung der chorioretinalen Situation sein und subretinale Neovaskularisationen auslösen (92).

Als relative Kontraindikation gelten Keratopathien nach Infektionen. Die Behandlung infektiöser Hornhautulzerationen sollte nur mit großer Zurückhaltung erfolgen, da es hier zu Perforationen wegen der veränderten Ablationsverhältnisse im ulzerierten Hornhautbereich kommen kann. Außerdem weist der postoperative Verlauf häufig erneute Narbenbildung auf (70).

Die phototherapeutische Behandlung epithelialer Herpes-Keratitis wird mit großer Zurückhaltung betrachtet. Insbesondere nach PTK bei Herpes-induzierten Narben ist eine Reaktivierung der Grunderkrankung beschrieben (22,79,80,103).

Die Behandlung sollte erst nach mindestens einem Jahr Rezidivfreiheit sowie unter einer länger dauernden systemischen Prophylaxe mit Aciclovir erfolgen (3). Nach Abtragung von Hornhautgewebe wird bei Glaukumpatienten durch eine veränderte Hornhautdicke und -Kurvatur die Messung des intraokularen Druckes sowohl applanationstonometrisch als auch bei Verwendung der Non-Kontakt-Methode falsch zu niedrig vorgenommen (18).

3.5.1.3. Nebenwirkungen der Excimer-Laserbehandlung

Nach einer phototherapeutischen Keratektomie können Änderungen der Refraktion auftreten.

Die häufigste refraktive Nebenwirkung ist die Hyperopisierung. Das Ausmaß der Hyperopisierung ist abhängig von der Ablationstiefe. In der Literatur werden Werte von +2,0 bis +11,0 dpt beschrieben (4, 14). Zur Minimierung der Narbenentwicklung und der Hyperopisierung sollten möglichst nur Veränderungen bis zu einer Tiefe von 100 µm behandelt werden, bei einer Hornhautdicke von mindestens 400 µm (37,43, 98).

Andere refraktive Verschiebungen wie die Induktion eines, auch irregulären, Astigmatismus sind möglich sowie die Entwicklung einer Myopie, insbesondere bei PTK in der Hornhautperipherie. Außerdem sollte auf die Möglichkeit einer Anisometropie hingewiesen werden (23).

Um unerwünschte Refraktionsänderungen zu vermeiden, sollte außerdem ein großer Behandlungsdurchmesser von 7 bis 8 mm - unter Schutz der Limbusregion - gewählt werden, damit die Ablation möglichst flach und großflächig ist (19).

Ein sogenanntes „Polieren“ mit isotoner Kochsalzlösung, d. h. eine breitflächige Keratektomie von wenigen Mikrometern, kann abschließend die Glättung optimieren (4, 33).

Als weitere Komplikation der phototherapeutischen Keratektomie wird eine individuell mehr oder weniger stark ausgeprägte, subepithelial gelegene Trübung der Hornhaut angesehen, die man als „Haze“ bezeichnet (61, 82). Haze führt in

erster Linie zu Veränderungen von Kontrast- und Dämmerungssehen sowie zu einer erhöhten Blendempfindlichkeit und Visusminderung (50).

Ursächliche Faktoren sind Epithelhyperplasie (35) und Verlust der Bowmann Membran sowie die Vermehrung von Basalmembranproteinen, insbesondere Kollagen IV, Glykosaminoglykanen und Hyaluronsäure (3, 7, 106).

Aufgrund der Entfernung des subepithelialen Nervenplexus ist mit einer passageren Reduktion der Hornhautsensibilität zu rechnen und in der durch die Behandlung mit dem Excimer-Laser entstehende oberflächlichen Hornhautwunde bietet sich eine Eintrittspforte für bakterielle, virale und mykotische Erreger, die Keratitiden bis hin zu Ulzerationen auslösen können.

Um epithelialen Wundheilungsstörungen entgegen zu wirken sollten Benetzungsmittel, topische Antibiotika und antiinflammatorische Medikamente unkonserviert postoperativ appliziert werden.

Die beschriebenen morphologischen und refraktiven Komplikationen nach phototherapeutischer Keratektomie sind bei Beachtung der Kontraindikationen und der operationstechnischen Feinheiten insgesamt selten.

4. Methode

4.1. Patienten

Im Zeitraum von Juli 2004 bis Februar 2005 wurden 100 Patienten (100 Augen) mit rezidivierender cornealer Erosion (RCE) in eine prospektive klinisch randomisierte Studie aufgenommen.

Von einer RCE wurde gesprochen, wenn die Patienten mindestens 3 Rezidive pro Jahr aufwiesen und die konventionellen konservativen Therapieansätze mit verschiedensten antibiotischen und steroidalen Augensalben sowie Tränenersatzmitteln erfolglos blieben. Von jedem Patienten gab es eine Skizze der Kornea, auf der das Areal eingezeichnet war, in dem die RCE auftrat.

Bei allen Patienten war ein Trauma die Ursache für das erste Auftreten der Erosio. Dieses Trauma lag unterschiedlich lange zurück, der Zeitraum zwischen diesem und der PTK betrug zwischen 4 Monaten und 3 Jahren. Die ursprüngliche Verletzung war durch Zweige, Pflanzen, Fingernägel, Papier, Fremdkörper, Kosmetikbürstchen verschiedene andere Ursachen herbeigeführt worden (Tabelle 4.1).

	Gruppe I (n=50)	Gruppe II (n=50)	
Zweige, Pflanzen	17 = 34 %	16 = 32 %	
Fingernägel	9 = 18 %	8 = 16 %	
Papierblätter	5 = 10 %	6 = 12 %	
Fremdkörper (Metall, Holz)	6 = 12 %	7 = 14 %	
Kosmetikbürstchen	5 = 10 %	7 = 14 %	
Verschiedenes	8 = 16 %	6 = 12 %	

Tabelle 4.1 Ursachen der Erosio corneae in Gruppe I und Gruppe II

Nach randomisierter Tabelle wurden die 100 Patienten (100 Augen) in zwei Gruppen aufgeteilt, die unterschiedlich behandelt wurden. Bei den Patienten in Gruppe I (n = 50) wurde die PTK ohne vorherige Abrasio des Epithels

vorgenommen (sogenannte transepitheliale PTK), während in Gruppe II (n = 50) das Epithel in dem erkrankten Areal vor der Durchführung der PTK entfernt wurde (sogenannte subepitheliale PTK).

Die folgenden Bedingungen wurden als Einschlusskriterien für die Patientenauswahl angesehen:

- Lebensalter > 20 Jahre
- 3 oder mehr Rezidive pro Jahr
- vorgeschlagene Behandlung musste vom Patienten verstanden werden
- Vorliegen einer Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie
- der Patient musste für postoperative Nachuntersuchungen zur Verfügung stehen (4 Wochen und 52 Wochen postop.)

Als Ausschlusskriterien galten:

- funktionell einziges Auge
- Keratokonus
- Hornhautdegeneration
- Entzündung des Auges
- vorangegangene chirurgische Behandlung der RCE gleich welcher Art

4.2. Voruntersuchung

Präoperativ wurde eine objektive (automatisches Refraktometer Topcon RM A-7000B) und subjektive Refraktionsbestimmung durchgeführt und die bestkorrigierte Sehschärfe dokumentiert. An der Spaltlampe wurde unter hoher Vergrößerung (12 x) das Areal untersucht in dem die RCE gewöhnlich auftrat. Der Ort der Veränderungen war aufgrund der stets mitgelieferten Skizze des zuweisenden Augenarztes, der das erkrankte Hornhautareal bezüglich des Ortes und der Größe dokumentiert hatte, bekannt.

4.3. Laseroperation

Der Eingriff erfolgte nach Desinfektion der Lider und steriler Abdeckung in Oberflächenanaesthetie mit Conjucaïn Augentropfen (2 x in 2 Minuten). Nach sorgfältiger Trocknung von Konjunktiva und Kornea wurde der Laser so ausgerichtet, dass die Mitte der 7,0 mm großen optischen Zone im Zentrum des erkrankten Areals lag. In der Gruppe I (n = 50) wurden die Laserpulse ohne Vorbehandlung auf das geschlossene Epithel abgegeben, während in Gruppe II (n = 50) das Epithel in dem erkrankten Bereich vorher mit einem Hockeymesser entfernt wurde.

Behandelt wurde mit einem 193-nm-Excimer-Laser (Fa. Inpro, Hamburg, Germany; Abb: 4.1) mit zirkulärem Blendensystem (brought beam system). Die Laserenergie betrug 170 mJ/cm^2 , die Behandlungsfrequenz 5 Hz. Es wurden in allen Fällen 20 Pulse abgegeben.



Abb. 4.12 Excimer-Laser Fa. Inpro EXC 193

Alle Behandlungen wurden von einem Operateur vorgenommen, der mit der Vor- und Nachuntersuchung sowie der Auswertung nicht betraut war.

Die Behandlung wurde auf speziellen OP-Dokumentationsbögen für jeden Patienten einzeln festgehalten (siehe Anhang).

4.4. Nachbehandlung

Die Nachbehandlung erfolgte in beiden Kollektiven mittels Floxal Augensalbenverband für den Tag der Behandlung, danach mit Floxal Augensalbe 4 x /die für zwei Wochen, gefolgt von Regepithel Augensalbe zur Nacht für weitere zwölf Wochen.

4.5. Nachuntersuchung

Die studienrelevanten Nachuntersuchungen fanden 4 Wochen (28 Tage +/- 5 Tage) und 52 Wochen postoperativ (365 Tage +/- 14 Tage) statt. An diesen Terminen wurde die Rezidivrate dokumentiert (Erfassen zwischenzeitlich aufgetretener schmerzhafter Erosioepisoden), das Auftreten von Haze (spaltlampenmikroskopische Sichtbarkeit von subepithelialen Hornhauttrübungen) und postoperative Refraktionsänderungen (Abweichung des sphärischen Äquivalentes vom Ausgangswert).

Die praeoperativ, operativ und postoperativ erhobenen Daten wurden für jeden Patienten separat für jeden Untersuchungstermin in speziellen Untersuchungsbögen aufgezeichnet.

4.5.1. Komplikationen

Postoperative Komplikationen wurden bei jeder Kontrolle aufgezeichnet, insbesondere eine korneale Infektion im behandelten Areal, eine korneale Dekompensation, ein erhöhter Augendruck oder sonstige Veränderungen.

4.5.2. Ernste Komplikationen

Eine ernste Komplikation ist jedes ungewünschte Ereignis, welches bei dem / der Patienten(in) während der klinischen Studie auftritt - ganz gleich, ob es mit der untersuchten Methode in Zusammenhang zu bringen ist oder nicht. Dies schließt jede Veränderung des Zustandes des Patienten oder der Laborergebnisse ein, die einen deletären Effekt auf die Gesundheit des Patienten oder sein Wohlbefinden

haben könnten. Die Mindestbedingungen an Daten, die erfasst werden müssen, sind:

- Art des Ereignisses
- Dauer des Ereignisses (Start und Ende)
- Schweregrad des Ereignisses
- getroffene Maßnahmen
- Ausgang und Kausalität

Alle ernststen Komplikationen wurden im Patientendokumentationsbogen verzeichnet. Auch wenn keine ernste Komplikation auftraten, wurde dies an entsprechender Stelle notiert.

4.5.3. Abbruchkriterien

Patienten wurden aus der klinischen Studie herausgenommen, falls dies nach Ansicht des Principal Investigators medizinisch notwendig war oder dem Wunsch des Patienten entsprach. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, falls sie:

- das vorgeschriebene Untersuchungsprotokoll verletzten
- starben
- ernste Komplikationen sie daran hinderten, weiter an der Studie teilzunehmen

Es wurden keine Patienten aus der Studie herausgenommen.

4.5.4. Erklärung von Helsinki

Diese Studie wurde im Einklang mit den Richtlinien der Erklärung von Helsinki – 18. World Medical Assembly, Helsinki/Finnland, 1964 - und späteren Überarbeitungen durchgeführt.

Der Principal Investigator (PD Dr. med. W. W. Hütz, Ärztlicher Direktor des Klinikum Bad Hersfeld und Chefarzt der Augenklinik) war verantwortlich, dass das Studienprotokoll eingehalten und die Ethik-Kommission über ernste Komplikationen informiert wurde.

4.6. Statistik

Die Daten wurden mit Microsoft Office EXCEL[®] (2003) erfasst. Datenmanagement und statistische Analyse der Daten wurde mit den Statistikprogrammen SAS[®] V. 8.2 (SAS/STAT User's Guide, Version 8 [1999] SAS Institute Inc., Cary, NC) und SPSS[®] (Version 12, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois) durchgeführt. Die Daten wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Grundsätzlich wurde für alle Tests ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt.

Die Zuteilung der jeweils 50 Probanden in die zwei Behandlungskollektive (mit und ohne Epithelabrasio) erfolgte randomisiert. Das Hauptkriterium der Studie war die Rezidivrate bei Hornhauterosio in Abhängigkeit von der Laserbehandlung mit und ohne Epithelabrasio. Die Rezidivrate wurde an 2 verschiedenen Zeitpunkten (nach 4 und 52 Wochen) erfasst. Der Unterschied kategorialer Merkmale (z. B. Geschlecht, Rezidiv) wurde mittels Kontingenztafeln unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Der Unterschied von metrischen Merkmalen (z. B. Alter) wurde durch die Angabe statistischer Kennwerte wie Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie das 25., 50. (= Median) und 75. Perzentil beschrieben. Zusätzlich wurde das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs inklusive des 95%-Konfidenzintervalls für beide Behandlungsgruppen und beide Messzeitpunkte berechnet (20).

Als statistische Tests wurden für zwei kategoriale Merkmale der Exakte Test nach Fisher (45) und für ein kategoriales und ein metrisches Merkmal der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Für die Beurteilung der Änderung der Brechkraft wurde das sphärische Äquivalent nach der Formel: (sphärisches Äquivalent = Sphäre minus $0,5 \times$ Zylinderwert) berechnet. Für die Beschreibung der statistischen Signifikanz für die Veränderung des sphärischen Äquivalents (Werte vor und nach der Operation) wurde für beide Behandlungskollektive der Vorzeichenstest verwendet. Ein Ergebnis mit einem p-Wert kleiner als 5 % (<0.05) wurde als statistisch signifikant interpretiert. Für die grafische Darstellung der Änderungen der Brechkraft wurden auch Box-Whisker-Plots verwendet.

5. Ergebnisse

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, welches Excimer-Laser Verfahren die geringere Rezidivrate aufweist: das Verfahren mit der vorausgehenden Abrasio des erkrankten Epithels oder das Verfahren, das ohne diesen Schritt auskommt. Dazu wurden zwei Behandlungskollektive mit jeweils 50 behandelten Patientenaugen gebildet. Die Zuordnung zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

5.1 Alter und Geschlecht

Zunächst wurde überprüft, ob sich die Kollektive bezüglich der demographischen Daten (Alter und Geschlecht) unterscheiden.

In der Patientengruppe ohne Abrasio corneae, im Folgenden Gruppe I genannt, überwiegt das weibliche Geschlecht (32 Frauen gegenüber 18 Männern). Auch in der Patientengruppe mit Abrasio, im Folgenden Gruppe II genannt, waren die Frauen häufiger vertreten (26 Frauen gegenüber 24 Männern), wie es in Tabelle 5.1.1 ausgeführt ist.

Geschlecht	Behandlungsgruppe				Gesamt	
	transeptheliale PTK Gruppe I		Subepitheliale PTK Gruppe II			
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Männlich	18	36,0	24	48,0	42	42,0
Weiblich	32	64,0	26	52,0	58	58,0
Gesamt	50	100,0	50	100,0	100	100,0

Tabelle 5.1.1 Beschreibung der Patientenkollektive nach Geschlecht

Homogenität der Behandlungsgruppen: Fischer's Exakt-Test: $p=0.311$

Da der Anteil von Männern und Frauen in den beiden Behandlungsgruppen nicht identisch war, musste statistisch geklärt werden, ob die beiden Gruppen homogen sind. Hierzu wurde ein Test auf Unterschiede (Fischer's Exakt Test, 45) der Gruppen bzgl. des Geschlechtes durchgeführt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0.05$), so dass beide Gruppen als homogen gelten können. Die

gleiche Frage stellte sich bei der Altersverteilung der beiden Patientenkollektive. Hier zeigt sich, dass 74 % der Probanden beider Gruppen zwischen 30 und 49 Jahren alt waren. Damit kann auch bei der Altersverteilung von homogenen Kollektiven ausgegangen werden.

Tabelle 5.1.2 beschreibt die exakte Altersverteilung der Patienten in den beiden Behandlungskollektiven.

Alter (Jahre)	Behandlungsgruppe				Gesamt	
	transepitheliale PTK Gruppe I		subepitheliale PTK Gruppe II			
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
20 - 29	8	16,0	8	16,0	16	16,0
30 - 39	21	42,0	22	44,0	43	43,0
40 - 49	13	26,0	18	36,0	31	31,0
50 - 59	5	10,0	2	4,0	7	7,0
60 - 69	1	2,0	-	-	1	1,0
70 - 79	2	4,0	-	-	2	2,0

Tabelle 5.1.2 Beschreibung der Patientenkollektive nach dem Alter (Häufigkeiten)

Der Mittelwert des Patientenalters lag in Gruppe I (transepitheliale PTK) bei 40,1(± 11,8) Jahren, das in Gruppe II (subepitheliale PTK) bei 37,5 (± 7,3) Jahren. Der Median in Gruppe I lag bei 39 Jahren bei einem Minimum von 24,0 und einem Maximum von 77,0 Jahren.

In Gruppe II wurde ein Median von 37,5 Jahren errechnet mit einem Altersbereich zwischen 26,0 und 58,0 Jahren (siehe Tabelle 5.1.3). Die beschriebenen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0.590). Damit kann auch bei der Altersverteilung von homogenen Kollektiven ausgegangen werden.

	Anzahl Pat.	Mittelwert Alter in Jahren	STD	Min	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	Max
transepi. Gruppe I	50	40,1	11,8	24,0	32,0	39,0	44,0	77,0
subepi. PTK Gruppe II	50	37,5	7,3	26,0	32,0	37,5	42,0	58,0

Tabelle 5.1.3 Beschreibung der Patientenkollektive (Alter)
Homogenität der Behandlungsgruppen: Wilcoxon-Test: $p=0.590$

5.2 Rezidivhäufigkeiten

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Rezidiven in den beiden Behandlungsgruppen beschrieben.

In den ersten beiden Tabellen werden die Häufigkeiten der Rezidive für die beiden Untersuchungszeitpunkte getrennt nach der Behandlungsmethode und für beide Kollektive zusammen dargestellt.

In Gruppe I, in der die Behandlung ohne Abrasio des Epithels durchgeführt wurde, kam es zum Untersuchungszeitpunkt 1 (4 Wochen nach der Laserbehandlung) bei 14 % der Patienten zum Auftreten eines Rezidives der Hornhauterosion. Diese war in allen Fällen im gleichen Hornhautgebiet gelegen wie die primäre Erosio und somit dem behandelten Hornhautareal zugehörig.

Auch in Gruppe II, in der vor der Behandlung mit dem Excimer-Laser das betroffene Hornhautareal abradiert wurde, kam es zum Untersuchungszeitpunkt 1 (4 Wochen nach der Laserbehandlung) bei 14 % zu Erosio-Rezidiven. Diese waren, wie auch schon in Gruppe I, alle in dem Bereich der primären Erosio und somit im abradierten und gelaserten Hornhautareal gelegen.

Vier Wochen postoperativ konnte somit kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungskollektiven nachgewiesen werden (Tabelle 5.2.1), jeweils 7 Patienten erlitten Rezidive, jeweils 43 Patientenaugen blieben ohne Rezidiv.

Rezidiv (4 Wochen postop)	transepitheliale PTK Gruppe I		subepitheliale PTK Gruppe II	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Ja	7	14,0	7	14,0
Nein	43	86,0	43	86,0
Gesamt	50	100,0	50	100,0

Tabelle 5.2.1 Auftreten von Rezidiven, 4 Wochen postop

52 Wochen postoperativ konnten in Gruppe I (transepitheliale PTK) bei 12 Patientenaugen Erosio-Rezidive erfasst werden (Rezidivrate 24%). Diese waren, wie schon bei der ersten Nachuntersuchung, in allen Fällen im gleichen Hornhautgebiet gelegen wie der primäre Hornhaut-Epitheldefekt und lagen somit in dem behandelten Hornhautareal.

In Gruppe II (subepitheliale PTK) kam es 52 Wochen nach der Behandlung bei 10 Patientenaugen (Rezidivrate 20 %) zu Rezidiven. Auch diese waren, ebenso wie in Behandlungsgruppe I, alle im Bereich des primären Hornhautdefektes nachweisbar.

Rezidiv (52 Wochen postop)	transepitheliale PTK Gruppe I		subepitheliale PTK Gruppe II	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Ja	12	24,0	10	20,0
Nein	38	76,0	40	80,0
Gesamt	50	100,0	50	100,0

Tabelle 5.2.2 Auftreten von Rezidiven, 52 Wochen postop

Vergleicht man nun die Rezidivraten für die beiden Behandlungsmethoden (Gruppe I: alleinige PTK ohne zusätzliche Abrasio corneae; Gruppe 2: PTK mit

zusätzlicher Abrasio corneae) so ergeben sich unterschiedliche Risiken für ein Erosio-Rezidiv (siehe Tabelle: 5.2.3):

Das Risiko für ein Rezidiv bei der Behandlung in Gruppe I (transepitheliale PTK) beträgt für den Untersuchungszeitpunkt 1 0,14. Da dieser Wert mit einem zufälligen Fehler behaftet ist, wurde das exakte Konfidenzintervall (20) mit angegeben. Dieses lautet für die Gruppe I (4 Wochen postoperativ) [0,06; 0,27]. Das heißt: mit 95 % Wahrscheinlichkeit liegt die Rezidivrate für Gruppe I (4 Wochen postoperativ) zwischen 6 % und 27 %. Der asymptotische Standardfehler (ASE) geht in die Berechnung des Konfidenzintervalles mit ein.

In Gruppe II (subepitheliale PTK) fanden sich 4 Wochen postoperativ identische Ergebnisse. Das Rezidivrisiko wurde ebenfalls mit 0,14 bei identischem Konfidenzintervall [0,06; 0,27] angegeben, sodass auch in dieser Behandlungsgruppe die 95 % Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs mit zwischen 6 % und 27 % angegeben werden kann. Da beide Behandlungsgruppen identische Patienten- und Rezidivraten aufweisen, zeigt auch der Chi-Quadrat-Test keinen Hinweis auf Unterschiede (p-Wert: 1.000).

Rezidivhäufigkeit 4 Wochen postop						
	Risiko	ASE	Konfidenzintervall (asymptotisch) 95%		Konfidenzintervall (exakt) 95%	
Gruppe I	0.1400	0.0491	0.0438	0.2362	0.0582	0.2674
Gruppe II	0.1400	0.0491	0.0438	0.2362	0.0582	0.2674
Total	0.1400	0.0347	0.0720	0.2080	0.0787	0.2237
Differenz Gruppe I – Gruppe II	0.0000	0.0694	-0.1360	0.1360		

Tabelle 5.2.3 Vergleich der Rezidivhäufigkeit, 4 Wochen postop

Betrachtet man nun die Rezidivrisiken in den beiden Kollektiven in Tabelle 5.2.4 nach 52 Wochen, so zeigt sich für Gruppe I (transepitheliale PTK) ein Risiko des

Auftretens einer erneuten Erosio corneae mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,24 %. Dabei wird das Konfidenzintervall mit [0,13; 0,38] angegeben, so dass unter Berücksichtigung des zufälligen Fehlers das Risiko des Auftretens einer erneuten Erosio corneae in Behandlungsgruppe I mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zwischen 13 und 38 % liegt.

Für die Behandlungsgruppe II (subepitheliale PTK) ergibt sich nach 52 Wochen ein fast identisches Risikoprofil. Das Rezidivrisiko beträgt hier 0,20 % bei einem Konfidenzintervall von [0,10; 0,34]

Somit liegt das Risiko einer erneuten Erosio corneae in Gruppe II (subepitheliale PTK) 52 Wochen postop, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % zwischen 10 % und 34 %.

Die Differenz (Gruppe I – Gruppe II) gibt dabei die zufallsbelastete Streuung an (Tabelle 5.2.4).

Rezidivhäufigkeit 52 Wochen postop						
	Risiko	ASE	Konfidenzintervall (asymptotisch) 95%		Konfidenzintervall (exakt) 95%	
Gruppe I	0.2400	0.0604	0.1216	0.3584	0.1306	0.3817
Gruppe II	0.2000	0.0566	0.0891	0.3109	0.1003	0.3372
Total	0.2200	0.0414	0.1388	0.3012	0.1433	0.3139
Differenz						
Gruppe I – Gruppe II	0.0400	0.0828	-0.1222	0.2022		

Tabelle 5.2.4 Vergleich der Rezidivhäufigkeit, 52 Wochen postop)
Risikounterschiede nach Collett (1991), Chi-Square Test: p=0.629

Hieraus ergibt sich, dass sich die beiden Methoden bzgl. der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Erosiorezidives sowohl 4 Wochen (p-Wert: 0.05) als auch 52 Wochen postoperativ (p-Wert: 0.629) nicht unterscheiden.

Die Nullhypothese: „Die Rezidivhäufigkeiten der beiden Methoden unterscheiden sich nicht“ wird ebenfalls durch das asymptotische Konfidenzintervall für die Differenz der beiden Raten (Rate in Gruppe I minus Rate in Gruppe II) [-0,12; 0,20] belegt, welches ebenfalls in Tabelle 5.2.4 dargestellt ist. Da dieses Intervall die „0“ überdeckt, kann die Hypothese auf gleiche Raten (= Differenz der Raten = 0) nicht verworfen werden.

5.3 Haze

Eine bedeutende Nebenwirkung der PTK kann das Auftreten von stromalen Hornhauttrübungen an der Behandlungsgrenzschicht nach dem Eingriff sein. Dieses wird als Haze bezeichnet und kann prinzipiell bei jeder Anwendung des Excimer-Lasers an der Hornhaut postoperativ auftreten, wodurch die Sehkraft des Patienten negativ beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden Arbeit sollte auch geklärt werden, ob Haze in der Behandlungsgruppe ohne zusätzliche Abrasio oder mit zusätzlicher Abrasio häufiger auftritt.

Aus diesem Grund wurde das Auftreten dieser postoperativen Hornhauttrübungen (Haze) spaltlampenmikroskopisch erfasst.

4 Wochen postoperativ trat Haze in der Behandlungsgruppe I (transepitheliale PTK) bei 2 Patienten (entsprechend 4 %) auf. Demgegenüber konnte Haze in Behandlungsgruppe II (subepitheliale PTK) nach 4 Wochen bei 13 Patienten (entsprechend 26 %) nachgewiesen werden (Tabelle 5.3.1).

Haze (4 Wochen postop)	Behandlungsgruppe			
	transepitheliale PTK		subepitheliale PTK	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Ja	2	4,0	13	26,0
Nein	48	96,0	37	74,0
Gesamt	50	100,0	50	100,0

Tabelle 5.3.1 Haze, 4 Wochen postop

Fischer`s Exakt-Test auf Unabhängigkeit des Auftretens von Haze und der Behandlung: p=0.004

Der durchgeführte Test auf Unabhängigkeit zwischen Häufigkeit des Haze und der Behandlungsmethode führt zu einem signifikanten Ergebnis (p-Wert: 0.004) und bestätigt, dass Haze in der mit zusätzlicher Abrasio behandelten Patientengruppe 4 Wochen postoperativ häufiger auftrat.

52 Wochen nach der Behandlung gehen in jeder Gruppe (transepitheliale PTK, subepitheliale PTK) nur jeweils 43 Patienten in die Betrachtung des postoperativen Haze ein, da für die jeweils 7 Patienten mit Rezidiv zum ersten postoperativen Kontrollzeitpunkt (4 Wochen) keine weiteren Untersuchungen bezüglich Haze zum zweiten postoperativen Kontrollzeitpunkt (52 Wochen) durchgeführt wurden (siehe Tabelle 5.3.2).

In der Behandlungsgruppe I fanden sich bei 3 Patienten entsprechend 7 % Haze gegenüber einem Patienten entsprechend 2,3 % Haze in der Behandlungsgruppe 2. Fishers exakter Test führt zu einem p-Wert von 0,616, so dass kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Haze nach 52 Wochen feststellbar war.

Haze (52 Wochen postop)	Behandlungsgruppe			
	transepitheliale PTK		subepitheliale PTK	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Ja	3	7,0	1	2,3
Nein	40	93,0	42	97,7
Gesamt	43	100,0	43	100,0

Tabelle 5.3.2 Haze, 52 Wochen postop

Betrachtet man nun die Veränderungen des postoperativen Haze zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (Tabelle 5.3.3, siehe Anhang), so zeigt sich, dass die beiden Patienten in der Gruppe I, die Haze entwickelten, Haze über die gesamte Beobachtungsdauer beibehielten. Ferner konnte bei einem dritten Patienten, der transepithelial behandelt wurde, (Gruppe I), Haze erst bei dem zweiten Untersuchungstermin wahrgenommen werden.

In Gruppe II (subepitheliale PTK) konnte bei den 11 Patienten, die nach 4 Wochen Haze aufwiesen und die keine erneute Erosio corneae bekamen, nur noch bei

einem Patienten Haze auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 nach 52 Wochen nachgewiesen werden. Bei den anderen 10 Patienten, die 4 Wochen postoperativ Haze aufwiesen, war Haze nach 52 Wochen nicht mehr nachweisbar, d.h. er hatte sich zurück entwickelt.

5.4 Refraktion

Bei einer Excimer-Laser Behandlung kann es grundsätzlich zu einer Änderung der Refraktion kommen. Diese wurde in unserer Untersuchung als Änderung des sphärischen Äquivalents dokumentiert.

Der Median für das sphärische Äquivalent für Gruppe I (transepitheliale PTK) betrug vor der Behandlung 0,375 (Minimum = -6,0, Maximum = 7,50) und 4 Wochen nach der Behandlung 0,250 (Minimum = -5,88, Maximum = 7,50) (Tab 5.4.1). In 14 Fällen nahm das sphärische Äquivalent nach 4 Wochen ab, in 9 Fällen zu (Anzahl der Bindungen: 27). Der Unterschied zwischen den Daten zu beiden Zeitpunkten war statistisch nicht signifikant ($p=0.568$).

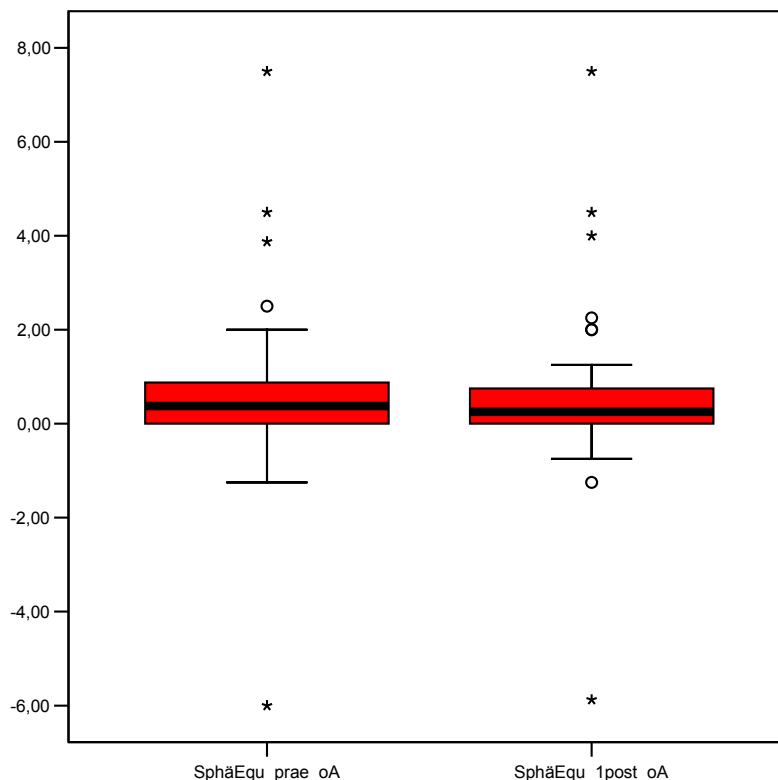


Tabelle 5.4.1 Sphär. Äquivalent prae- und postoperativ (4 Wochen), Gruppe I

Der Median für das sphärische Äquivalent für Gruppe II (subepitheliale PTK) betrug vor der Behandlung im Median 0,0 (Minimum = -4,13, Maximum = 5,25) und 4 Wochen nach der Behandlung 0,0 (Minimum = -3,38, Maximum = 5,25) (Tab 5.4.2). In 4 Fällen nahm das sphärische Äquivalent nach 4 Wochen ab, in 22 Fällen zu (Anzahl der Bindungen: 24). Der Unterschied zwischen den Daten zu beiden Zeitpunkten war statistisch signifikant ($p=0.015$).

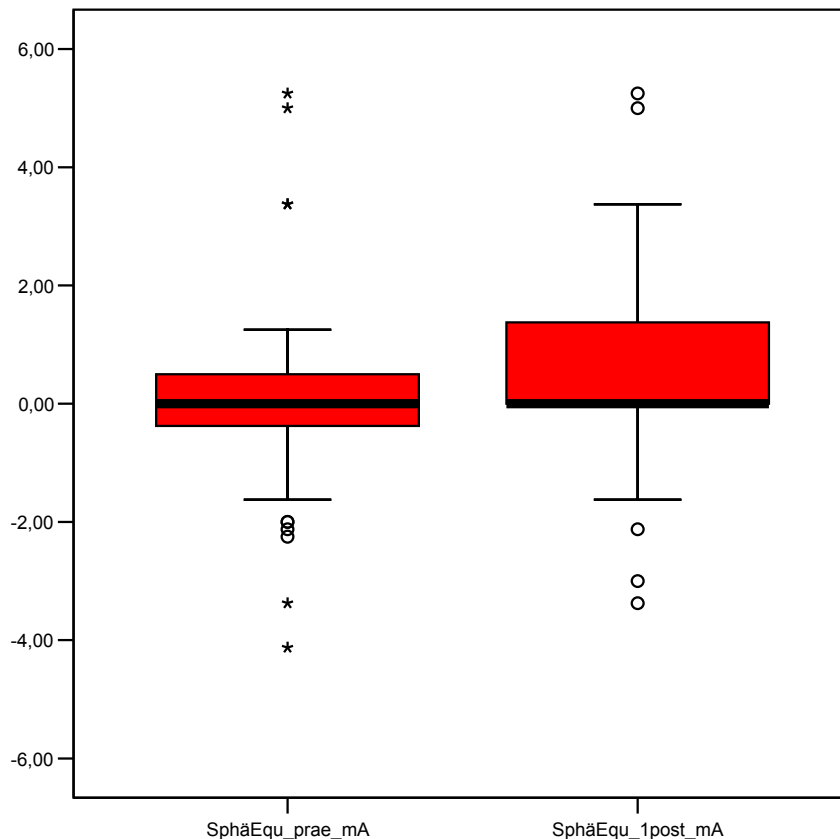


Tabelle 5.4.2 Spär. Äquivalent prae- und postoperativ (4 Wochen), Gruppe II

Der Median für das sphärische Äquivalent für Gruppe I (transepitheliale PTK) betrug vor der Behandlung 0.375 (Minimum = -6,0, Maximum = 7,50) und 52 Wochen nach der Behandlung 0.375 (Minimum = -5,88, Maximum = 7,50) (Tab 5.4.3). In 13 Fällen nahm das sphärische Äquivalent nach 52 Wochen ab, in 8 Fällen zu (Anzahl der Bindungen: 22, Anzahl fehlender Werte: 7). Der Unterschied zwischen den Daten zu beiden Zeitpunkten war statistisch nicht signifikant ($p=0.542$).

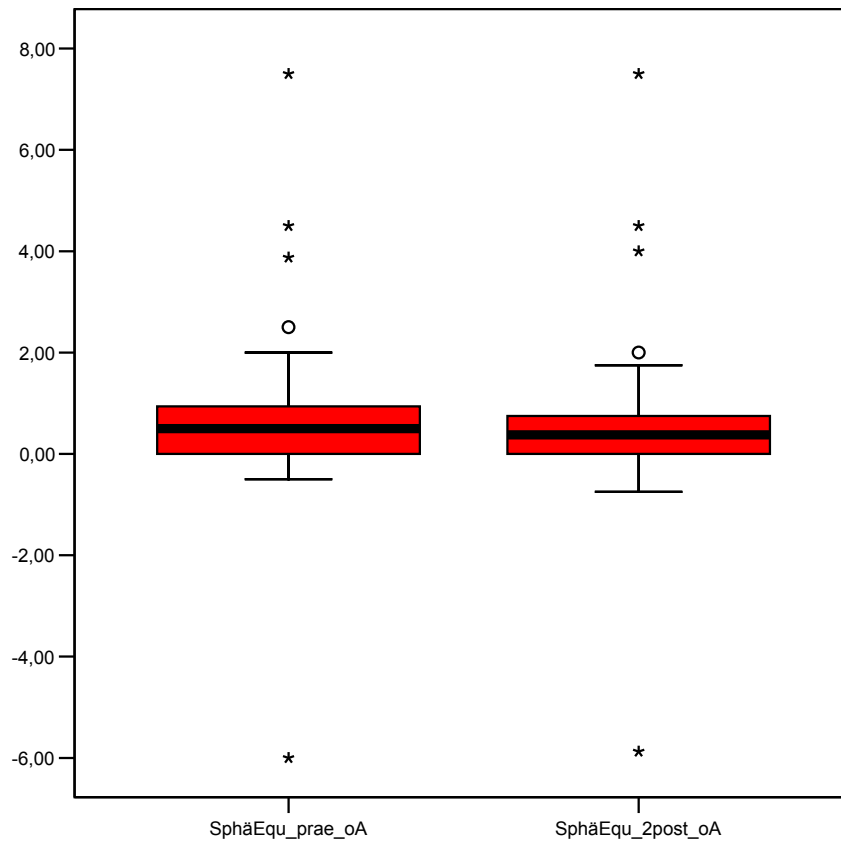


Tabelle 5.4.3 Sphär. Äquivalent prae- und postoperativ (52 Wochen), Gruppe I

Der Median für das sphärische Äquivalent für Gruppe II (subepitheliale PTK) betrug vor der Behandlung im Median 0,0 (Minimum = -4,13, Maximum = 5,25) und 52 Wochen nach der Behandlung 0,0 (Minimum = -1,75, Maximum = 5,25) (Tab 5.4.4). In 4 Fällen nahm das sphärische Äquivalent nach 52 Wochen ab, in 18 Fällen zu (Anzahl der Bindungen: 21, fehlende Werte: 7). Der Unterschied zwischen den Daten zu beiden Zeitpunkten war statistisch signifikant ($p=0.044$).

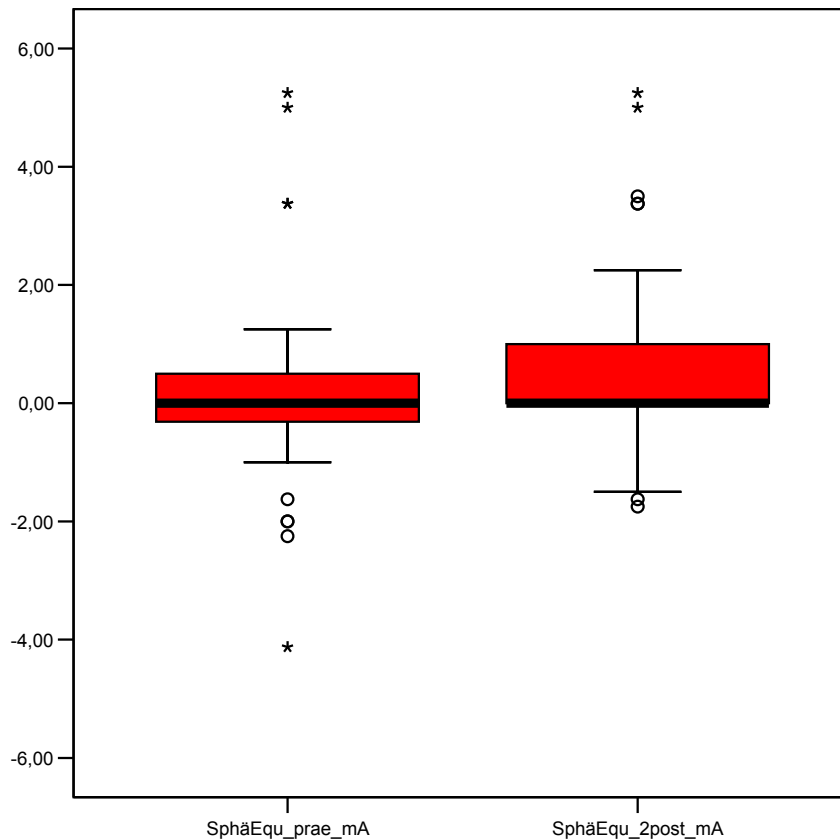


Tabelle 5.4.4 Spär. Äquivalent prae- und postoperativ (52 Wochen), Gruppe II

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich die beiden Behandlungsmethoden bezüglich der Rezidivhäufigkeiten statistisch weder nach 4 Wochen noch nach 52 Wochen postoperativ unterscheiden.

Die transepitheliale PTK zeigt in der Folgezeit keinen Haze.

Die subepitheliale Behandlung hingegen scheint für einen gewissen postoperativen Zeitraum stärker zu Haze zu führen als die transepitheliale PTK. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung, nach 52 Wochen, ist dieser Unterschied aber verschwunden.

Im Kollektiv der transepithelialen PTK kommt es zu keinem Zeitpunkt zu einer Änderung des sphärischen Äquivalents, die subepitheliale PTK führt jedoch zu einer signifikanten Änderung des sphärischen Äquivalents.

6. Diskussion

Dem Krankheitsbild der rezidivierenden cornealen Erosion (RCE) geht eine durch ein Bagatell Trauma hervorgerufene Erosio corneae voraus, die bei den meisten Patienten schnell und folgenlos abheilt. Warum es dann bei einigen Patienten zu wiederholten Rezidiven kommt ist unklar. Die plötzlich einsetzenden Schmerzen, insbesondere morgens beim Öffnen der Augen und ohne Vorankündigung, verbunden mit Epiphora, Photophobie sowie Herabsetzung der Sehschärfe, führen im Laufe der Zeit zu einer psychischen Belastung der Patienten und durch die wiederholte Arbeitsunfähigkeit nicht selten auch zu einem sozialen Problem.

Die Hauptursache dieser Erkrankung ist die Hornhauterosio nach mechanischem Trauma mit einer Prävalenz von 1 % (83), meist nach einer Bagatellverletzung mit überwiegend organischem Material wie Fingernägeln, zurückschnellenden Zweigen etc. Die pathophysiologischen Grundlagen der RCE sind noch nicht vollständig geklärt. Ihr Ursprung liegt in einer fokalen Schädigung des Basalmembran-Bowman-Lamelle-Komplexes (89). Nach einer traumatischen Abrasio des Hornhautepithels kann es aufgrund einer fehlerhaften Wiederherstellung des Adhäsionskomplexes zu einer RCE und schließlich zu einem persistierenden Epitheldefekt kommen, der durch das Vorliegen einer diskontinuierlichen Basalmembran, häufig assoziiert mit einem subepithelialen, fibrozellulären Pannus, charakterisiert ist.

Die Basalmembran fungiert als Modulator der Zelladhäsion und ist somit von besonderer Bedeutung für die Epithelheilung. Die Bildung neuer funktionell ausreichender Adhäsionskomplexe kann bei Störung der Wundheilung nicht adäquat erfolgen und führt so zur schlechten oder fehlenden Haftung der neu gebildeten Epithelzellen und letztlich zum klinischen Bild der RCE (56). Die Basalmembran ist ein Produkt des Epithels, ihre Hauptkomponenten sind Heparansulfat, Laminin und Fibronectin sowie verschiedene Kollagene.

Laminin und Fibronectin sollen den Kontakt der basalen Epithelzellen zur Basalmembran vermitteln, insbesondere die Verminderung von Laminin und Kollagen Typ VII findet man bei RCE nach mechanischem Trauma. Maßgeblich hierfür ist möglicherweise eine Hochregulation von Metalloproteinasen im basalen Epithel, deren Aufgabe der Abbau extrazellulärer Matrix, vor allem von Laminin und Kollagen Typ VII, ist (36).

In früheren Studien (32, 36, 107) konnte gezeigt werden, dass die normale Basalmembran durch nicht fibrilläres Protein ersetzt wird. Dieses neu gebildete Protein ist die Folge einer Degeneration der Basalmembranstrukturen durch Metalloproteasen und durch die Synthese neu gebildeter, unreifer Basalmembranproteine durch die regenerierenden, über die Basalmembran wachsenden Zellen. Durch diesen Debris, häufig assoziiert mit einem subepithelialen, fibrozellulären Pannus, kommt es in der Folge durch Lösung der Zelladhäsionen zu einer Separation der neu gebildeten Epithelzellen von den unreifen Basalmembranstrukturen und schließlich zu einem persistierenden Epitheldefekt bzw. einer rezidivierenden Erosio corneae (42).

Zur Behandlung der RCE gibt es zahlreiche unterschiedliche Optionen. Neben den konservativen Methoden, die eine Abheilung im Sinne eines Verschlusses des Epitheldefektes bewirken, wie lokale Applikation von Tränenersatzpräparaten, Kortikoiden und therapeutischen Kontaktlinsen, stehen mehrere operative Verfahren zur Verfügung, die darauf abzielen eine bessere Epithelhaftung zu erreichen.

Therapeutische Kontaktlinsen sind zwar für den Patienten angenehm, da sie die Schmerzsymptomatik deutlich reduzieren, das Risiko einer mikrobiellen Keratitis ist jedoch gegeben und das Auftreten von Rezidiven wird durch sie nicht positiv beeinflusst (24, 40).

In klinischen Kurzzeitstudien über die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae wurden über Erfolgsquoten von 50-95% bei rein konservativer Therapie berichtet (53, 83). Allerdings zeigte eine Nachuntersuchung von Hykin et al. (53) vier Jahre nach der Behandlung, dass bis zu 60 % der Patienten weiterhin unter dem Beschwerdebild der rezidivierenden Erosio coreae litten und weitere Behandlungszyklen benötigten. Die Rezidive werden mit einer Zerstörung der Matrix-Enzyme mit konsekutivem Verlust der Zellhaftung in Verbindung gebracht. Entsprechend wurden Hemmstoffe der Metalloproteinasen, wie z.B. Doxycyclin, als Behandlungsoption verwandt (48). Metalloproteinase 9 spielt eine wichtige Rolle bei der kornealen Wundheilung und wird von den Hornhautepithelzellen produziert. Sie wird besonders bei Abbaumechanismen der epithelialen Basalmembran exprimiert und lässt sich an den Randgebieten von nicht heilenden

Hornhautulcera sowie in hohen Konzentrationen bei Patienten mit rezidivierender Erosio corneae nachweisen (28).

Die älteren chirurgischen Behandlungsansätze sind die Abrasio des erkrankten Epithels und die Hornhautstichelung.

Bei der Abrasio des Hornhautepithels werden durch die Glättung der Wundränder bessere Voraussetzungen für die Reepithelisierung vom Rand her geschaffen. Die alleinige Abrasio hat eine Rezidivrate von über 20 % (78). Brown und Bron (12) konnten keinen Vorteil der Abrasio corneae im Vergleich zu konservativen Maßnahmen wie der Applikation von Tränenersatzpräparaten bei rezidivierender Erosio nach Trauma ermitteln.

Die Hornhautstichelung (84) nahm ihren Ursprung aus der Beobachtung, dass RCE nach oberflächlicher epithelialer Hornhautverletzung oft, aber nach Fremdkörperverletzung mit Beteiligung der oberen Stromaschichten so gut wie nie vorgefunden wurden. Der Beteiligung der Bowmanschen Membran scheint somit eine Schlüsselrolle zu zukommen. Die Bedeutung der Hornhautstichelung bei der Behandlung der RCE ist in mehreren Studien (84, 87, 89) dokumentiert worden. Die Stichelung der Hornhaut erzeugt durch punktuelle Verletzung der Bowman-Lamelle einen direkten Kontakt zwischen Epithel und dem sich darunter befindlichen Stroma. Diskutiert wird dabei eine Entstehung von „Epithelplugs“ - also Einziehungen in die Bowman-Lamelle sowie eine Neusynthese von Basalmembranproteinen (69). Die Hornhautstichelung hat eine angemessene Rezidivfreiheit von 89 – 96 % (84, 87). Als Nebenwirkungen werden im postoperativen Verlauf jedoch ein gesteigertes Blendungsempfinden (8,5 %), eine Visusminderung (6,4 %) und eine Wahrnehmung von Farbringen um Lichtquellen (2,1 %) angegeben (84). Ursache dieser Nebenwirkungen ist die Entstehung von subepithelialen Narben im Stichelungsareal. Diese Methode ist daher allenfalls bei rein peripheren Veränderungen angezeigt. Die gleichen Überlegungen treffen auf die Argon-Laser- oder Nd:YAG-Laser-Mikropunktur zu (38, 39).

Die Entfernung des erkrankten Hornhautepithels und die Glättung der Basalmembran können aber auch durch Ablösung, nach Einwirkung einer 20 %igen Alkohollösung erzielt werden. In einer Anwendungsbeobachtung von 12 konsekutiv behandelten Fällen, die durchgeführt wurde, um das entfernte Epithel weiteren Untersuchungen unterziehen zu können, konnte in dieser kleinen Gruppe

eine Rezidivfreiheit von 83 % über einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten berichtet werden (26). Ein Vergleichskollektiv wurde nicht in die Untersuchungen eingeschlossen. Die Behandlung impliziert aufgrund der epitheltoxischen Wirkung des Alkohols eine langwierige postoperative Nachbehandlung mit Augentropfen und Augensalben, gegebenenfalls unterstützt durch zusätzliche Kontaktlinsenapplikation.

Die phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem 193nm-Excimer-Laser ist derzeit die etablierte Methode zur Behandlung der rezidivierenden Erosio (61, 62, 63). Prinzipiell unterscheidet man dabei zwei Behandlungsmodalitäten: die transepitheliale PTK und die PTK nach vorheriger Abrasio des erkrankten Epithels, die auch als subepitheliale Variante beschrieben wird.

Der Therapieerfolg bei der RCE wird wesentlich von der Wundheilung mitbestimmt. Mit dem Excimer-Laser kann man Hornhautgewebe exakt photoabladiert, ohne das umgebende Gewebe zu schädigen (10, 27, 64, 65). Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Wundränder hat ergeben, dass Läsionen des umgebenden Gewebes auf eine 60 bis 200 nm breite Zone beschränkt bleiben (65).

Histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass jeder Laserpuls eine definierte Gewebemenge abladiert und Kollagenfibrillen mit glatter Oberfläche hinterlässt. Wenn die Photoablation ein gewelltes Stroma und eine unebene Schnittfläche hinterlässt, führt dies zu einer schlechten Heilung im Bereich des Epithels mit ungleichmäßiger Ausbildung der Basalmembran und der Hemidesmosomen sowie zu einer ausgeprägten Stromazellinvasion. Nach einer Ablation mit glatten Schnittflächen hingegen beobachtet man eine rasche Regeneration des Epithels mit nur minimaler zellulärer Reaktion des Stromas (100).

Im Allgemeinen wird heute die Behandlung der rezidivierenden Erosio mit dem Excimer-Laser als ein schonendes und erfolgreiches Verfahren erachtet. Die Patienten sind schneller beschwerdefrei als bei der Behandlung mit bisher bekannten operativen Methoden, der Epithelschluss tritt in der Regel schon nach zwei Tagen ein (86).

In der Literatur werden verschiedene Techniken zur Therapie der RCE mit dem Excimer-Laser angegeben und alle Autoren berichten über gute Erfolge ohne gravierende Nebenwirkungen (30, 37, 40, 62, 93). Die Behandlung kann sowohl

im Akutstadium der RCE als auch im beschwerdefreien Intervall bei intaktem Epithel durchgeführt werden (21, 75).

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie wurde die PTK grundsätzlich im beschwerdefreien Intervall durchgeführt, aber in der einen Gruppe transepithelial und in der anderen Gruppe subepithelial.

Im direkten Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich, dass die Rezidivrate weder nach 4 Wochen noch nach 52 Wochen statistisch signifikant unterschiedlich war, unabhängig davon, ob die PTK in Verbindung mit einer Epithelabrasio durchgeführt worden war oder nicht. Die Rezidivrate stieg von 14 % nach 4 Wochen auf 20 % respektive 24 % nach 52 Wochen. Alle Rezidive waren im Bereich des primären Epithel-Defektes nachweisbar. Aus theoretischen Erwägungen wäre man geneigt, das aggressivere Verfahren mit Epithelabrasio (94) als das effektivere anzusehen. Unter Berücksichtigung physiologischer Kenntnisse der Wundheilung könnte man postulieren, dass die Rezidivrate in Höhe von 20 % in derjenigen Gruppe, in der nur eine PTK durchgeführt wurde, darauf zurückzuführen ist, dass eine unregelmäßig regenerierte Basalmembran vorgelegen hat, die nicht durch eine Abrasio beseitigt worden ist. Es gibt leider kein Verfahren mit dem man in vivo untersuchen könnte, in welchen Fällen es besser wäre, das Epithel zu entfernen, weil eine fehlerhafte Regeneration stattgefunden hat, und in welchen Fällen nicht (93, 94). Aber die aggressivere Variante mit Abrasio und anschließender PTK schneidet in der vorliegenden Studie nicht besser ab, auch hier gibt es eine Rezidivrate von 24 %, so dass diese Überlegungen nicht greifen.

Der Erfolg der transepithelialen PTK wird dadurch erklärt, dass die verbliebenen basalen Epithelzellen durch die Pulse des Lasers auf der Basalmembran mechanisch bearbeitet werden, der Wassergehalt im Gewebe reduziert wird und somit eine bessere Adhärenz zwischen basalen Epithelzellen und Bowman-Membran erzielt wird (21).

In der vorliegenden Studie trat Haze in der Gruppe mit Abrasio und PTK zunächst relativ häufiger auf als in der Gruppe, in der nur eine PTK durchgeführt wurde. Haze imponiert klinisch als subepitheliale Trübung und das mit Haze korrelierende subepitheliale Stroma besteht histologisch aus fokalen Regionen einer extrazellulären Matrix mit abnorm großen Proteoglykanen und amorphen Ablagerungen (61, 65, 66). Zum Untersuchungszeitpunkt 52 Wochen postoperativ

waren in beiden Gruppen nur noch minimale Reste von Haze nachweisbar. Das frühzeitige Auftreten von Haze nach einer PTK und das schnelle Verschwinden dieses Phänomens in den folgenden Wochen und Monaten ist typisch für das Verfahren und mehrfach in der Literatur beschrieben (19, 37, 61, 65, 94).

In Übereinstimmung mit den Darstellungen der Literatur von Fagerholm (30, 31) und Öhmann (75) fand sich bei uns in Gruppe I keine Änderung der Refraktion. In Gruppe II jedoch zeigte sich eine Änderung des sphärischen Äquivalentes an beiden Untersuchungszeitpunkten (4 Wochen und 52 Wochen postoperativ).

Dies entspricht der theoretischen Berechnung (51, 67, 92, 111), nach der bei unseren Behandlungsparametern nur in der subepithelial behandelten Patientengruppe ein maximaler rechnerischer Abtrag von 5 μm zu erwarten war, der höchstens zu einer Änderung der Refraktion von maximal 0,5 dpt. hätte führen können.

In der transepithelial behandelten Patientengruppe wäre zur Entfernung des Oberflächenepithels (ca. 40 μm Dicke) eine deutlich höhere Anzahl von Effekten notwendig gewesen, ein Abtrag im Bereich der Bowmanschen Membran oder des Stromas fand nicht statt, und somit ergab sich auch keine Refraktionsänderung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind nur bedingt mit anderen Studien zu vergleichen, da dort (61, 62) Patienten einbezogen wurden, die nicht nur traumatisch bedingte RCEs hatten. Außerdem wurde die PTK sowohl im akuten als auch im rezidivfreien Intervall durchgeführt und vorher wurde immer eine Abrasio durchgeführt (61). Bei Seitz et al. (93) waren teilweise andere Excimer-Laser-Behandlungen vorausgegangen und die Zusammensetzung des Kollektivs war aufgrund der verschiedenen Grunderkrankungen (hereditäre Dystrophien etc.) äußerst inhomogen. Auch in dieser Arbeit erfolgte die PTK immer in der Akutphase nach Abrasio corneae (93).

Gießler et al. (40) fanden bei 45 Augen, an denen sie ohne vorherige Abrasio eine PTK durchführten, eine Rezidivrate von 10 %. Kritisch anzumerken ist hier allerdings, dass es sich nur um eine retrospektive Nachuntersuchung handelt und ein Vergleich mit einer zweiten Gruppe fehlt.

In gleichem Licht muss die Studie von Mutsch et al. (73) gesehen werden, hier wurde eine PTK ohne Abrasio bei 25 Augen mit verschiedenen Grunderkrankungen bei rezidivierender Erosio im rezidivfreien Intervall

durchgeführt, dabei wurde eine Rezidivrate von 8 % angegeben. Auch hier handelt es sich nicht um eine prospektive Studie, die Zahl der behandelten Augen ist klein und die Zusammensetzung des Kollektivs äußerst inhomogen.

Eine Arbeit, die man am ehesten mit der vorliegenden vergleichen könnte, stammt von Dausch et al. (21). Sie berichteten über eine Behandlung mit dem Excimer-Laser an 74 Augen, bei denen posttraumatisch eine RCE auftrat. Bei 64 Augen wurde nur eine PTK und bei 10 Augen eine PTK nach vorheriger Abrasio durchgeführt, die Rezidivrate betrug über alle Patienten 26 %.

Fagerholm und Öhmann haben in einer prospektiven und randomisierten Studie (30, 75) die PTK mit Abrasio verglichen mit der alleinigen Epithelabrasio ohne anschließende PTK. Die PTK mit Abrasio zeigte mit einer Rezidivrate von 7 % ein deutlich besseres Ergebnis als die Abrasio als einzige Therapie mit einer Rezidivrate von 50 %. Wenngleich die Rezidivrate mit Abrasio in dieser Studie besser als in unserer Studie zu sein scheint, so ist diese nur bedingt mit unserer vergleichbar. Zum Einen wurde in der Arbeit von Öhmann et al nicht zwischen traumatischer und nicht traumatischer Genese der Erosio unterschieden, bei 50% der Fälle war die Ursache nicht bekannt, zum Anderen war bereits bei einem Teil der Patienten zur Therapie der Erosio vor Studienbeginn eine mechanische Abrasio des Epithels durchgeführt worden und letztlich konnten 7% im Studienprotokoll nicht nachuntersucht werden.

Sekundo hat für seine Form der PTK den Begriff der aggressiven Phototherapeutischen Keratektomie (aPTK) vorgeschlagen (94), wobei nach vorausgegangener Epithel Abrasio im rezidivfreien Intervall im PTK-Shaping-Modus 10-15 µm mit einer Zone von 6-7,5 mm ablatiert wird.

Eine Rezidivrate von 6 %, die er bei der aPTK angibt (29, 37, 94) erscheint gering. Zu Beginn unserer Studie gingen auch wir von der Hypothese aus, dass das Verfahren mit Entfernung des Epithels im erkrankten Bereich und anschließender PTK das effektivere Verfahren sei, was sich aber am Ende nicht bestätigte. Das von Sekundo beschriebene und vom ihm als aPTK bezeichnete Verfahren unterscheidet sich von unserem in Gruppe II untersuchten Verfahren nur durch die Höhe der Gewebsabtragung bei der PTK.

Allerdings wurde schon bei der von uns durchgeführten, eindeutig geringeren Gewebeabtragungsrate als der bei der aPTK in Gruppe II eine geringe, aber im Vergleich mit Gruppe I statistisch signifikante Refraktionsänderung gefunden.

Schon das spricht, bei ansonsten gleicher Rezidivrate in diesen beiden Gruppen dafür, die transepitheliale Technik (Gruppe I) als das Verfahren der ersten Wahl anzusehen. Eine Refraktionsänderung von im Mittel 0,75 Dioptrien, wie sie in der Arbeit von Sekundo angegeben wird (29, 37, 94), ist ein zu hoher Preis für die Heilung eines eigentlich rein epithelialen Problems. Ein solches Vorgehen mag gerechtfertigt sein, wenn alle anderen Techniken ausgeschöpft wurden, oder bei myopen Patienten, die einen Teil ihrer Myopie verlieren wollen.

In der hier demonstrierten prospektiven Studie an insgesamt 100 Patientenaugen fand sich bezüglich der Rezidivrate, entgegen der früheren Annahme, dass eine aggressive Therapie eine bessere Rezidivprophylaxe bieten würde, in den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Es gab nur geringe und vorübergehende Unterschiede bezüglich Haze. Eine durch den Eingriff induzierte geringe Refraktionsänderung konnte nur im Patientenkollektiv mit Abrasio beobachtet werden. Da für den Patienten die PTK ohne Abrasio deutlich angenehmer ist, sollte dies der erste Versuch bei der traumatisch bedingten rezidivierenden Hornhauterosion sein, wenn sonst noch keine Behandlung mit dem Excimer-Laser stattgefunden hat.

Als Konsequenz aus unserer Studie kann im Sinne der zu behandelnden Patienten abgeleitet werden, dass es für 75 - 80 % der Patienten eine wesentlich einfachere Form der Behandlung darstellt, wenn ohne Abrasio transepithelial mit dem Excimer-Laser die PTK durchgeführt wird und damit dem Patienten die Angst vor der postoperativen, schmerzhaften Erosion und der Nachbehandlung mit Salbe und Verband genommen werden kann.

7. Zusammenfassung

Die traumatisch bedingte rezidivierende Erosio corneae ist durch wiederkehrende spontane Ablösung des Hornhautepithels von der Bowmanschen Lamelle und dem darunter liegenden Stroma charakterisiert. Pathophysiologisch liegen der rezidivierenden Erosio Abnormalitäten im Adhäsionskomplex der Basalmembran zugrunde. Die Behandlungsmethode der Wahl nach erfolgloser konservativer Therapie ist die Phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser. In unserer prospektiven randomisierten Studie wurde die PTK mit und ohne zusätzliche Hornhautabrasio an insgesamt 100 Patientenaugen durchgeführt. Wir fanden bezüglich der Rezidivfreiheit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten, bei denen eine zusätzliche Abrasio der Hornhaut durchgeführt wurde, wiesen jedoch frühpostoperativ vermehrt Haze auf und litten unter dem verzögerten Epithelschluss. Besonders negativ war bei dieser Gruppe die Änderung der Refraktion im Sinne einer Hyperopisierung. Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist die transepitheliale PTK die Therapie der ersten Wahl bei der rezidivierenden Hornhauterosio.

7. Summary

The trauma-induced recurrent corneal erosion is characterized by spontaneous detachment of the corneal epithelium from the Bowman layer and stroma underneath. Abnormalities in the adhesion complex of the basal membrane are considered to be the underlying pathophysiology. The treatment of choice after ineffective medical treatment is phototherapeutic keratectomy (PTK) with the Excimer-Laser.

In our prospective randomized study we performed PTK with or without additional corneal abrasion on 100 eyes. There was no significant difference in recurrence-free rate between the two groups. The patients in which additional corneal abrasion was performed showed more early postoperative haze and suffered slower epithelial closure. One of the negative effects in this group was the hyperopic shift.

Based on this study we conclude that PTK without additional corneal abrasion is the treatment of choice in trauma-induced recurrent corneal erosion.

8. Literaturverzeichnis

1. **Aitken DA**, Beirouty ZA, Lee WR.: Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 1995, 79, 282-289
2. **Alvarado J**, Murphy C, Juster R: Age-related changes in the basement membrane of the human corneal epithelium, *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1983, 24, 1015-1028
3. **Amm M**, Duncker GIW: Indikationen und Strategien der PTK , *Contactologica* 1998, 20, 10-22
4. **Amm M**, Duncker GIW: Refractive development after phototherapeutic keratectomy, *J Cataract Refract Surg* 1997, 23(6), 839-844
5. **Arlt von F**: Über die Verletzung des Auges in gerichtärztlicher Beziehung, *Wien Med Wochenschrift* 1874, 23, 447-449
6. **Auffahrt GU**, Tetz MR, Völcker HE: Akuter Keratokonus nach therapeutischer Keratektomie, eine Evaluierung mit dem Orbscan-Topographiegerät, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, 1997, 210, 18 (Suppl)
7. **Balestrazzi E**, DeMolfetta V, Spadea L, Vinciguerra P, Palmieri G, Spagnoli L: Histological immunohistochemical and ultrastructural findings in human corneas after PRK, *J Refract Surg* 1995, 11, 181-187
8. **Bende T**, Seiler T, Wollensack J: Flächige Ablation der Hornhaut mit dem Excimer-Laser (193 nm), *Fortschr Ophthalmol* 1989, 86, 589- 591
9. **Bermann M**: The pathogenesis of corneal epithelial defect, In: Beuermann RW, Crosson C, Kaufmann H (eds), *Healing process in the cornea, advances in applied biotechnologies series, Vol 1*, Gulf Pube Co Houston 1989, 15-26
10. **Berns MW**, Liaw L-H, Allison O et al: An acute light and electron microscopic study of 193 nm excimer-laser corneal incisions, *Ophthalmology* 1988, 95, 1422-1433
11. **Bronner A**: On some cases of traumatic keratalgia, *Trans Ophthalmol Soc UK* 1889, 9, 89-94
12. **Brown N**, Bron A: Recurrent erosion of the cornea, *Br J Ophthalmol* 1976, 60, 84-96
13. **Buxton JN**, Constad WH: Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy, *Ann Ophthalmol* 1987, 19, 92-96
14. **Campos M**, Nielsen S, Szereny K, Garbns JJ: Clinical follow-up of phototherapeutic keratectomy for treatment of corneal opacities, *Amer J Ophthalmol* 1993, 115, 433-440

15. **Caporossi A**, Manetti C: Epidermal growth factor in tropical treatment following epikeratoplasty, *Ophthalmologica* 1992, 205, 121-124
16. **Chandler JW**, Sugar J, Edelhauser HF: Erkrankungen des äußeren Auges, Ullstein Mosby 1997, 4-10
17. **Chandler PA**: Recurrent erosion of the cornea, *Am J Ophthalmol* 1945, 28, 353-363
18. **Chatterjee A**, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ: Reduction in intraocular pressure after laser photorefractive keratectomy, *Ophthalmology* 1997, 104, 355-359
19. **Chow AM**, Yiu EP, Hui MK, Ho CK: Shallow ablations in phototherapeutic keratectomy: long-term follow-up, *J Cataract Surg* 2005, 31, 2133-2136
20. **Collet D**: Zu asymptotischen Konfidenzintervallen für die Differenz der Raten, *Modelling Binary Data*, Chapman & Hall, London, 1991
21. **Dausch D**, Landes M, Klein R, Schröder E: Phototherapeutic keratectomy in recurrent corneal epithelial erosions, *Refract Corneal Surg* 1993, 9, 419-424
22. **Deai T**, Fukuda M, Tomoda Y et al: Excimer laser photokeratectomy reactivates latent herpes simplex virus, *Jpn J Ophthalmol* 2004, 48(6), 570-572
23. **Dogru M**, Katakami C, Yamanaka A: Refractive changes after excimer laser PTK, *J Cataract Refract Surg* 2001, 27, 686-692
24. **Dohlmann CH**, Bornchoff SA, Mobilia EF: Complications in use of soft contact lenses in corneal disease, *Arch Ophthalmol* 1973, 90, 367-371
25. **Dohlmann CH**, Gasset AR, Rose J: The effect of the absence of corneal epithelium on stromal keratocytes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1968, 7, 520-534
26. **Dua HS**: Alcohol delamination of the corneal epithelium, *Ophthalmology* 2006, 113, 404-411
27. **Dunn S**, Jester JV, Arther J et al: Endothelial cell loss following radial keratotomy in a primate model, *Arch Ophthalmol* 1984, 102, 1666-1670
28. **Dursun D**, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC: Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids, *Am J Ophthalmol* 2001, 132, 8-13

29. **Eschstruth P**, Sekundo W: Rezidivierende Erosio corneae: Behandlungsstrategien mit dem Excimer Laser unter besonderer Berücksichtigung der aggressiven PTK, *Der Ophthalmologe* 2006, 103, 570-575
30. **Fagerholm P**, Fitzsimmons TD, Orndahl M, Öhmann L, Tengroth B: Phototherapeutic keratectomy: long-term follow-up results in 166 treated eyes, *Refr corn surg* 1993, 9, 76-80
31. **Fagerholm P**: Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience, *Acta Ophthalmol Scand* 2003, 81(1), 19-32
32. **Fini ME**, Parks WC, Rinehart WB, et al: Role of matrix metalloproteinases in failure to re-epithelialize after corneal injury, *Am J Pathol* 1996, 149, 1287-1302
33. **Förster W**, Atzler U, Busse H: Spezielle Indikationen für PRK und PTK Excimer - Laser- Keratotomie, *Der Ophthalmologe* 1995, 92, 419-423
34. **Friend J**, Thoft RA: The diabetic cornea, *Int Ophthalmol Clin* 1984, 24(4), 111-123
35. **Ganthier CA**, Epstein D, Holden BA, Tengroth B, Fagerholm P: Epithelial alterations following photorefractive keratectomy for myopia, *J Refract Corneal Surg* 1995, 11, 113-118
36. **Garrana RM**, Zieske MA, Assouline M, Gipson IK: Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40, 1266-1270
37. **Geerling G**, Sekundo W: Phototherapeutische Keratektomie (PTK): Unerwünschte Wirkungen, Komplikationen und Vermeidungsstrategien, *Der Ophthalmologe* 2006, 103, 576-582
38. **Geggel HS**, Maza CE: Anterior stromal puncture with the Nd:YAG laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, 31, 1555-1559
39. **Geggel HS**: Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd:YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol* 1990, 110, 404-407
40. **Gießler S**, Duncker GIW: Rezidivierende Erosio corneae nach mechanischen Traumata, *Der Ophthalmologe* 2001, 98, 950-954
41. **Ginis HS**, Katsanevaki VJ, Pallikaris IG: Influence of ablation parameters on refractive changes after phototherapeutic keratectomy, *J Refract Surg* 2004, 20, 182
42. **Goldmann JN**, Dohlmann CH, Kravitt BA: The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1969, 73, 471-481

43. **Griffith M**, Jackson WB, Lafontaine MD, et al: Evaluation of current techniques of corneal epithelial removal in hyperopic photorefractive keratectomy, *J Cataract Refract Surg* 1998, 24, 1070-1080
44. **Hansen E**: Om den intermitterende keratitis vesiculosa neuralgica af traumatisk oprindelse, *Hosp Tidende* 1872, 15, 201-203
45. **Hartung J**: Fischers exakter Test, Chi-Quadrat-Test, exakte Konfidenzintervalle für Rezidivraten bspw. *Statistik*, Oldenbourg 1986
46. **Heyworth P**, Morlet N, Rayner S, et al: Natural history of recurrent erosion syndrome-a 4-year review of 117 patients, *Br J Ophthalmol* 1998, 82, 26-28
47. **Holzer MP**, Auffahrt GU, Specht H, Kruse FE: Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions, *J Cataract Refract Surg* 2005, 31, 1603-1606
48. **Hope-Ross MW**, Chell PB, Kervick GN, et al: Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions, *Eye* 1994, 8, 384-388
49. **Hope-Ross MW**, Chell PB, Kervick GN, et al: Recurrent corneal erosion: Clinical features, *Eye* 1994, 8, 373-377
50. **Hsu JKW**, Rubinfeld RS, Barry P, Jester JV: Anterior stromal puncture, Immunohistochemical studies in human corneas, *Arch Ophthalmol* 1993, 111, 1057-1063
51. **Hütz WW**: Photorefraktive Astigmatismuskorrektur durch parazentrale Ablationen mit dem 193 nm-Ecximerlaser, *Habilitationsschrift*, Justus-Liebig-Universität Gießen 2001, 70-77
52. **Hugues F**, Le Jeune C: Systemic and local tolerability of ophthalmic drug formulations. An update, *Drug Saf* 1998, 8, 365-380
53. **Hykin PG**, Foss AE, Pavesio C, Dart JK: The natural history and management of recurrent corneal erosion, a prospective randomised trial, *Eye* 1994, 8, 35-40
54. **Jackson H**: Effect of eye-pad on healing of simple cornea abrasions, *Brit Med J* 1960, 2, 273
55. **Kenyon KR**: Recurrent corneal erosion, pathogenesis and therapy, *Int Ophthalmol Clin* 1979, 19(2), 169-195
56. **Khodadoust AA**, Silverstein AM, Kenyon DR, Dowling JE: Adhesion of regenerating corneal epithelium, the role of basement membrane, *Am J Ophthalmol* 1968, 65, 339-348

57. **Kornmehl EW**, Steinert RF, Puliafito C: A comparative study of masking fluids for excimer laser phototherapeutic keratectomy, Arch Ophthalmol 1991, 109, 860-863
58. **Langston RHS**, Machamer CJ, Normann CW: Soft lens therapy for recurrent erosion syndrome, Ann Ophthalmol 1978,10, 875-878
59. **Lee YG**, Chen WY, Petroll WM et al: Corneal haze after photorefractive keratectomy using different epithelial removal techniques: mechanical debridement versus laser scrape, Ophthalmology 2001, 108 (1), 112-120
60. **Lemp MA**, Mathers WD: Corneal epithelial cell movement in humans, Eye 1989, 3, 438-445
61. **Lohmann CP**, Gartry D, Kerr Muir MG, Fitzke FW, Timberlake G: „Haze“ in photorefractive keratectomy: its origin and consequences, Lasers Light Ophthalmol 1991, 4, 15-34
62. **Lohmann CP**, Sachs H, Gabel VP: Die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae mittels phototherapeutischer Keratektomie mit dem Excimer-Laser, Klin Monatsbl Augenheilkd 1996, 209, 304-308
63. **Maini R**, Loughnan MS: Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome, Br J Ophthalmol 2002, 86, 270-272
64. **Marshall J**, Trokel S, Rothery S et al: A comparative study of corneal incisions induced by diamond and steel knives and two ultraviolet radiations from an excimer laser, Br J Ophthalmol 1986, 70, 482-501
65. **Marshall J**, Trokel S, Rothery S: An Ultrastructural study of corneal incisions by an excimer laser at 193 nm, Ophthalmology 1985, 92, 749-758
66. **Marshall J**, Trokel SL, Rothery S, Krueger RR: Long-term healing of the central cornea after photorefractive keratectomy using an excimer laser, Ophthalmology 1988, 95, 1411-1421
67. **Marshall J**: Lasers in Ophthalmology, The basic principles, Eye 1988, 2 (Suppl), 98-112
68. **McDermott ML**: Das Epithel der Cornea, in: Chandler: Erkrankungen des äußeren Auges, 1996, 4.1-4.12
69. **McLean EN**, MacRae SM, Rich LF: Recurrent erosion: treatment by anterior stromal puncture, Ophthalmology 1986, 93, 784-788.
70. **Migden M**, Elkins BS, Clinch TE: Phototherapeutic keratectomy for corneal scars, Ophthalmic Surg Lasers 1996, 27, 503-507

71. **Miyanchi S**, Sugiyama T, Machida A et al: The effect of Sodium Hyaluronate on the migration of rabbit cornea, An in vitro study, J Ocul Pharmacol 1990, 6, 91-99
72. **Mobilia EF**, Foster CS: The management of recurrent erosions with ultra-thin lenses, Contact Intraoc Lens Med J 1978, 4, 25-29
73. **Mutsch A**, Waller W: Transepitheliale phototherapeutischen Keratektomie bei rezidivierender Hornhaut-Erosio. Vortrag 97. Tagung der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Der Ophthalmologe 1999, 96, 48
74. **Naumann GOH**: Anatomie des Auges, Springer Verlag 1980, 12, 229 – 233, 313 – 382
75. **Öhmann L**, Fagerholm P: The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: a prospective randomized study, Cornea 1998, 4, 349-352
76. **Örndahl M**, Fagerholm P, Filz-Simmons T: Treatment of corneal dystrophies with excimer laser, Acta Ophthalmol 1994, 72, 235-240
77. **Pastor JC**, Calonge M: Epidermal growth factor and corneal wound healing, A multcenter study, Cornea 1992, 11, 311-314
78. **Pau H**: Pathogenese und Therapie der primären und sekundären rezidivierenden Hornhauterosion, Klin Mbl Augenheilk 1982, 180, 259-263
79. **Pepose JS**, Laycock KA, Miller JU, Chansue E, Lenze EJ, Gans LA: Reactivation of latent herpes simplex virus by excimer laser photokeratectomy, Amer J Ophthalmol 1992, 114, 45-50
80. **Peters A**: Über traumatische Hornhauterkrankungen und ihre Beziehungen zum Herpes corneae, Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol 1904, 57, 93-137
81. **Puliafito CA**, Steinert RF, Deutsch TF, Hillenkamp F, Dehm E: Excimer Laser Ablation of the cornea and lens, Experimental Studies, Ophthalmology 1985, 92, 741-748
82. **Quurke A**, Schmidt-Petersen H, Seiler T: Komplikationen der photorefraktiven Keratektomie zur Myopiekorrektur, Der Ophthalmologe 1998, 95, 734-740
83. **Reidy JJ**, Paulus PM, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. Cornea 2000, 19, 767-771
84. **Reinhardt TH**, Sundmacher R, Strunck- Kortenbusch B: Hornhautstichelung bei rezidivierenden Hornhauterosionen, Der Ophthalmologe 1993, 90, 694-697

85. **Reinhardt TH**, Sundmacher R: Therapeutische Strategien bei rezidivierender Erosio corneae, *Der Ophthalmologe* 2000,97, 157-172
86. **Rieck PW**, Sherif ZAR, Hartmann C: Wundheilung der Hornhaut (Teil II), *Der Ophthalmologe* 2003, 100, 749-770
87. **Rubinfeld RS**, Laibson PR, Cohen EJ et al: Anterior stromal puncture for recurrent erosion: further experience and new instrumentation, *Ophthalmic Surg* 1990, 21, 318-326
88. **Rubinfeld RS**: Diseases of the Cornea, Section Six: Non-infectious Keratopathy, Chapter 102, Recurrent Erosion Symptoms 1317-1326
89. **Rubinfeld RS**: Recurrent erosion syndromes In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Hrsg), *Cornea* 1997, Vol II clinical diagnosis and management, Mosby Year Book, St Louis, 1317-1326
90. **Schultz G**: Modulation of corneal wound healing, In: Krachmer J, Mannis M, Holland E (eds), *Cornea* 1997, Mosby, St.Louis, Mo pp 183-198
91. **Seiler T**, Derse M, Pham T: Repeated excimer laser treatment after photorefractive keratectomy, *Arch Ophthalmol* 1992, 110, 1230-1233
92. **Seiler T**, McDonnell PJ: Excimer laser photorefractive keratectomy, *Surv Ophthalmol* 1995, 40, 89-118
93. **Seitz B**, Langenbacher A, Kus MM, Naumann GOH: Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae (e-PTK), *Der Ophthalmologe* 2002, 99, 705-708
94. **Sekundo W**, Müller C: Aggressive phototherapeutische Keratektomie (PTK) bei rezidivierender Erosio corneae, *Z prakt Augenheilk* 2003, 24, 382
95. **Shah S**, Sebai Sarhan AR, Doyle SJ, et al: The epithelial flap for photorefractive keratectomy, *Br J Ophthalmol* 2001, 85, 393-396
96. **Soong HK**, Farjo Q, Meyer RF, Sugar A: Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosion, *Br J Ophthalmol* 2002, 86, 296-298
97. **Thoft RA**, Friend J: The XYZ-hypothesis of corneal epithelial maintenance, *Invest Ophthalmol* 1983, 24, 1442-1443
98. **Thompson V**: Excimer laser phototherapeutic keratectomy, Clinical and Surgical aspects, *Ophthalmic Surg Lasers* 1995, 26, 461-472
99. **Tsubota K**, Goto E, Fujita H et al: Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application, *Ophthalmology* 1999, 106, 1984-1989

100. **Tuft SJ**, Zabel RW, Marshall J: Corneal repair following keratectomy. A comparison between conventional surgery and laser photoablation, Invest Ophthalmol Vis Sci 1989, 30, 1769-1777
101. **Vegh M**: Simplified microsurgical method of therapy for recurrent corneal erosion, German J Ophthalmol 1992, 1, 135-138
102. **Vinciguerra P**, Munoz MI, Camesasca FI et al: Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy, J Cataract Refract Surg 2005,31,82-87
103. **Vrabec MP**, Durrie DS, Chase DS: Recurrence of herpes simplex after excimer laser keratectomy, Amer J Ophthalmol 1992, 114, 96-97
104. **Waring GO**, Rodriguez MM, Laibson PR : Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma, Surv Ophthalmol 1978, 23, 71-122
105. **Wilson SE**, Lin JJ, Morhan RR: Stromal-epithelial interactions in the cornea, Prog Retin Eye Res 1999, 18, 293-309
106. **Winkler C**, Mohrenfels V, Reischl U, Gabler B, Lohmann CP: "Corneal Haze" nach photorefraktiver Keratektomie, Der Ophthalmologe 2002, 99, 532-537
107. **Woessner JF Jr**: The family of matrix metalloproteinases, Ann N Y Acad Sci 1994, 732, 11-21
108. **Wood TO**, McLaughlin SJ: Recurrent erosion, Int Ophthalmol Clin 1988, 28, 83-93
109. **Wood TO**: Recurrent erosions, Trans American Ophthalmol Soc 1984, 82, 850-898
110. **Wu WC**, Stark WJ, Green WR: Corneal wound healing after 193-nm excimer laser keratectomy, Arch Ophthalmol 1991, 109, 1426-1432
111. **Zeitz J**: Praxisbuch der refraktiven Laserchirurgie, Biermann, Zülpich, 1995

9. Anhang

Im Anhang finden sich die in der Studie zur Anwendung gekommenen Studienprotokolle, die Selbständigkeitserklärung, der Lebenslauf und die Danksagung.

Klinikum Bad Hersfeld GmbH
Augenklinik
 Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. W. Hütz

Ablaufplan

Patientenetikett

Termin	Datum	Untersuchung / Behandlung	Material	Untersucher (Unterschrift)
Erstvorstellung		Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüfen	Patienteninformation Protokoll 1 (Seite 1 und 2)	
		Aufklärung über Studienvorhaben		
		Standarduntersuchung		
		Hornhauterosioskizze		
Tag X		PTK ohne oder mit zusätzlicher Hornhautabration	OP Protokoll (Protokoll 2)	
Tag X + 28 Tage		1. Nachuntersuchung	Protokoll 3	
Tag X + 365 Tage		2. Nachuntersuchung	Protokoll 4	
		Abschlussuntersuchung Beschwerdefreiheit		
		Refraktion		
		Hornhautanfärbbarkeit		

Patienteninformation

über die Durchführung einer klinischen Studie bei der Behandlung der wiederkehrenden (rezidivierenden) Hornhauterosio

Liebe(r) Patient(in),

Sie wurden von Ihrem Augenarzt nach der Bereitschaft gefragt, als Patient/in im Rahmen der Behandlung der rezidivierenden Hornhauterosio an einer klinischen Studie, in der eine Excimer-Laser-Behandlung eingesetzt wird, teilzunehmen. Mit diesem Merkblatt möchten wir Ihnen wichtige Informationen über diese klinische Studie geben. Bitte lesen Sie die aufgeführten Punkte sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Unklarheiten und zusätzlichen Fragen an Ihren behandelnden Augenarzt.

Allgemeine Informationen

Genauere Vorschriften regeln die Durchführung einer klinischen Studie. Diese klinische Studie wurde von einer unabhängigen Ethikkommission zustimmend bewertet und ordnungsgemäß den zuständigen Aufsichtsbehörden gemeldet.

Ihr Augenarzt wird Sie in einem ausführlichen Gespräch über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufklären und Sie über den zu erwartenden Nutzen und über mögliche Risiken der Behandlung informieren.

Ihr Augenarzt hat bei Ihnen ein wiederholtes Aufbrechen der oberen Hornhautschuttschicht (so genannte rezidivierende Hornhauterosion) festgestellt und gängige Therapien (Salbenverbände, Kontaktlinsen etc.) angewandt, ohne dass es zu einer befriedigenden Abheilung gekommen ist.

Durch die in dieser Studie zusätzlich anzuwendende Excimer-Laser-Therapie kommt es nach derzeitiger Kenntnislage zu einem rascheren Abheilen und besserem Haften des Oberflächenepithels, so dass spätere Rezidive des Hornhautaufbrechens seltener sind.

Ziel der klinischen Studie

In dieser Studie soll die Frage geklärt werden, inwieweit das zusätzliche Anfrischen des lockeren Oberflächenepithels vor der Laserbehandlung einen weiteren stabilisierenden Effekt auf die Epithelhaftung bewirkt. Eine verbesserte Epithelhaftung hätte eine geringere Rezidivhäufigkeit (erneute Epithelaufbrüche) in der Zukunft und somit für Sie weniger Schmerzattacken zur Folge.

An der Studie werden 100 Patienten teilnehmen:

- Patienten mit rezidivierender Erosio der Hornhautoberfläche **ohne** zusätzliche Epithelabrasio (transepitheliale Behandlung) und
- Patienten mit rezidivierender Erosio der Hornhautoberfläche **mit** zusätzlicher Epithelabrasio (subepitheliale Behandlung)

Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip der einen oder anderen Behandlungsgruppe zugeordnet und entsprechend in Tropfbetäubung behandelt.

Ablauf der klinischen Studie

Zunächst findet eine Voruntersuchung Ihrer Augen und das Erfassen der geschädigten Hornhautregion statt. Vor der Laserbehandlung wird bei der Hälfte der Patienten nach dem Zufallsprinzip eine oberflächliche Anfrischung des in der Regel bereits lockeren Epithels im erkrankten Hornhautbezirk in Tropfbetäubung durchgeführt. Daran schließt sich bei allen Patienten die nur wenige Sekunden dauernde, nicht schmerzhaft, ambulante Laserbehandlung an. Eine Nachbehandlung mit Augensalben muss in beiden Gruppen durchgeführt werden.

Kontrolluntersuchungen werden jeweils nach 4 Wochen sowie nach 12 Monaten in unserer Klinik durchgeführt. Ihre Augen werden im Rahmen dieser Studie also zweimal nachuntersucht. Dabei werden im Wesentlichen Ihre zwischenzeitlichen Beschwerden, die Sehschärfe und die Anfärbarkeit der Hornhautoberfläche erfasst.

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen

Die Risiken dieses Verfahrens sind gering. Sowohl mit als auch ohne Epithelanfrischung kann es durch die zur Behandlung notwendige Trockenheit des Epithels - der Laser arbeitet nur bei trockener Hornhautoberfläche - zu erneuten Epithelaufbrüchen kommen. Diese heilen unter Verwendung von antibiotischen Salben ab. Durch dieses durch die Behandlung bedingte Rezidiv können Sie aufgrund von Fremdkörpergefühl und durch verschwommenes Sehen einige Tage beeinträchtigt sein, wie Sie es ja von den Rezidiven der Vergangenheit her kennen.

Die Nachbehandlung mit pflegenden Augensalben ist für 4 Wochen empfohlen.

Da bei der Bestrahlung bis zu 10 µm Gewebe abgetragen werden, entsprechend ca. 2 % der Hornhautdicke, ist eine prinzipiell sehr geringe Änderung der Brechkraft und damit der notwendigen Brillenkorrektur möglich.

Durch den Laserabtrag und die Wundheilung ist eine prinzipielle Narbenbildung (sogenanntes Haze) möglich. Dieses Risiko wird in der Literatur mit ca. 3 % für vorübergehend gering sichtbare Narben angegeben. Eine Verschlechterung der Sehschärfe ist hierdurch nicht zu erwarten.

Nach einem definierten Zeitraum (12 Monate) soll das Maß der Rezidivfreiheit den Behandlungserfolg widerspiegeln.

Sollte es zu einem erneuten Rezidiv kommen, ist eine Nachbehandlung prinzipiell möglich.

Andere Formen der Behandlung

Wenn Sie nicht im Rahmen dieser klinischen Studie behandelt werden wollen, stehen Ihnen die konventionellen, in der Regel schon bei Ihnen erprobten Therapiemöglichkeiten wie Salbenverbände und Kontaktlinsen zur Verfügung, über deren Einsatz und Nutzen Sie der für die Studie verantwortliche Augenarzt unterrichten wird.

Vorzeitige Beendigung der Teilnahme

Ihre Behandlung im Rahmen dieser klinischen Studie wird beendet, wenn Ihr Augenarzt dies für medizinisch notwendig hält.

Ihre Teilnahme ist freiwillig und kann von Ihnen jederzeit widerrufen werden.

Datum

Unterschrift

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Untersucher	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Patientennummer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Geschlecht	<input type="checkbox"/>
Initialen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Untersuchungsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Präoperativer Bericht (Protokoll 1 [Seite 1])

	ja	nein
Einschlusskriterien: - 2 Rezidive im gleichen HH-Quadranten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Beschwerdepersistenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Alter mind. 20 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- für Nachuntersuchung verfügbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Einverständnis des Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 - alle erfüllt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	ja	nein
Ausschlusskriterien:- Einäugigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- funktionell einziges Auge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Amblyopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HH-Dystrophie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Glaukom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Mikrophthalmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Optikusatrophie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Keratoplastik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Z.n. oculärer Chirurgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
 - alle erfüllt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Datum:

Unterschrift: _____

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Untersucher	<input type="text"/>	Geburtsdatum	<input type="text"/>
Patientennummer	<input type="text"/>	Geschlecht	<input type="text"/>
Initialen	<input type="text"/>	Untersuchungsdatum	<input type="text"/>

Präoperativer Bericht 1 (Protokoll 1 [Seite 2])

RA	LA
Ursache _____	Ursache _____
Rezidivanzahl <input type="text"/>	Rezidivanzahl <input type="text"/>
Refraktion <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> x <input type="text"/> <input type="text"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse	Refraktion <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> x <input type="text"/> <input type="text"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse
Fernvisus s.c. <input type="text"/>	Fernvisus s.c. <input type="text"/>
Fernvisus c.c. <input type="text"/>	Fernvisus c.c. <input type="text"/>
Fläche /Erosion <input type="text"/>	Fläche /Erosion <input type="text"/>
Anfärbbarkeit	Anfärbbarkeit
Break up time <input type="text"/>	Break up time <input type="text"/>
Schirmer Test <input type="text"/>	Schirmer Test <input type="text"/>

Datum:

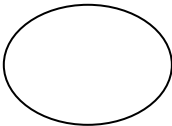
Unterschrift: _____

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Untersucher	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Patientennummer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Geschlecht	<input type="checkbox"/>
Initialen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Untersuchungsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Operativer Bericht (Protokoll 2)

Auge

Behandlungstyp:	193nm Excimer-Laser	
	ohne Abrasio <input type="checkbox"/>	mit Abrasio <input type="checkbox"/>
Anzahl der Effekte	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Durchmesser der Effekte	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> mm	
Durchmesser der rezidivierenden Erosio	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> mm	
Erosio-Positionierung		
		
Besonderheiten: Epithel locker vor Therapiebeginn		<input type="checkbox"/>
Hornhautnarben vor Therapiebeginn		<input type="checkbox"/>
Bemerkungen:		

Datum:

Unterschrift: _____

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
 Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
 phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Untersucher Geburtsdatum
 Patientennummer Geschlecht
 Initialen Untersuchungsdatum

Postoperativer Bericht 1 (Protokoll 3)
(4 Wochen postoperativ)

RA

LA

Rezidiv ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Rezidivanzahl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Refraktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse	Refraktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse
Fernvisus s.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fernvisus s.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fernvisus c.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fernvisus c.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fläche anfärbbar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Fläche anfärbbar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Break up time <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Break up time <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Schirmer-Test <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Schirmer-Test <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
ja nein	ja nein
Brennen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Brennen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fremdkörpergefühl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fremdkörpergefühl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Epiphora <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Epiphora <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Haze <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Haze <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Datum:

Unterschrift: _____

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
 Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
 phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Untersucher Geburtsdatum
 Patientennummer Geschlecht
 Initialen Untersuchungsdatum

Postoperativer Bericht 2 (Protokoll 4)
(52 Wochen postoperativ)

RA

LA

Rezidiv ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Rezidivanzahl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Refraktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse	Refraktion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> x <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ° +/- Sphäre Zylinder Achse
Fernvisus s.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fernvisus s.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fernvisus c.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fernvisus c.c. <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fläche anfärbbar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Fläche anfärbbar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Break up time <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Break up time <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
Schirmer-Test <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	Schirmer-Test <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
<div style="text-align: center;">ja nein</div> Brennen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<div style="text-align: center;">ja nein</div> Brennen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fremdkörpergefühl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fremdkörpergefühl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Epiphora <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Epiphora <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Haze <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Haze <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Datum:

Unterschrift: _____

**Interindividueller Vergleich der Behandlung der rezidivierenden
Hornhauterosio mittels „transepithelialer“ oder „subepithelialer“
phototherapeutische Keratektomie (PTK)**

Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis ist jeder ungewöhnliche medizinische Vorfall eines an der Studie teilnehmenden Patienten, welcher aber nicht notwendigerweise eine ursächliche Beziehung zur Studie haben muss.

Untersucher Geburtsdatum
Patientennummer Geschlecht
Initialen

Typ des Ereignisses (bitte ankreuzen):

- intraokulare Reizzustände
- Hornhautinfiltrate
- Hornhautulzerationen
- Bedrohung des Sehens
- Lebensbedrohung
- Krankenhausaufnahme, Hospitalisation
- permanente Beeinträchtigung einer Körperfunktion
- Notwendigkeit einer Intervention (Eingriff), um dauerhafte Beeinträchtigung zu verhindern
- Tod des Patienten
- sonstiges:

Dauer des Ereignisses:

Eingriff:

Ursache des Ereignisses:

Datum:

Unterschrift: _____

Selbständigkeitserklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Angaben beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus–Liebig–Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Birgit Turba-Eckhardt

Bad Hersfeld, Juni 2008

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

Danksagung

Für die Vergabe des Themas sowie für die ständige Unterstützung und Beratung beim Erstellen der Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. med. W. Hütz bedanken.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. B. Röhrig, der mir bei der Auswahl der geeigneten statistischen Verfahren behilflich war.

Weiterer ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinem Mann Berthold, für die Rücksichtnahme, den nötigen Rückhalt und kritische Anmerkungen.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5856-2



9 783835 958562

Cover photo: © matteogamba - Fotolia.com