

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

**Rezidivrate bei rezidivierender Erosio corneae nach
phototherapeutischer Keratektomie und Abhängigkeit der Rezidivrate
von der Ablationstiefe und Erosiogenese**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Zumhagen, Lars
aus Rheda-Wiedenbrück

2006

Gedruckt mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kammann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse
Koreferent: Prof. Dr. med. J. Kammann

Zusammenfassung

Rezidivrate bei rezidivierender Erosio corneae nach phototherapeutischer Keratektomie und Abhängigkeit der Rezidivrate von der Ablationstiefe und Erosiogenese

Lars Zumhagen

Der Erfolg der phototherapeutischen Keratektomie wurde bei 112 Patienten mit rezidivierender Erosio corneae über einen Nachbeobachtungszeitraum von 4,99 Jahren untersucht. 86% der Patienten gaben vor PTK-Behandlung an, sie seien (sehr) beeinträchtigt in ihrem Wohlbefinden und in der Abwicklung ihres Alltags. Post-PTK gaben selbst 70% der Rezidivpatienten eine (deutliche) Verbesserung ihres Krankheitsbildes an, da in 80% der Fälle eine (deutliche) Verlängerung des Rezidivintervalls zu verzeichnen ist.

Das Ranking des Therapieerfolgs bei rezidivierender Erosio nach Einschätzung der 64 befragten Augenärzte beschreibt sich wie folgt: 1. PTK, 2. Bepanthen, 3. Therapeutische Kontaktlinse, 4. Augensalbe, 5. Abrasio corneae, 6. Stichelung, 7. Augentropfen und 8. Milchsäureätzung. Während die Hälfte der befragten Augenärzte von einer Rezidivfreiheit zwischen 70-90% überzeugt ist, so sind sich sogar 91,8% sicher, dass das Rezidivintervall nach PTK (deutlich) verlängert wird.

Die Rezidivfreiheit bei rezidivierender Erosio traumatischer Genese (n=60) und subepithelialer Photoablation lag bei 73,5% (p=0,033) und bei transepithelialer PTK bei 66,6%, bei Map-Dot-Fingerprint Dystrophie (n=11) und subepithelialer PTK bei 71,4% und bei transepithelialer Photoablation bei 66,6%. Unter Einbeziehung der Pathogenese beider Gruppen empfiehlt sich bei rezidivierender Erosio bei Map-Dot-Fingerprint Dystrophie eine Basalmembran nahe Ablationstiefe, um den immunohistochemischen Effekt am Ort des Stoffwechseldefekts zu induzieren. Bei der rezidivierenden Erosio traumatischer Genese ist eine subepitheliale oberflächliche Photoablation mit einer Ablationstiefe von ungefähr 2,5 bis 3,0µm ausreichend, da die PTK bedingte biochemische Kaskade eine gute Rezidivfreiheit (73,5%) mit einem Minimum an unerwünschten Wirkungen garantiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2006

Meinen Eltern Gisela und Josef Zumhagen gewidmet.

Inhaltsverzeichnis	I
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1.1 Embryologie, Anatomie und Optik der Cornea	1
1.1.2 Embryologie der Cornea	1
1.1.3 Anatomie und Optik der Cornea	1
1.2 Histologie, Wundheilung und Biomechanik der Cornea	3
1.2.1 Histologie der Cornea	3
1.2.2 Wundheilung des Corneaepithels	4
1.2.3 Die Biomechanik der Cornea	5
1.3 Klinisches Bild und Symptomatik der Erosio corneae	7
1.4 Klinisches Bild und Symptomatik der rezidivierenden Erosio corneae	8
1.5 Genese der rezidivierenden Erosio corneae	9
1.5.1 Traumata	9
1.5.2 Hereditäre Hornhautdystrophien	10
1.6 Allgemeine Therapie der Erosio corneae	14
1.7 Therapieformen der rezidivierenden Erosio corneae	14
1.7.1 Medikamentöse Therapie	15
1.7.2 Abrasio mit Stiltupfer oder Hockeymesser	16
1.7.3 Vordere stromale Corneastichelung und Nd:YAG-Laser-Therapie	16
1.7.4 Therapeutische Kontaktlinse	17
1.7.5 Phototherapeutische Keratektomie (PTK)	18
1.8 Grundlagen des Excimer-Lasers	19
1.9 Der Photoablationsprozess und die induzierten Nebeneffekte	20
1.9.1 Der Photoablationsprozess	20
1.9.2 Thermische Nebeneffekte	21
1.9.3 Mechanische Nebeneffekte	21
1.9.4 Aktinische Nebeneffekte	22

2.	<u>Problemstellung und Zielsetzung</u>	24
2.1	Problemstellung	24
2.2	Zielsetzung	25
3.	<u>Material und Methode</u>	26
3.1.	Patientengut	26
3.2.	Patientenfragebogen	26
3.3.	Ärztefragebogen	27
3.4.	Der Excimerlaser	27
4.	<u>Ergebnisse</u>	29
4.1.	Patientenkollektiv	29
4.2.	Ergebnisse der Patientenbefragung	32
4.3.	Ergebnisse der Augenärztebefragung	38
4.4.	Einfluss der Patientencompliance auf die Rezidivrate	46
4.5.	Betrachtung der Rezidivraten	48
4.6.	Ergebnisübersicht zu den Laserablationsdaten	51
4.7.	Statistische Betrachtung von Rezidivrate und Ablationstiefe	53
5.	<u>Diskussion</u>	58
5.1.	Die Auswahl des Patientenkollektivs	58
5.2.	Diskussion der Ergebnisse der Patientenbefragung	58
5.3.	Erörterung der Ergebnisse der Augenärztebefragung	60
5.4.	Diskussion der Rezidivraten des behandelten Patientenkollektivs	63
5.5.	Diskussion des Zusammenhangs von Ablationstiefe und Rezidivrate	66

6.	<u>Zusammenfassung</u>	<u>73</u>
7.	<u>Anhang</u>	<u>76</u>
7.1.	Patientenfragebogen	76
7.2.	Augenärztefragebogen	79
7.3.	Fragebogen zum Krankheitsverlauf des PTK-Patienten	82
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>84</u>
9.	<u>Danksagung</u>	<u>94</u>
10.	<u>Curriculum vitae</u>	<u>95</u>

1. Einleitung

1.1 Embryologie, Anatomie und Optik der Cornea

1.1.1 Embryologie der Cornea

Nach Abschnürung des Linsenbläschens vom Ektoderm dringen Mesenchymzellen zwischen Ektoderm und Linse und bauen eine dünne Schicht zwischen beiden Geweben auf. Das Hornhautepithel wird vom Ektoderm gebildet, das Endothel differenziert sich vom Mesenchym. Zwischen ektodermalem Epithel und mesenchymal-differenziertem Endothel dringt zunehmend mesenchymales Gewebe ein, das sich zur Substantia propria der Cornea entwickelt. Die Mesenchymzellen bilden kollagene Fasern, die in ihrer Gesamtheit die typische lamilläre Struktur des Hornhautstromas ausmachen. Im Lauf der Entwicklung geht der Zellreichtum der Substantia propria zurück und damit einhergehend verliert sich die leicht opake Transparenzminderung der Neugeborenenhornhäute. Die Bowman-Membran folgend auf die Basalmembran des Epithels und als Grenze zum Stroma entwickelt sich aus der Substantia propria und ist nicht regenerationsfähig. Die Descemet-Membran als Grenzschicht zwischen Stroma und einschichtigem Endothel ist hingegen regenerationsfähig.

1.1.2 Anatomie und Optik der Cornea

Hornhaut und Sklera bilden gemeinsam die fibröse Hülle des Bulbus oculi, die ihm Form und Festigkeit verleiht. Die Cornea ist aufgrund ihrer histologischen Ultrastruktur ein transparentes Gewebe mit glatt glänzender Oberfläche. Am Limbus ist sie uhrglasförmig in die Sklera eingefalzt. Daraus entsteht der Skleralsporn, der gut in der Gonioskopie zu erkennen ist. Der Limbus übernimmt stoffwechselfähig eine Sonderrolle ein und ist superior und inferior etwas breiter als nasal und temporal, so dass die Hornhaut eine diskret querovale Form (vertikaler Durchmesser $10,5 \pm 0,25$ mm und horizontal $11,7 \pm 0,25$ mm) aufweist. Sie erreicht innerhalb der ersten zwei Lebensjahre ihre endgültige meniskusartige Form, wobei das Hornhautzentrum mit ca. 0,5 mm dünner ist als die Peripherie mit 0,65 mm. Mit 43,0 dpt Brechkraft für ein

normales Auge eines Erwachsenen nach Gullstrand übernimmt sie die Hauptbrechkraft des optischen Systems Auge. Der für die optische Abbildung wichtige Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche beträgt im Zentrum $7,86 \pm 0,26$ mm, der der Hinterfläche $6,65 \pm 0,15$ mm. Während der Durchmesser weitgehend konstant ist, so dass schon geringe Abweichung einen pathologischen Verdacht aufkommen lassen, schwankt der Krümmungsradius und damit die Brechkraft individuell beträchtlich. Genau diese Varianz der Brechkraftunterschiede der Cornea macht man sich in der refraktiven Chirurgie zu nutzen. Der mittlere Brechungsindex des Stromas, der nach Abbe entscheidend von der Frequenz bzw. Wellenlänge oder Farbe des Lichts, aber auch von der Temperatur der Cornea abhängt, beträgt 1,377. Da das Stroma ca. 88% der Gesamthornhaut ausmacht, resultiert aus dem Brechungsindex und den Hornhautradien eine Vorderflächenbrechkraft von ca. +48,0 dpt und einen Hinterflächenbrechkraft von ca. -6 dpt. Eine maximal 2 bis 3 mm große optische Zentralzone eines augengesunden normalsichtigen Auges kann näherungsweise als sphärisch angenommen werden. Somit flacht sich die Hornhaut in der Peripherie ab. Die mittlere Exzentrizität ε der Hornhaut beträgt bei 30° etwa 0,5, wobei der Hornhautastigmatismus und damit die unterschiedlichen Zentralradien in den jeweiligen Meridianen eine Variabilität der Exzentrizität mit bedingen. Die individuelle asphärische Geometrie der Hornhaut bewirkt unterschiedliche Aberrationen des optischen Systems Auge, die am genauesten mittels interferometrischer Wavefront-Analyse detektiert und mit modernen Excimerlasern ablatiert werden könnten. Eine 4 bis 10 μ m dicker Tränenfilm bedeckt und benetzt die Hornhautvorderfläche. Der Tränenfilm besteht aus der äußeren ca. 0,1 μ m dicken Lipidschicht, die der schnellen Verdunstung entgegen wirkt, einer Wasserschicht, die reich an oberflächenaktiven Kohlenhydratkomponenten ist, und einer ca. 0,8 μ m dicken Muzinschicht, die als Monolayer die innere Schicht bildet. Die in der Muzinschicht enthaltenen Glykoproteine setzen die Oberflächenspannung des Tränenfilms soweit herab, dass eine gleichmäßige Hornhautbenetzung und eine Glättung eventueller epithelialer Unebenheiten gewährleistet werden. Neben immunologischen, metabolischen und optischen Effekten schützt der Tränenfilm auch vor Austrocknung. Die Hornhaut hat im Vergleich zu den anderen optischen Medien des Auges eine relativ große spektrale Durchlässigkeit von 293 nm bis hin zum hochfrequenten Infrarot.

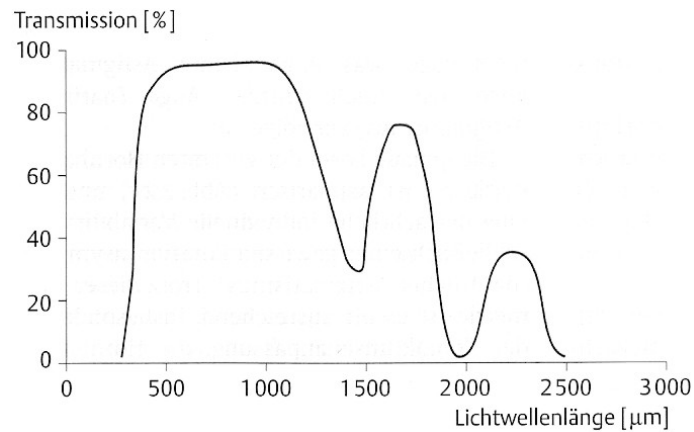


Abb.: Spektrale Transmission einer 500µm dicken menschlichen Hornhaut im zentralen Bereich nach EICHLER und SEILER 1991

1.2 Histologie, Wundheilung und Biomechanik der Cornea

1.2.1 Histologie der Cornea

Das etwa 50 µm dicke Corneaepithel besteht etwa aus 5 bis 7 unverhornter platter bis kubischer Schichten, die auf der ca. 10 µm dicken Lamina limitans anterior sitzen. An der Basalzellschicht findet sich eine einzelne Schicht von säulenförmigen Zellen, gefolgt von 2 bis 3 Schichten so genannter „Wing-Cells“, die polyedrische Gestalt besitzen. Das Epithel der Cornea regeneriert sich innerhalb von 5 bis 7 Tagen.

Die epithelialen Basalzellen sind mit der Basalmembran, Bowman-Membran und dem darunterliegenden Stroma durch Adhäsionskomplexe verbunden. Es sind die Ankerfibrillen (Kollagen VII, vorwiegend helikaler Struktur) die in die Basalmembran gegenüber den Hemidesmosomen inserieren und distal der Bowman-Membran (azelluläre Glasmembran, die Typ-I-Kollagenfibrillen von 20-30 µm Durchmesser aufweist) in die Ankerplaques münden. Somit bilden die quergestreiften Fibrillen unter den Kollagenfibrillen ein dreidimensionales Netzwerk aus, welches das Epithel fest an das Hornhautstroma bindet. Diese Adhäsionskomplexe werden von den Basalzellen des Epithels gebildet. Im Bereich der zentralen Cornea finden sich große Mengen von Hemidesmosomen, sodass etwa 28% der Basalzellmembranen hiervon besetzt sind.

1.2.2 Wundheilung des Corneaepithels

Eine zentrale Abrasio corneae heilt gewöhnlich rasch und ohne Komplikationen ab. Zunächst kommt es zu einer Epithelzellretraktion am Cornearand, gefolgt vom Aussenden von pseudopodienähnlichen Strukturen in Richtung epithelfreier Hornhautoberfläche. Etwa vier Stunden nach Abtragung des Hornhautepithels kommt es zu einer aktiven Zellmigration, wobei die Geschwindigkeit der Zellmigration mit 8 bis 30 $\mu\text{m}/\text{h}$ angegeben wird. Kleine Defekte werden durch Migration benachbarter Zellen gedeckt, bevor es zu einer Zellteilung und damit zur Verdickung der epithelialen Zellschicht kommt. Analog verläuft der Wundheilungsprozess bei größeren Epitheldefekten mit entsprechend längerer Heilperiode. Die gerichtete Zellmigration setzt eine biochemisch einwandfreie Glykolyse voraus. Für die Regeneration sind ebenso Actin und Calmodulin, als Mediator zellulärer Vorgänge, sowie die Biosynthese von Proteinen einschließlich Glykoprotein beteiligt.

Die Regenerationszeit nach Keratektomie oder mechanischen Traumata, die über die Bowman-Membran hinausgehen, und bei der der Heilvorgang die zerstörte Basalmembran mit umfasst, bedarf erheblich längere Regenerationszeit, da die Entwicklung fester Adhäsionskomplexe erfolgen muss. Alle Defekte, die in der Bowman-Membran oder tiefer liegen, heilen mit einer Narbenbildung ab. Die Bowman-Membran ersetzende Narbe entspricht histologisch neu gebildeten Fibrillen, die sich aber in Form und Lage dem regulären Stromagewebe unterscheidet und damit eine verringerte Lichttransmission aufweist. Bei Zerstörung des gesamten Epithels, z.B. nach totaler Abrasio corneae, erfolgt die Reepithelisierung der Cornea von den epithelialen, limbal gelegenen Stammzellen ins Zentrum.

Aus Versuchen in Organkulturen hat sich gezeigt, dass Serumzugabe die Zellmigration beschleunigt und Agenzien, die intrazellulär AMP kumulieren, die Zellmigration hemmen. Die Beeinflussung der Mitoserate durch Agenzien wie EGF (Epidermal Growth Factor) oder 5-FU (5-Fluorouracil) scheinen keinen direkten Einfluss auf die Zellmigration zu nehmen. Die Zelladhäsion hingegen wurde durch Substanzen verbessert, die das zelluläre cAMP vermehren. Des weitern ist die Ausbildung vom

Hemidesmosomen abhängig von Calmodulin-regulierenden Mechanismen und der Anwesenheit von Ankerfibrillen. Folglich kann sich das Epithel nur dann auf der Basalmembran fest verankern, wenn sich die Adhäsionskomplexe richtiggehend ausbilden können. Somit wird auch verständlich, warum es unter Umständen Monate dauern kann, bis z. B. nach Keratektomie das Epithel feste Adhäsionskomplexe mit der Bowman-Membran ausbilden kann.

Verzögern kann sich die epitheliale Wundheilung auch nach Unfällen mit Chemikalien oder bei Herpes simplex corneae. Beschleunigen lässt sich die Regeneration hingegen durch therapeutische Kontaktlinsen oder durch so genannte „Collagen Shields“, solange es gelingt Infektionen auszuschließen. Lokale Anwendung von EDGF-, EGF- oder Fibronectin-Tropfen hat bislang keine signifikante Beschleunigung der Epithelzellregeneration ergeben.

1.2.3 Die Biomechanik der Cornea

Die normale menschliche Cornea besteht aus etwa 300 übereinander liegenden und miteinander verwobenen Lamellen, wobei nicht alle Lamellen durch das Hornhautzentrum verlaufen. In den Lamellen sind die Kollagenfibrillen in einem regelmäßigen Abstand von 30 nm parallel zu einander angeordnet. Die Proteoglykane halten diesen Abstand relativ konstant. Die lasttragenden Elemente und damit auch für die Biomechanik von zentraler Bedeutung sind die Fibrillen, die aus vernetzten Kollagenmolekülen bestehen. Aber auch die Wechselwirkung zwischen Proteoglykanen und Kollagenfibrillen beeinflusst die biomechanischen Eigenschaften wesentlich. Die Anisotropie der Hornhaut hat wechselnde, richtungsabhängige Elastizitätsmodule zur Folge, denn tangential zur Corneaoberfläche wird das Elastizitätsmodul im wesentlichen von den Kollagenfasern bestimmt, während bei senkrechter Belastung eher die Grundsubstanz der Hornhaut den Elastizitätsmodul determiniert. Bedingt durch die Verwebung der Lamellen, der interlamellären Verknüpfung sowie der interfibrillären Verbindungen zwischen den spannungstragenden Kollagenfibrillen, lässt sich der Cornea, bei physiologischen intra- und extraokulären Drucksituationen, ein nichtlineares viskoelastisches Verhalten zuordnen. Die mechanische Stabilität der

Cornea wird im wesentlichen durch das Stroma mit einer zentralen Dicke von 450 μm bestimmt. Die Festigkeit des Stromas ist hingegen nicht gleichmäßig über die Dicke verteilt. Der posteriore Stromaanteil charakterisiert sich durch den interlimbalen Verlauf der Kollagenlamellen, die exakt orthogonale Anordnung der Kollagenlamellen, fehlende Vernetzung von Kollagenfasern mit anderen Kollagenlamellen und einem hohen Gehalt an Keratansulfat, also stark geladenes Glykosaminglykan mit ausgeprägte Hydrophilie. Der anteriore Hornhautstromaanteil hingegen zeichnet sich aus durch einen großen Anteil an Kollagenlamellen mit fehlendem interlimbalen Verlauf, aber teilweise mit Ursprung in der Bowman-Membran, durch fehlende strenge orthogonale Orientierung der Kollagenlamellen, die untereinander verwoben sind und damit deutlich erhöhte mechanische Stabilität bieten und schließlich durch hohen Dermatansulfatgehalt, was für eine geringe Hydrophilie steht.

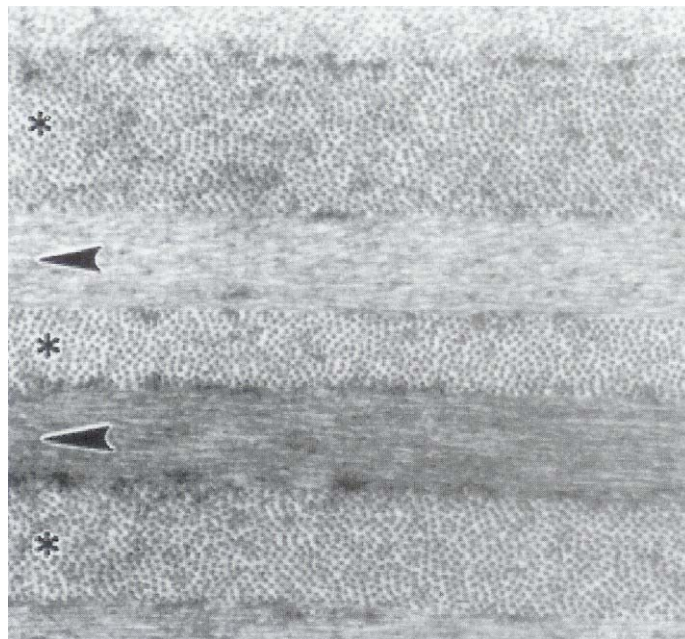


Abb.: histologischer Schnitt durch den posterioren Stromaanteil

- Pfeil: längs angeschnittene Kollagenfasern
- Stern: quer angeschnittene Kollagenfasern
- Keine Verbindung der streng orthogonal verlaufenden Fasern

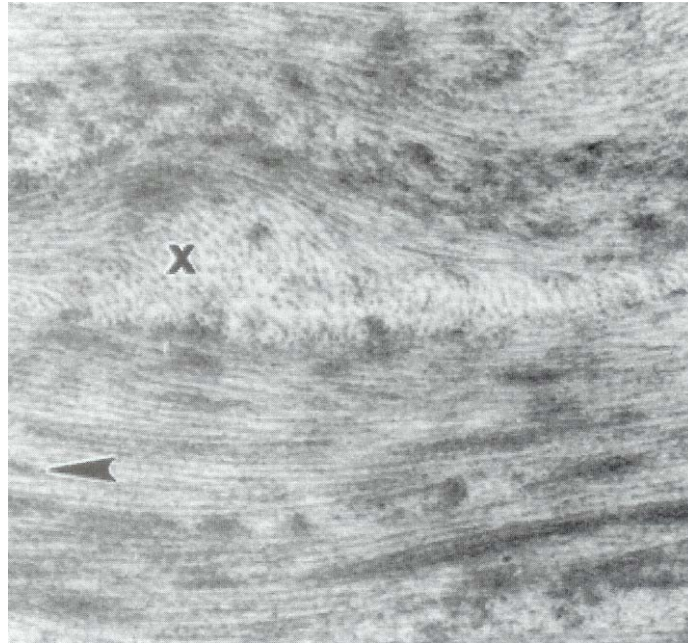


Abb.: histologischer Schnitt durch den anterioren Stromaanteil

- Pfeil: Kollagenfaser im Längsschnitt
- Stern: schräg verlaufende Kollagenfasern, die Kollagenlamellen miteinander verbinden

Nicht nur die unterschiedliche ultrastrukturelle Architektur des anterioren und posterioren Stromaanteils beeinflusst die biomechanischen Eigenschaften der Cornea wie beschrieben, sondern auch die Nähe zum Limbus. Da die Lamellen vom Limbus aus in allen Richtungen über die Hornhaut verlaufen, ergibt sich am Rand eine höhere Steifigkeit als im Zentrum. Diese zirkuläre Faserstruktur wird z.B. bei der Thermokeratoplastik oder radiären Keratotomie gezielt verändert

1.3 Klinisches Bild und Symptomatik der Erosio corneae

Unter einer Erosio corneae versteht man einen meist durch eine geringfügige Verletzung der Hornhautoberfläche entstandenen Substanzverlust, der in der Regel auf das Epithel beschränkt ist und die Bowman-Membran intakt lässt. Die subjektiven Symptome sind starke Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Photophobie, Epiphora, Blepharospasmus. Objektiv fällt eine pericorneale Hyperämie in Form einer

konjunktivalen oder gemischten (konjunktivales und ziliares Gefäßnetz) Injektionen auf. In der Spaltlampenmikroskopie zeigt sich die Hornhaut an der betroffenen Stelle glanzlos und matt, die Reflexbilder unscharf und verzerrt. Auch kleinste Epitheldefekte lassen sich durch Fluoreszeinanfärbung nachweisen. Eine zusätzliche Miosis ist Ausdruck einer beginnenden Reizung tieferer Augenabschnitte und steigert die Wahrscheinlichkeit sonst selten auftretender Komplikationen. Denn eine einfache Erosio corneae heilt aufgrund der guten epithelialen Regenerationsfähigkeit je nach Defektgröße und –tiefe in einigen Stunden bis Tagen ab. Allerdings ist die Stabilität der epithelialen Defektdeckung in der ersten Zeit noch herabgesetzt, da die Adhäsionskomplexe sich noch nicht ausgebildet haben. Bei einer einfachen Erosio ist die Bowman-Membran intakt, so dass die Substanzdefekte ohne Narben und Visusverlust abheilt. Komplikationen sind selten, aber bei Infektion mit pathogenen Keimen kann es zum Ulcus serpens corneae kommen. Bei Infektion mit Herpes-simplex-Viren kann es zum Herpes corneae kommen.

1.4 Klinisches Bild und Symptomatik der rezidivierenden Erosio corneae

Die rezidivierende Erosio corneae ist gekennzeichnet durch ein wiederkehrendes spontanes Aufreißen des Hornhautepithels. Histologisch findet man nekrotische und ödematöse Epithelzellen, Bläschenbildung und Epitheliolyse in der Circumferenz. Es fallen außerdem intraepithelial liegende zystische Veränderungen auf sowie die nur lockere Verbindung zwischen Epithel und Bowman-Membran. Die Prävalenz der rezidivierenden Erosio corneae beträgt nach mechanischen Traumata etwa 1%. Sie können ihren Ursprung aber auch in Basalmembrandystrophien haben oder auch idiopathisch auftreten. Die Prävalenz der rezidivierenden Erosio corneae bei epithelialer Basalmembrandystrophie wird mit einem bis fünf Prozent angegeben. Etwa ein Drittel aller Patienten mit vorderen Hornhautdystrophien leidet unter rezidivierenden Erosionen teilweise mit erheblichem Visusverlust. Veränderungen im Adhäsionskomplex zwischen Epithel und Bowman-Membran oder auch Stroma führen zu diesen Rezidiven. Sowohl epitheliale (Cogan-Dystrophie, Meesman-Dystrophie, Map-Dot-Fingerprint Dystrophie), stromale (makuläre, granuläre und gittrige Hornhautdystrophien, Reiss-

Bückler-Dystrophie) als auch endotheliale (bei späterer Hornhautdekomensation) Dystrophien werden im Zusammenhang mit rezidivierenden Erosionen beschrieben, ebenso auch systemische Erkrankungen wie Epidermolysis bullosa und Diabetes mellitus. Hormonelle Faktoren wie Menstruation, Schwangerschaft und Menopause scheinen das Krankheitsbild zu verschlechtern. Bei rezidivierender Erosio corneae traumatischer Genese findet man meist im mittleren oder unteren Hornhautbereich epitheliale Mikrozysten. Die subjektiven Symptome gleichen denen der einfachen Erosio corneae mit starken Schmerzen, Epiphora, Photophobie, Blepharospasmus und pericorneale hyperämische Gefäßinjektion. Objektiv beginnt der Prozess mit einer umschriebenen bläschenförmigen Abhebung des Epithels. Denn typisch ist die lockere Haftung des Epithels auf der Unterlage, sodass es nur wenig mechanischer Reibung z.B. durch einen Wattetupfer oder das morgendliche Augenöffnen nach dem Schlafen bedarf, um es leicht abzulösen. Im völlig beschwerdefreien Intervall findet man im Spaltlampenbefund häufig leichte Epithelunruhe, also diskrete epitheliale Unregelmäßigkeiten mit grau-weißen Trübungen und bisweilen vergesellschaftet mit einem zarten Ödem.

1.5 Genese der rezidivierenden Erosio corneae

1.5.1 Traumata

Jedes okuläre Trauma, das zu einer Erosio corneae führt, ist prinzipiell als Grund für eine rezidivierende Erosio möglich. Jedoch ist die Verletzung durch den Fingernagel, durch kleine Zweige bei der Gartenarbeit und jegliche Form von feinen Fremdkörpern die wahrscheinlichste Ätiologie für eine Hornhauterosio. Epithelabschürfungen im oberen Hornhautdrittel weisen oft auf subtarsale Fremdkörper hin, weshalb das Ektropionieren der Lider immer erfolgen muss. Strich- oder punktförmige Epitheldefekte im unteren Hornhautdrittel deuten oftmals auf Scheuern von Kalkinfarkten der Meibomschen Drüsen oder auf Trichiasis hin. Chemische und thermische Schädigungen, wie sie bei Verätzung oder Verbrennung entstehen können,

implizieren häufig multiple Epitheldefekte. Die Prävalenz der rezidivierenden Erosio corneae beträgt nach mechanischen Traumata etwa 1%.

1.5.2 Hereditäre Hornhautdystrophien

Die hereditären Hornhautdystrophien sind eine beidseitige primär zur Hornhauttrübung führende Erkrankungsgruppe mit unterschiedlichsten Erbgängen. Das Manifestationsalter schwankt zwischen Geburt und den ersten Lebensjahrzehnten. Typisch sind fehlende Entzündungszeichen und fehlende pericorneale Vaskularisationen, die allerdings sekundär auftreten können. Man klassifiziert die Hornhautdystrophien nach der Lokalisation der Veränderungen in die vorderen Hornhautdystrophien, also das Epithel, die Basalmembran und die Bowman-Membran betreffend, Dystrophien des Hornhautstromas und Dystrophien des Hornhautendothels. In der folgenden Tabelle [modifiziert aus KÜCHLE und BUSSE] sind die Hornhautdystrophien aufgeführt, bei denen eine rezidivierende Erosio corneae eine mehr oder weniger häufige Komplikation darstellt.

Diagnose	Vererbung und Histologie	Zeitpunkt des Auftretens	Symptomatik und klinisches Bild	Verlauf und Komplikationen
Mikrozystische Epitheldystropie, Cogan-Dystrophie, map-dot-fingerprint dystrophy	autosomal-dominant, manchmal abnorm verdickte Basalmembran, die sich ins Epithel erstreckt	mittleres Lebensalter	keine oder kaum Beeinträchtigung des Sehvermögens, evtl. rezidivierende Erosiones. Spaltlampe: intraepitheliale Punkte, Zysten, fingerabdruck- und landkartenartige Linien	nicht progressiv, nur selten dauerhafte Visusherabsetzung, rezidivierende Erosiones entwickeln sich in ungefähr 10% der Fälle
Reis-Bücklers Dystrophie (Dystrophie der Bowman-Lamelle und	autosomal-dominant, Destruktion der Bowman-Lamelle mit Ablagerung	3.-5. Lebensjahr	beidseits wiederholte akute Schmerzanfälle durch Erosiones;	zunehmende Visusminderung unter 0,2 durch plaqueartige Verdichtung;

<p>des vorderen Stromas, Typ I)</p>	<p>Masson-positiven fibrösen Gewebes. EM: „rod-shaped bodies“ wie bei der granulären Dystrophie</p>		<p>Epiphora, Photophobie, Blepharospasmus. Spaltlampe: landkartenähnliche unregelmäßig prominente Trübungslinien im Niveau der Bowman-Lamelle; epitheliale Eisenlinien; Epitheloberfläche irregulär uneben; Hornhautsensibilität anfangs oft normal, später herabgesetzt oder aufgehoben</p>	<p>evtl. hartnäckige Erosionen und Ulzerationen mit Vaskularisation</p>
<p>Subepitheliale wabenförmige Dystrophie (Thiel-Behnke), (Dystrophie der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas Typ II), (irrtümlich häufige Verwechslung mit Reis-Bücklers-Dystrophie)</p>	<p>autosomal-dominant, Bowman-Lamelle durch welliges kollagenes Narbengewebe ersetzt, EM: „curly fibers“</p>	<p>etwa 5. Lebensjahr</p>	<p>beidseits Beginn mit Schmerzanfällen, Epiphora, Photophobie, Fremdkörpergefühl; im Kindes- und Jugendalter keine oder geringe Visusbeeinträchtigung Spaltlampe: zunächst feine subepitheliale Trübungen, Hornhautoberfläche glatt spiegelnd. Hornhautrand klar; zwischen 1. und 2. Lebensjahrzehnt wabenartige dichte Trübungen im Niveau der</p>	<p>bei Ausprägung der wabenartigen Trübungen deutliche Visusherabsetzung bis auf 0,1/0,2; ein- bis mehrfache Schmerzattacken pro Jahr bis zum 40. Lebensjahr, keine Ulzerationen</p>

			Bowman-Membran	
Granuläre (bröcklige) Hornhautdystrophie (Groenouw I, Bücklers I)	autosomal-dominant, Ablagerung eines hyalinen, Masson-positiven Materials	etwa 5. Lebensjahr (1. bis 10. LJ)	im Kindesalter kaum Beeinträchtigung des Sehvermögens; selten Erosionen mit Schmerzzuständen, Epiphora und Photophobie, Spaltlampe: beidseits abgegrenzte weißliche, im vorderen Stromadrittel gelegene Trübungen, Hornhaut zwischen den Trübungen und am Limbus klar, Epithel glatt glänzend, Sensibilität intakt	zunehmendes Konfluieren der Trübungen, Visusherabsetzung (0,1-0,3) meist erst im späteren Erwachsenenalter
Gittrige Hornhautdystrophie Typ I (Biber-Haab-Dimmer, Bücklers III), (Typ II = Meretaja-Syndrom mit systemischer Amyloidose, Typ III Hida)	autosomal-dominant, Amyloid-Ablagerungen	5.-15. Lebensjahr	im Kindesalter keine Beeinträchtigungen des Sehvermögens, aber häufig schmerzhafte rezidivierende Erosionen, Spaltlampe: beidseits graue gitterförmige Linien der vorderen und mittleren Stromaschichten vor allem in der Hornhautmitte, Epithel zunächst glatt. Typ III Hida: dickere	langsame Progredienz mit fleckförmiger Trübung des zwischen den Gitterlinien liegenden Gewebes; zunehmende Unebenheit und Glanzverlust der Hornhautoberfläche; erhebliche Visusbeeinträchtigung bis auf 1/50 (bis 40. Lebensjahr) möglich; schmerzhafte Erosionen mit

			Linien erst im Erwachsenenalter	Heilungsverzögerung; Hornhautsensibilität herabgesetzt
Makuläre (fleckförmige) Dystrophie (Groenouw II, Bücklers II)	autosomal-rezessiv, intra- und extrazelluläre Ablagerungen von sauren Mukopolysacchariden in Stroma, Descemet und Endothel	1.–20. Lebensjahr	beidseits Beginn mit zentral gelegenen, subepithelen weißen Fleckchen, die allmählich konfluieren. Diffuse Trübungen auch der dazwischenliegenden Hornhautschichten, Ausdehnung ins Stroma bis zur Descemet-Membran und zum Hornhautrand; allmähliche Herabsetzung der Sensibilität. Sekundäre Cornea guttata	relativ rasche Progredienz mit schmerzhaften rezidivierenden Erosionen und zunehmender Sehverschlechterung; häufig Berufsunfähigkeit im 4. Lebensjahrzent
Zentrale kristalline Hornhautdystrophie (Schnyder)	autosomal-dominant, Fettstoffwechselstörung; Einlagerung von Cholesterin und Neutralfetten	1.-5. Lebensjahr	evtl. schon zum Zeitpunkt der Geburt vorhandene oberflächliche Stromatrübung durch feine polychromatische nadel-förmige Kristalle in der Hornhautmitte, prominenter Arcus lipoides; praktisch keine oder nur geringfügige Herabsetzung der zentralen Seh-	langsame Progredienz, evtl. Entstehung von Xanthelasma; im späteren Erwachsenenalter evtl. Mitbeteiligung tieferer Hornhautschichten und Lido-dystrophie, dann auch Visusbeeinträchtigung; selten schmerzhafte rezidivierende Erosionen

			schärfe und der Hornhaut- sensibilität	
--	--	--	--	--

1.6 Allgemeine Therapie der Erosio corneae

Die einfache Erosio corneae heilt wegen der hervorragenden Regenerationsfähigkeit des Epithels meist auch ohne Therapie in wenigen Stunden bis Tagen ab. Die Therapie besteht allerdings klassischerweise in der Gabe von reepithelisierenden Augensalben und viskösen Tränenersatzmitteln, um die mechanische Reibung der Lider zu mindern und den Heilungsprozess zu beschleunigen. Ebenfalls unterstützt ein 24-stündiger Augendruckverband die Genesung, da eine relative Immobilisierung des Augelidsystems den Reepithelisierungsprozess nicht negativ beeinflusst. Bei der Therapie mit Tränenersatzmitteln wird häufig der Fehler gemacht, diese mit dem ersten schmerzfreien Zeitpunkt und damit zu frühzeitig abzusetzen. Denn die Schmerzfreiheit ist charakterisiert durch die erste instabile Epitheldefektdeckung migrierter Epithelien. Diese schließen zwar den Defekt, aber ohne ausreichende Ausbildung von Adhäsionskomplexen bleibt die Epithelschicht instabil und leicht vulnerabel. Bei ausgedehnter Erosio und Verdacht auf eine Sekundärinfektion empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von antibiotischen Salben. Sollte es sogar zu einem iritischen Begleitsymptom kommen, dann sollte die Pupille weit gestellt werden. Prognostisch heilt die einfache Erosio corneae ohne Narben, die das Sehvermögen beeinflussen würden, ab, da der epitheliale Substanzdefekt die Bowman-Membran ausspart.

1.7 Therapieformen der rezidivierenden Erosio corneae

Da in der Regel anfänglich eine einfache Erosio corneae nicht von einer rezidivierenden Form zu unterscheiden ist, wird folglich das Behandlungskonzept primär dasselbe sein. Also wird die Therapie mit reepithelisierenden Salben und Tränenersatzmitteln fortgeführt und um unterstützende Behandlungen ergänzt, je nachdem ob aktuell ein rezidivfreies Intervall oder ein akutes Bild der Erosio vorliegt. Die folgende Tabelle

zeigt einen historischen Überblick der therapeutischen Möglichkeiten und benennt soweit ermittelbar den Erstbeschreiber und das Jahr der Erstbeschreibung [SUNDMACHER und REINHARD].

Therapiekonzept	Erstbeschreibung	Jahr der Erstbeschreibung
Konservativ		
Applikation von Tränenersatzmittel	Reuss	1898
Applikation hypertotonischer Lösung	Schreiber	1914
Therapeutische Kontaktlinse	Dohlman	1973
Röntgen-Bestrahlung	Greeves	1930
subkonjunktivale Eigenblutinjektion	Verdaguer	1945
Chirurgisch		
Abrasio corneae	Bronner	1889
thermische Hornhautkauterisation	Nettleship	1898
chemische Hornhautkauterisation	Franke	1906
Keratektomie	Guerry	1950
Hornhautstichelung	McLean	1986
Nd:YAG Lasertherapie	Geggel	1990
Excimer Lasertherapie	Dausch	1990
Keratoplastik	Francois	1953

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Initial zur Therapie jeglicher Form der Erosio corneae werden (hoch-)visköse Augentropfen, -gels oder -salben eingesetzt. Diese werden oft mit einem monokularen oder binokularen Verband oder Druckverband kombiniert, um die subjektiven Beschwerden zu lindern und die mechanische Reibung durch die Augen- und Lidbewegung zu minimieren. Diese viskösen Tränenersatzmittel sollen auch nach längst verschlossenem Epitheldefekt weiter angewendet werden, da sie die Rezidivgefahr durch Reduktion der mechanischen Irritationen mindern, wodurch sich die epithelialen Adhäsionskomplexe schneller ausbilden können. Entscheidend ist auch die nächtliche Salbenapplikation meist mit hochviskösen Augengels oder Bepanthen®-Augensalbe, da

ein Grossteil der Rezidive durch das morgendliche Augenöffnen bedingt ist. Begründet ist diese Rezidivhäufigkeit beim morgendlichen Augenöffnen in der Akkumulation von nächtlicher Sauerstoffmangelversorgung, diskretem physiologischen Hornhautödem, reduziertem Tränenaustausch und „Verkleben“ der Lider mit dem instabilen und damit leicht vulnerablen Epithelverband. Die Auswahl des Tränensubstituts und die Häufigkeit der Applikation sollten sich nicht nur an Trockenheits- bzw. Fremdkörpergefühlen orientieren, sondern unter anderem auch an die individuellen Sehansprüche, da ein visköses oder gar ein nicht transparentes Tränenersatzmittel den Visus entscheidend reduzieren kann. Bei einer begleitenden sekundären Infektion kommen zudem noch antibiotische Augentropfen oder –salben zum Einsatz.

1.7.2 Abrasio mit Stiltupfer oder Hockeymesser

Bei ausgedehnter Devitalisation des Epithels und unscharf begrenzten, lockeren Wundrändern ist eine therapeutisch angewandte Abrasio indiziert. Nach Inspektion des fluoreszeinpositiven Defektareals an der Spaltlampe, wird die Hornhaut lokal tropfanästhesiert. Das Débridement des aufgelockerten Epithels erfolgt mit Hilfe eines einfachen Wattetupfers bzw. Stiltupfers getränkt in Kochsalzlösung, Milchsäure, Jodäther oder Jodtinktur. Etwas aggressiver ist die Abrasio mit dem Hockeymesser, wobei bei dieser Methode die Bowman-Membran „mitpoliert“ werden kann.

1.7.3 Vordere stromale Corneastichelung und Nd:YAG-Laser-Therapie

Bei der Hornhautstichelung werden gezielt mit einer gebogenen 25er-Kaliber-Nadel Mikropunktionen gesetzt, die transepithelial bis ins vordere Stromadrittel reichen sollen. Die Anzahl der Punktionen hängt von der Größe des ursprünglichen Erosionsdefekts ab und sollte unter dem Operationsmikroskop durchgeführt werden. Diese Stichelung hat umschriebene Mikrovernarbungen aufgrund der in die Hornhauttiefe verschleppten Epithelzellen zur Folge, die die mangelnde Ausbildung von Adhäsionkomplexen unterstützen soll. Mit dem Nd:YAG-Laser ($\lambda = 2,94\mu\text{m}$) lassen sich vergleichbare Effekte im epithelial-stromalen Übergang erzeugen, die aufgrund ihrer thermischen Natur Mikrovernarbungen ausbilden.

1.7.4 Therapeutische Kontaktlinse

Schon bald nach der ersten Einführung der hydrophilen Kontaktlinse 1961 durch WICHTERLE und des ersten beschriebenen therapeutischen Gebrauchs 1970 durch KAUFMANN und GASSET, hat der Einsatz von weichen Kontaktlinsen zum Schutz der Hornhaut und ihrer Adnexe im Therapiekonzept schnell einen festen Stellenwert bekommen. 1974 kam mit der Plano-T[®] dann die erste kommerziell erhältliche weiche Verbandslinse auf den Markt. Den Einsatzbereich der therapeutischen Anwendung hydrophiler Kontaktlinsen umfasst den Schutz der geschädigten Hornhaut und damit impliziert die Schmerzreduktion, Glättung diskreter und oberflächlicher Hornhautunregelmäßigkeiten, den Einsatz nach postoperativen Eingriffen, nach Verbrennungen und Verätzungen, bei Ulzerationen und nach rezidivierenden Erosiones. Auch als Medikamententransponder für Steroide, Antibiotika sowie hypo- und hypertone Lösungen findet die Verbandslinse Verwendung, jedoch ist die Medikamentenaufnahme und -abgabe deutlich vom verwendeten Linsenmaterial sowie vom eingesetzten Medikament abhängig [BÜRKI, BAERTSCHI, AHMED, DONNENFELD, PAGLEN, AQUAVELLA, KUCKELKORN, SIEGEL, DREIFUS, ANDREW, ROTH, BARON]. Zur Therapie der rezidivierenden Erosio corneae bietet sich die therapeutische Kontaktlinse geradezu an, da sie den Epitheldefekt vor mechanischer Lidinteraktion schützt und somit die Reepithelisierung fördert. Es ist wichtig hochsauerstoffdurchlässige Materialien mit einem DK/L-Wert von $100-175 \cdot 10^{-11} \text{ (cm}^2 \cdot \text{ml O}_2\text{) / (sec} \cdot \text{ml mmHg)}$ zu verwenden, die eine geringe Austrocknungstendenz bei geringem Wassergehalt (24-36%) besitzen (Silikon-Hydrogele), damit die Hornhautphysiologie möglichst unbeeinflusst bleibt. Engmaschige Kontrollen sind aber auch hier nötig, da es zu allerlei Komplikationen kommen kann, wie Evaporation, Verschmutzung, Sauerstoffmangel, mikrobielle Infektionen oder chemisch-toxische Kontaminationen. Werden zusätzlich zur Verbandslinse Tränenersatzmittel oder Medikamente appliziert, sollten konservierungsstofffreie Augentropfen und -salben zum Einsatz kommen. Des Weiteren sollten vor allem beim Einsatz von Steroiden und Antibiotika die medikamentösen Aufnahme- und Abgabeeigenschaften der Kontaktlinse berücksichtigt werden.

1.7.5 Phototherapeutische Keratektomie (PTK)

Bei der Therapie der rezidivierenden Erosio corneae mittels Photoablation kommt ein Argon-Fluorid-Excimerlaser mit einer Wellenlänge $\lambda = 193\text{nm}$ zum Einsatz. Der mit einer Pulslänge von 10 bis 50ns gepulste Laserstrahl überführt das Hornhautgewebe schon während des Impulses in den gasförmigen oder sogar in den Plasmazustand, so dass das verdampfte Gewebe entweicht. Die im Gewebe umgesetzte Lichtenergie wird zum einen zur Spaltung des cornealen Molekülverbandes benötigt, zum anderen in kinetische Energie (Wärmeenergie) umgewandelt. Dabei muss das Laserlicht eine gewisse Energiedichte (Fluence: $100 - 200 \text{ mJ/cm}^2$) und die Ablationsschwelle für Hornhautgewebe ($40 - 70 \text{ mJ/cm}^2$) überschreiten, um einerseits den Molekülverband aufzubrechen und andererseits das Gewebe zu vaporisieren. Die Wärmeleitung des Hornhautgewebes ist mit $5 \text{ } \mu\text{s}/\mu\text{m}$ relativ langsam, weshalb ein Großteil der entstandenen Wärmeenergie durch das über 500°C heiße Gas selber abtransportiert wird, noch ehe die Wärmeenergie entscheidend in angrenzende Gewebe abgeleitet werden kann. Turbulenzen des heißen Gases können aber zum Rückstrom der Wärmeenergie auf die Ablationsfläche führen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Schnittkanten einer Ablationszone zeigten, dass weniger als $1\mu\text{m}$ entfernt von der Schnittkante wieder normal strukturiertes Corneagewebe nachzuweisen ist.

Bei der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) photoabladiert man nun die durch rezidivierende Erosiones betroffenen Epithelschichten. Dabei lasert man entweder im rezidivfreien Intervall oder im Akutstadium. Im rezidivfreien Intervall, meist drei Wochen nach der letzten Erosio corneae, gibt es zwei Vorgehensweisen der phototherapeutischen Keratektomie. Entweder man lasert transepithelial durch das geschlossene Epithel (transepitheliale PTK oder t-PTK) oder man abradiert das nur locker geschlossene Oberflächenepithel mit einem Wattetupfer oder dem Hockeymesser, bevor die therapeutische Photoablation erfolgte (subepitheliale PTK). Die Ablationstiefe und der –durchmesser hängen entscheidend von der Diagnose und der zu behandelnden Schichttiefe ab. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass $15\mu\text{m}$ endgültige Pfeilhöhenänderung bei einer optischen Zone von 7mm nach der Munnerlyn-Formel etwa einer Brechkraftänderung von 1 dpt entspricht. Zur postoperativen

Nachbehandlung kommen je nach Operateur Schmerzmedikation, antibiotische und steroidale Augentropfen oder -salben, Augenverbände (monokulus vs. binokulus), therapeutische Kontaktlinsen und obligat Tränenersatzmittel zum Einsatz.

1.8 Grundlagen des Excimer-Lasers

Die Eigenschaften des Laserlichts ermöglichen einen umfangreichen Einsatz in der Medizin, so dass es in diagnostischen wie therapeutischen Instrumenten schon mehr als zwanzig Jahre eingesetzt wird. Die verschiedenen Wellenlängen werden von unterschiedlichen Geweben vielfältig absorbiert, so dass man beispielsweise Energie in bestimmte Gewebsschichten übertragen kann, ohne das dazwischenliegende zu schädigen. Die Wirkungsmechanismen basieren vorwiegend auf thermischen Prozessen, aber auch photochemische und nichtlineare Prozesse sind möglich. Photochemische Reaktionen kann man mit niedrigen Leistungsdichten und langer Einwirkungszeit erreichen, thermische mit höherer Leistung und kürzerer Zeit. Bei einer Energiedichte von 10 MW/cm^2 und einigen Nanosekunden Einwirkzeit werden nichtlineare Prozesse ausgelöst, die aber nicht therapeutisch genutzt werden. Die folgende Tabelle zeigt die Effekte auf Körpergewebe bei unterschiedlichen Temperaturen.

37 – 43°C	reversible Schädigung normalen Gewebes
43 – 60°C	Ablösung von Membranen, irreversible Änderung von Enzymen
60 – 100°C	Koagulation
100 – 300°C	Verdampfung von Wasser, Verkohlung
> 300°C	Pyrolyse, Gewebsverdampfung

In der Medizin kommen entsprechend der unterschiedlichen Anforderungen verschiedene Laser zum Einsatz. Die in der Ophthalmologie momentan gängigsten sind in der nachstehenden Tabelle kurz zusammengefasst.

Lasertyp	Wellenlänge, typische Leistung	Merkmale der Strahlung	Anwendung
Excimer: Argonfluorid (AF), Kryptonfluorid (KF)	193nm (AF), 488nm (KF); 10 mJ/Puls	UV-Spektrum: Ionisierung, wird von Wasser und Proteinen absorbiert	Photoablation und Schneiden in der Ophthalmologie, Kardiologie und Arthroskopie
Argonionen	488nm; cw: 20W	blaugrünes Licht- spektrum: wird von Hämoglobin und Melanin absorbiert	Photokoagulation, Anheften, Va- porisieren in der Ophthalmologie, Dermatologie, Chirurgie
Nd:YAG	1,06µm; cw: 60 – 100W, gepulst bis max. 1MW	IR-Spektrum: von Wasser und ver- schiedenen anderen Gewebe absorbiert	Photokoagulation, Verdampfen, Perforieren in der Ophthalmologie, Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie und Tumorbehandlung

1.9 Der Photoablationsprozess und die induzierten Nebeneffekte

1.9.1 Der Photoablationsprozess

Der Excimerlaser, der sowohl für die photorefraktive also auch für phototherapeutische Keratektomie eingesetzt wird, emittiert Laserlicht im ultravioletten Spektrum (193nm). Die langkettigen molekularen Gewebsbindungen absorbieren die gepulste und energiereiche ultraviolette Strahlung des Excimerlasers sehr effizient, so dass die C-C-Einfach- und Doppelbindungen direkt aufgebrochen werden [SRINIVASAN et al]. Diese Annahme basiert auf der Überlegung einer photochemischen Laser-Gewebe-Wechselwirkung, wobei die Photonenenergie die Dissoziationsenergie der Kohlenstoffbindungen übersteigt. Wahrscheinlich muss diese Vorstellung allerdings ergänzt werden, da KAHLE et al. bei Ablationsprodukten größere Molekülfragmente und Kohlenstoffringe nachweisen konnte, die auch für thermische Prozesse sprechen würden. Als gesichert gilt jedoch, dass die Proteine der Cornea als Chromophoren das Laserlicht absorbieren und die resultierende Energie an das Gewebewasser abgeben,

was zum Aufbrechen der Wasserstoffbrückenbindungen führt. Stroboskopische Aufnahmen von PULIAFITO et al. konnten zeigen, dass wenige Mikrosekunden nach dem Laserpuls die heiße Gaswolke mit dem vaporisierten Gewebe bereits die Oberfläche der Cornea verlassen hat. Dieser Effekt geschieht mit Überschallgeschwindigkeit, womit das Knallgeräusch während der Photoablation zu erklären ist.

1.9.2 Thermische Nebeneffekte

Wärmeleitung und unterschwellige Bestrahlung während der Photoablation können thermische Schädigung des Gewebes zur Folge haben. Obwohl bei überschwelligen Laserpulsen die thermischen Nebeneffekte des umgebenen Gewebes gering sind, was zum einen mit der geringen Eindringtiefe des Argonfluorid-Excimerlasers und der relativ langsamen cornealen Wärmeleitung zusammenhängt, zum anderen ist die schon erwähnte über 500°C heiße Gaswolke für den schnellen effektiven Wärmeabtransport verantwortlich zu machen. Dieser Abtransport geschieht, bevor die Wärme durch Wärmeleitung ins angrenzende Gewebe gravierende thermische Schäden erzeugen kann. Letztendlich steigt aber die corneale Temperaturerhöhung linear mit der Repetitionsrate wie BENDE et al. zeigen konnten. Des weiteren fanden sie, dass die Temperatur exponentiell mit dem Abstand zur Photoablationskante abnimmt. So zeigte sich unter klinischen Bedingungen ein maximaler Temperaturanstieg am Keratektomierand von nur etwa 5°C. Bei Scanning-Spot Excimerlasern mit einer Laserstrahlrepetitionsfrequenz bis 200 Hz muss man allerdings das Verteilungsmuster der Ablationsfrequenzen so wählen, dass die lokale Repetitionsfrequenz keines Ablationssegments 50 Hz übersteigt, denn sonst würden thermische Belastungen wieder relevant werden.

1.9.3 Mechanische Nebeneffekte

Mechanische Schäden, die durch Photoablationinduzierte Stresswellen entstehen, sind denkbar, wenn auch klinisch bisher nicht eindeutig belegbar. Die als Folge der Photoablation entstehenden Kraftvektoren auf der Hornhaut induzieren ihrerseits

Rückstosskräfte die zu Stresswellen führen. SRINIVASAN, KERMANI sowie SPOERL et al haben Stresswelleninduzierte Druckamplituden von bis zu 50 bar an der rückseitigen Hornhautkrümmung gemessen. Je nach Lasertyp variierten die Druckamplituden, so sind die Druckamplituden bei Scanning-Spot-Systemen kleiner als bei Ganzfeldsystemen. Die in das Augeninnere übertragenen Druckwellen erreichen etwa 7mm hinter der Hornhautoberfläche, also in den hinteren Linsenanteilen ihr Maximum mit bis zu 100 bar. Bisher sind allerdings noch keine Fälle einer Katarakt in Folge einer photorefraktiven Keratektomie bekannt, sehr wohl aber Schädigung des Hornhautendothels, das sich in Einzelfällen ödematös darstellt. Auch vereinzelt beschriebene retinale Druckwellenschädigungen, lassen sich bisher nicht einbahnfrei den Komplikationen des photorefraktiven Eingriffs zuordnen.

1.9.4 Aktinische Nebeneffekte

Aktinische Schäden (Strahlenschäden), vor allem von Strahlung im UV-Spektralbereich, mit Folge von Mutationen der DNS sind seit Jahren wissenschaftlich solide gesichert. Das UV-Spektrum teilt sich in ein UV-A-Bereich (380-315nm), UV-B-Bereich (315-280nm) und einen UV-C-Bereich (280-100nm) auf. Das DNS-Absorptionsspektrum zeigt relevante Banden unterhalb von 250nm, also in dem Bereich, in dem die Emissionswellenlänge des AF-Excimerlasers (193nm) liegt. SEILER et al. fanden experimentell tatsächlich Punktmutationen, während KOICHEVAR et al. keinerlei Mutationen fand. Dieser Widerspruch lässt sich klinische relevant aber wie folgt erklären. Bei einer Laserstrahleindringtiefe des AF-Excimerlasers von weniger als 1µm, ist die UV-Strahlung von der Zelle absorbiert, bevor er den Zellkern erreicht. Aber noch viel entscheidender ist die Tatsache, dass die Zelle, an der eine aktinische Schädigung aufgrund der Bestrahlung auftreten könnte, sowieso ablädiert wird. Die Punktmutationen, die SEILER et al. gefunden haben, versucht man nun mit einer Sekundärstrahlung zu erklären, des sogenannten Plasmaleuchtens, das durch Rekombinationsprozesse der angeregten Moleküle durch Umwandlung von Plasma in ein normales Gas entstehen. Dieses Plasmaleuchten mit Intensitätspeaks bei 200 und 250nm wurde bereits von LUBATSCHOWSKI und KERMANI 1992 beschrieben und nachgewiesen. MATCHETTE et al wiesen diesbezüglich aber nach, dass diese aktinischen

Schäden offenbar unterhalb des zelleigenen Reparatonsmechanismus liegen. Letztendlich ist der bisherige Zeitraum der refraktiven Excimer-Photoablation aber zu kurz, um Neoplasien des kornealen Gewebes in der Klinik erwarten und beobachten zu können.

2. Problemstellung und Zielsetzung

2.1 Problemstellung

Die Erosio corneae ist ein Krankheitsbild, das der Augenarzt täglich mehrfach diagnostiziert und behandelt. Durch die hohe Dichte an freien Nervenendigungen in der Hornhaut ist die Erosio corneae oft äußerst schmerzhaft. Meist findet man den typischen Symptomenkomplex aus starken Schmerzen, Fremdkörpergefühl und dem Abwehrtrias, bestehend aus Lidkrampf, Photophobie und Tränenfluss. Spaltlampenmikroskopisch zeigt sich pericorneal eine konjunktivale oder gemischte Gefäßinjektion. Die Hornhautoberfläche ist uneben, das Reflexbild verzerrt und zumindest an der Stelle des Substanzdefekts matt und glanzlos. Das Ausmaß des Epitheldefekts lässt sich mit Fluorescein deutlich grün anfärben. Bei zentralem Sitz der Erosio kann das Sehvermögen deutlich herabgesetzt sein. Trotz ausgeprägter Symptomatik heilt eine einfache Erosio corneae wegen der guten epithelialen Regenerationsfähigkeit schnell ab. Das Therapiekonzept beinhaltet die Applikation von viskösen Tränenersatzmitteln, damit der visköse Film die mechanische Lid-Hornhaut-Interaktion reduziert und die Reepithelisierung nicht negativ beeinflusst wird. Bei einer einfachen Erosio ist die Bowman-Membran intakt, die Substanzdefekte heilen damit ohne Narben, so dass der Visus in der Regel nicht beeinträchtigt ist.

Gewisse Erosiones, die sich im Anschluss eines Traumas, einer Hornhautdystrophie oder auch scheinbar spontan ohne erkennbare Ursache entwickeln, können mit einer Prävalenz zwischen 1-5% zu Rezidiven neigen. Häufig berichten die Patienten, dass sie morgens mit starken Augenschmerzen aufgewacht sind. Objektiv beginnt der Prozess mit einer umschriebenen bläschenförmigen noch gedeckten Epithelabhebung, die bei oft geringster mechanischer Belastung aufreißt. Histologisch stellt sich eine unzureichende Adhäsionskomplexebindung der epithelialen Basalzellen mit der Basalmembran (Bowman-Membran) und dem darunter liegenden Stroma dar. Trotz intensiver Therapie mit Tränenersatzmitteln (visköse Augensalben, Bepanthen-Augensalbe...) erreicht man dann häufig doch keine Rezidivfreiheit, bei unverändert hohem Leidensdruck der betroffenen Patienten.

2.2 Zielsetzung

Bei der rezidivierenden Erosio corneae steht neben der intensivierten Tränenersatzmitteltherapie noch andere adjuvante Therapien zur Verfügung. Die gängigsten adjuvanten Therapien sind die Abrasio corneae, Milchsäureätzung, Anpassung einer therapeutischen Kontaktlinse, Hornhautstichelung und die phototherapeutische Keratektomie (PTK). Die Reihenfolge und der Umfang der adjuvanten Therapiealternativen sind in keiner Behandlungsrichtlinie festgelegt, selbst wenn REINHARD und SUNDMACHER 2000 im „Der Ophthalmologe“ über die „therapeutische Leitlinie für die Praxis“ bei rezidivierender Erosio veröffentlicht haben, dass „Patienten ab dem zweiten Rezidiv Kandidaten für eine über die Abrasio corneae hinausgehende chirurgische Intervention“, also „Hornhautstichelung oder phototherapeutische Keratektomie“ sind. Unumstritten ist die Ersttherapie mit Tränenersatzmitteln und auch ihre intensivierte Fortführung bei rezidivierender Erosio corneae. Das weitere Vorgehen richtet sich dann nach persönlicher Erfahrung des behandelnden Augenarztes. Diese Arbeit soll die Möglichkeiten und den zu erwartenden Erfolg der phototherapeutischen Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae aufzeigen und eine Einordnung in die alternativen Therapiekonzepte geben. Des Weiteren soll die Abhängigkeit der Rezidivrate von der Ablationstiefe und von der jeweiligen Genese der rezidivierenden Erosio bei phototherapeutischer Keratektomie untersucht werden.

3. Material und Methode

3.1. Patientengut

Erfasst und ausgewertet wurden in dieser Arbeit vorerst alle für die Fragestellung ausreichend dokumentierten Patienten, die im Zeitraum 01.04.1994 bis 31.03.2002 wegen einer rezidivierenden Erosio corneae zur phototherapeutischen Keratektomie in die Augenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster eingewiesen wurden.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs wurden zwei Fragebögen erstellt, anhand denen zum einen die Patienten direkt befragt wurden und zum anderen die jeweils behandelnden und überweisenden Augenärzte Stellung nehmen sollten. Erst bei genügend übereinstimmenden Informationen des behandelnden Augenarztes und des Patienten, über den Verlauf der rezidivierenden Erosio corneae nach phototherapeutischer Keratektomie, wurde der Patient letztendlich ins Patientenkollektiv und somit in die Auswertung aufgenommen.

3.2. Patientenfragebogen

Die mittels phototherapeutischer Keratektomie behandelten Patienten wurden anhand des erstellten Patientenfragebogens telefonisch kontaktiert und befragt. Dabei wurde vor der Befragung der Grund des Anrufs genau erläutert und über den Antwortmodus informiert. Die Fragen wurden im Vorfeld so konzipiert, dass sie für einen nicht-medizinisch geschulten Patienten verständlich sind doch wurden die Fragen wenn nötig für das bessere Verständnis erklärt. Deshalb ist die Patientenbefragung telefonisch durchgeführt worden, um mögliche Missverständnisse und damit verbundene Falschantworten nahezu auszuschließen. Durch das Kontaktieren jedes einzelnen Patienten reduzierte sich das Kollektiv erstmals deutlich, da zum einen Patienten unbekannt verzogen bzw. verstorben waren oder zu einer Auskunft nicht bereit waren. Eine Kopie des Patientenfragebogens ist dem Anhang beigelegt.

3.3. Ärztefragebogen

Der Ärztefragen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil zielt auf die Einstellung des Augenarztes zum Therapiekonzept und zur Behandlungsoption der rezidivierenden Erosio corneae ab, sowie auf die persönliche Einschätzung und Erfahrung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Der zweite Teil des Fragebogens befasst sich mit dem Patienten, der vom Augenarzt zur phototherapeutischen Keratektomie überwiesen worden ist. Hierin sollte der Augenarzt Daten über die Rezidivrate, das Ausmaß des möglichen, neuerlichen Hornhautdefekts und die Therapie angeben. Eine Kopie des Ärztefragebogens ist dem Anhang beigelegt.

Das Patientenkollektiv verkleinerte sich an dieser Stelle abermals, da die Augenärzte zu einigen ihrer Patienten keine Angaben mehr machen konnten oder weder auf den ersten noch den zweiten Teil des Fragebogens geantwortet haben. Wichen die Angaben des Augenarztes über die Rezidivrate und das Rezidivausmaß von denen der Patienten ab, wurde der Patient aus dem Kollektiv gestrichen. Der erste Teil des Ärztefragebogens wurde hingegen weiter für die Auswertung herangezogen.

3.4. Der Excimerlaser

Bei allen Patienten, die unter den oben genannten Bedingungen in dieses Kollektiv aufgenommen werden konnten, wurde eine phototherapeutische Keratektomie mit dem Schwind Keratom F durchgeführt. Folgende spezifische Daten charakterisieren den Schwind Keratom F:

Arbeitslaser	ArF-Excimer-Laser
Wellenlänge	193 nm
Leistung (mittel, Strahlausgang)	3 W max.
Betriebsweise	gepulst
Pulsenergie (Strahlausgang)	100 mJ max.
Pulsfrequenz	30 Hz max.

Pulsdauer	23 ns
Puls-zu-Puls-Stabilität	+/- 5%
Leistungsdichte	$< 1,5 \times 10^5 \text{ W/m}^2$
Energiedichte	$< 5 \times 10^3 \text{ J/m}^2 = 500 \text{ mJ/cm}^2$
Strahldurchmesser (Ausgang)	ca. 60 mm
Behandlungsebene	ca. 280 mm unter Strahlausgang
Stahldurchmesser (Behandlungsebene)	8,0 mm max.
Öffnungswinkel nach Behandlungsebene	12°
Pilotlaser	HeNe-Laser
Wellenlänge	633 nm
Leistung	$< 100 \mu\text{W}$
Betriebsweise	kontinuierlich
Fixierlaser	Diodenlaser
Wellenlänge	670 nm
Leistung	$< 10 \mu\text{W}$
Betriebsweise	gepulst

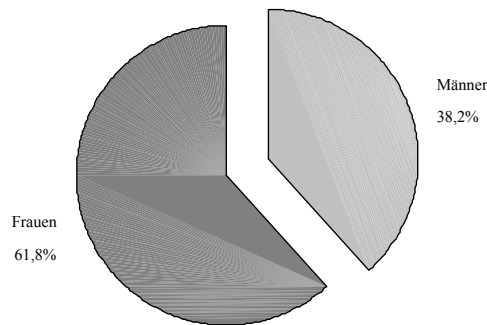
Alle Augen wurden trans- oder subepithelial im rezidivfreien Intervall gelasert. Nach der Photoablation wurde bei allen Patienten ein Monokulusverband angelegt und das Auge mit Ecolicin- oder Floxal-Augensalbe, Voltaren sowie Tränenersatzmittel nachbehandelt.

4. Ergebnisse

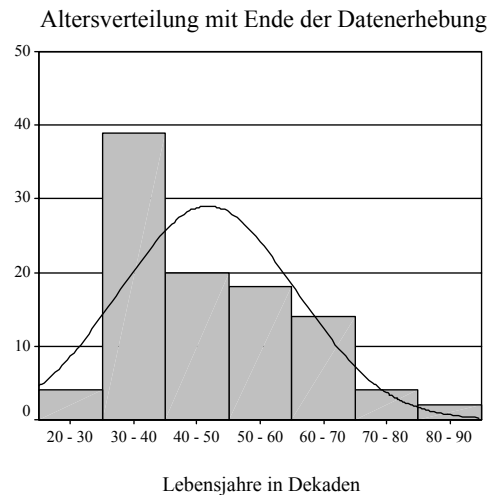
4.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum 01.04.1994 bis 31.03.2002 wurden in der Augenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wegen einer rezidivierenden Erosio Corneae zur phototherapeutischen Keratektomie (PTK) 112 Patienten eingewiesen. 76 Patienten erfüllen alle unter Material und Methoden beschriebenen Bedingungen. Die Geschlechterverteilung der PTK-Patienten beträgt 61,8% Frauen und 38,2% Männer.

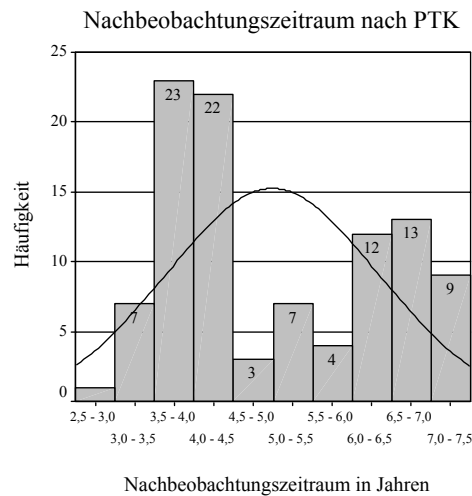
Geschlechterverteilung der PTK-Patienten



Das mittlere Alter mit Abschluss des Nachbeobachtungszeitraums beträgt 46,75 Jahre (Frauen: 49,47 Jahre und Männer: 42,44 Jahre). Die Altersverteilung des Patientenkollektivs, die Lebensjahre dabei in Dekaden aufgeteilt, zeigt das folgende Histogramm.

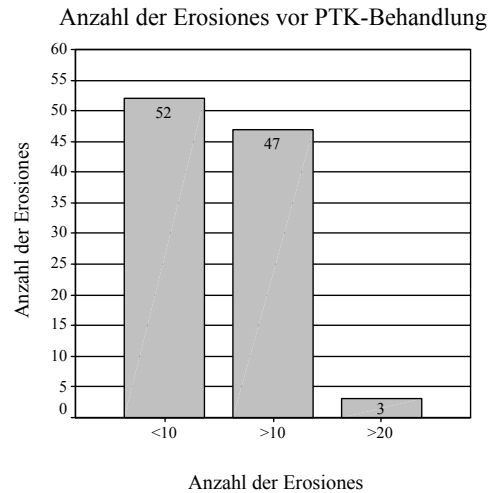


Die Zeitspanne von PTK-Behandlung bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums beträgt im Mittel 4,99 Jahre. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit liegt bei 2,97 Jahren, hingegen die längste bei 7,11 Jahren bei einer Standardabweichung von 1,32 Jahren.

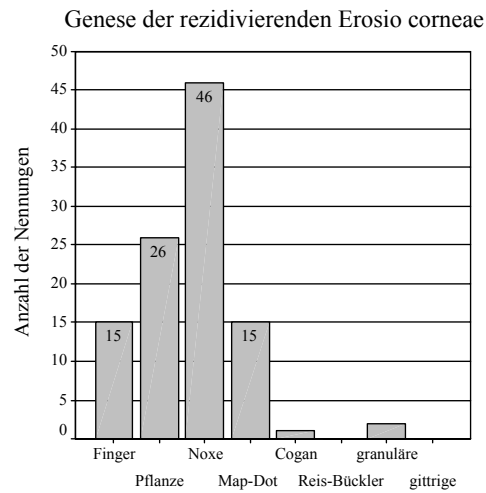


Alle Patienten haben bis zum Zeitpunkt der phototherapeutischen Keratektomie erheblich an den Rezidiven der Erosio corneae leiden müssen. Ausgewertet wurden daher die Anzahl schwerwiegender Erosiones, die den Patienten entscheidend im Alltagsleben beeinträchtigen. Dabei sollte das Ausmaß der Beeinträchtigung so ausgeprägt sein, dass der Patient seinem normalen Tagesablauf nicht mehr oder nur stark eingeschränkt nachgehen kann. Das Patientenkollektiv wurde diesbezüglich in drei Kategorien aufgeteilt. Kategorie 1 umfasst dabei alle Patienten mit bis zu 10

schwerwiegenden Rezidiven, Kategorie 2 enthält alle Patienten mit 10 bis 20 schwerwiegenden Rezidiven und Kategorie 3 sind demnach alle Patienten mit mehr als 20 Rezidiven.



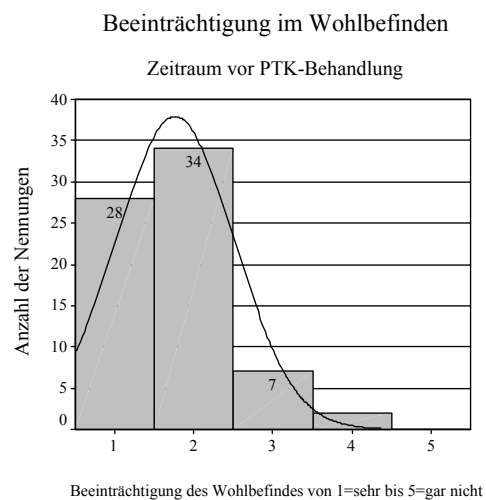
Großes Augenmerk wurde auf die exakte Recherche der Erosiogenese gelegt. Wie aus verschiedenster Literatur [z.B. SUNDMACHER und REINHARD] zu entnehmen ist, kann der Großteil der rezidivierenden Erosiones auf eine traumatische Genese zurückgeführt werden. Hier gilt es den Finger oder Fingernagel, den die Patienten ins Auge bekommen haben, genauso in den Vordergrund zu stellen, wie alle Sträucher und feinen Äste, die bei der Gartenarbeit ins Gesicht geschlagen sind. Unter dem Topic Noxen zusammengefasst sind alle Möglichkeiten von organischen und anorganischen Stoffen, die damit zur Rubrik traumatische Genese gehören. In der Rubrik Dystrophien sind dann die einzelnen Hornhautdystrophien aufgeführt, die eine rezidivierende Erosio corneae zur Folge haben können. Die beiden Rubriken traumatische und dystrophische Genese verlangen abschließend eine getrennte Rezidivbewertung. Es lassen sich 87 Patienten mit einer traumatischen Genese der rezidivierenden Erosio corneae zählen, denen vor allem 15 Patienten mit einer Map-Dot-Fingerprint Dystrophie gegenüberstehen.



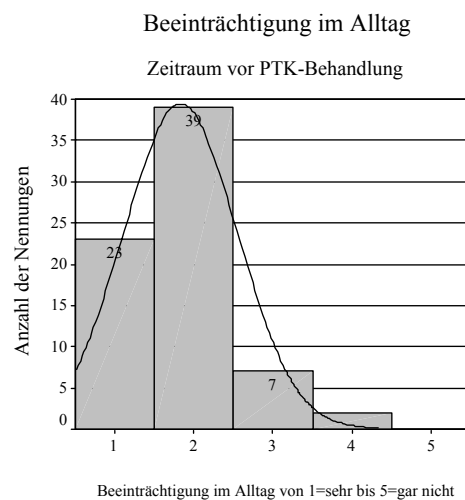
4.2. Ergebnisse der Patientenbefragung

Anhand des Fragebogens sind die Patienten um eine Einschätzung der Beeinträchtigung im Wohlbefinden und im Alltagsleben gebeten worden. Es wurde dabei der prä- und postoperative Zeitraum getrennt befragt. Zusätzlich galt es noch die eigene Angst vor einem neuerlichen Rezidiv zu bewerten.

86% der 72 Patienten (Mittelwert 2, Standardabweichung 0,75) äußerten, dass sie sehr beeinträchtigt oder beeinträchtigt in ihrem Wohlbefinden vor der PTK-Behandlung gewesen sind (Beeinträchtigung des Wohlbefindens von 1=sehr bis 5=gar nicht).

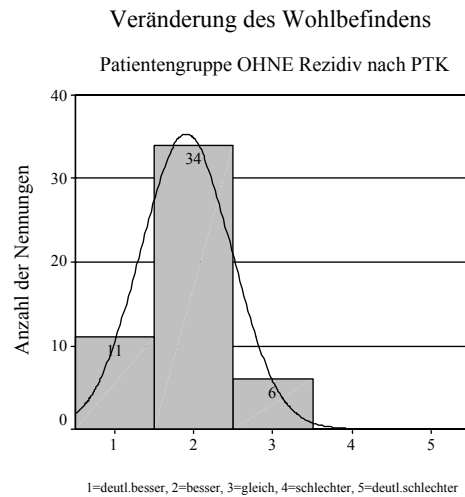


Genauso deutlich fällt die Bewertung der Beeinträchtigung im Alltag aus (Beeinträchtigung im Alltag von 1=sehr bis 5=gar nicht). Hier sind es ebenfalls 86%, die sich sehr beeinträchtigt oder beeinträchtigt im Alltag fühlen (Mittelwert 2, Standardabweichung 0,72).

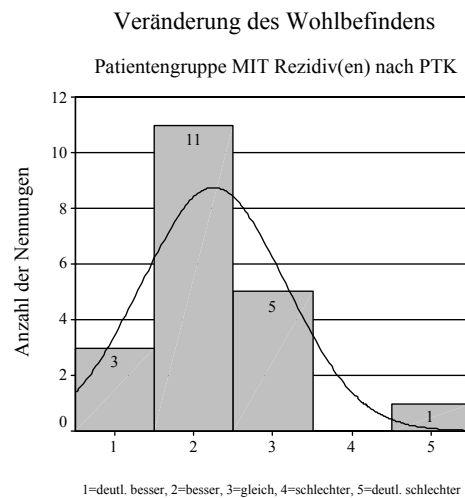


Für den postoperativen Zeitraum, also den Zustand nach phototherapeutischer Keratektomie, bedarf es einer Gruppeneinteilung in Patienten mit und ohne Rezidiv. Denn ein Rezidiv beeinflusst die Beurteilung des veränderten Wohlbefindens und der Sicherheit im Alltag entscheidend (Verbesserung: 1=deutlich besser, 2=besser, 3=gleich, 4=schlechter, 5=deutlich schlechter).

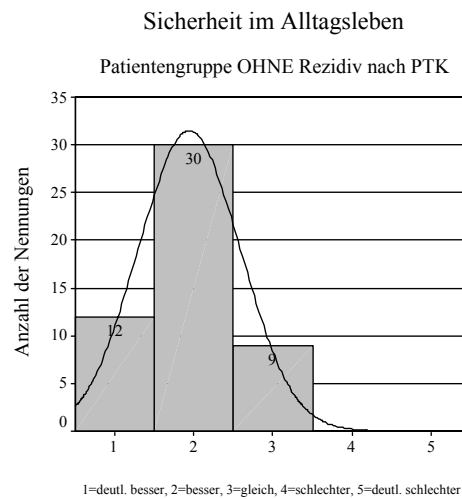
Bei der Patientengruppe ohne postoperatives Rezidiv, also denjenigen die im Nachbeobachtungszeitraum rezidivfrei geblieben sind, geben 88% eine Verbesserung oder eine deutliche Verbesserung ihres Wohlbefindens an (Mittelwert 2, Standardabweichung 0,57).



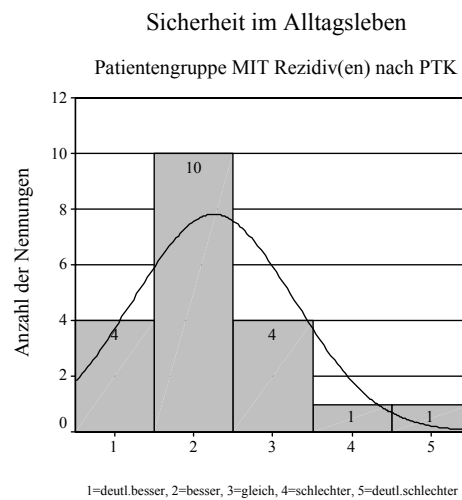
Bei der Patientengruppe mit einem oder mehreren postoperativen Rezidiven sind es immerhin noch erstaunliche 70% der Patienten die eine Verbesserung oder eine deutliche Verbesserung ihres Wohlbefindens angeben (Mittelwert 2, Standardabweichung 0,91).



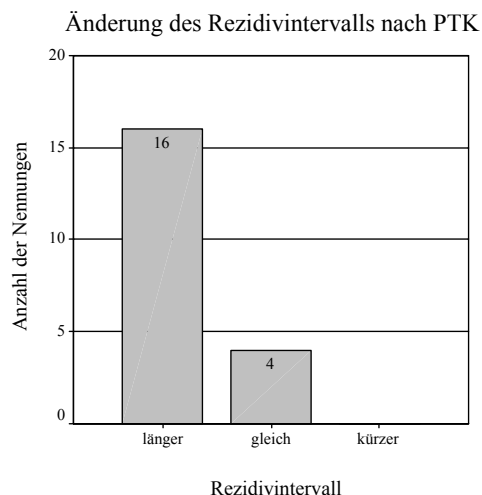
Vergleichbar verhält sich auch die Bewertung der Patientengruppen mit und ohne Rezidiv bei der Bewertung des Sicherheitsgewinns im Alltag nach phototherapeutischer Keratektomie. 82,4% der Patienten ohne Rezidiv geben eine Besserung oder eine deutliche Besserung des Sicherheitsgewinns im Alltag an (Mittelwert 2, Standardabweichung 0,65).



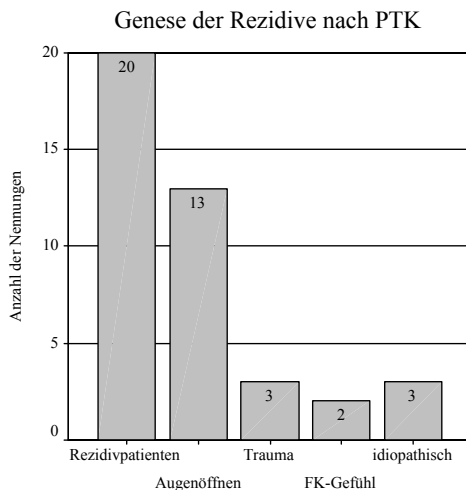
Einen erstaunlich hohen Wert für den Sicherheitszugewinn (deutlich besser oder besser) im Alltag von 70% lässt sich bei den Patienten mit Rezidiv nach PTK-Behandlung errechnen (Mittelwert 2, Standardabweichung 1,02).



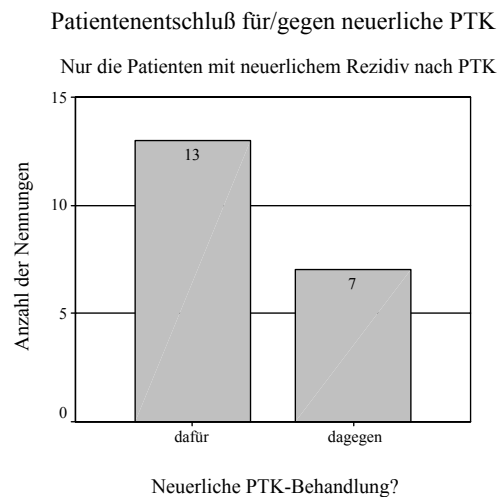
Diese doch nur geringen Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv bezüglich der Verbesserung des Wohlbefindens und des Sicherheitszugewinns im Alltag lassen sich anhand der beiden folgenden Graphiken verdeutlichen. Denn 16 der 20 Rezidivpatienten haben eine Verlängerung ihres bisherigen Rezidivintervalls angegeben. 4 waren der Meinung, dass das Rezidivintervall unverändert geblieben ist und keiner konnte eine Verkürzung des Erosionsintervalls mitteilen.



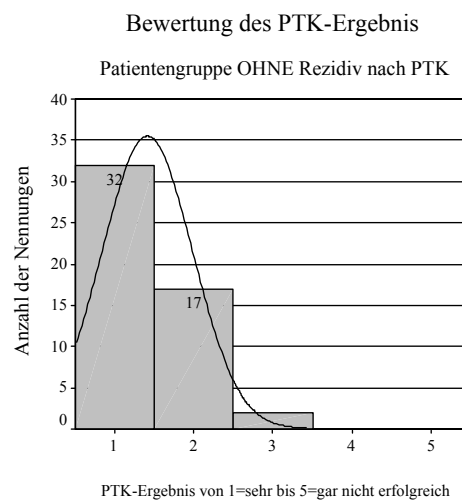
Betrachtet man die Genese der Rezidive nach PTK-Behandlung, so dürfen die 3 Fälle mit traumatischer Genese sicherlich nicht als Therapieversager gewertet werden. Die beiden Rubriken Rezidiv nach morgendlichem Augenöffnen und nach Fremdkörpergefühl spiegeln die übliche Rezidivgenese aller Therapiealternativen bei rezidivierender Erosio corneae wider.



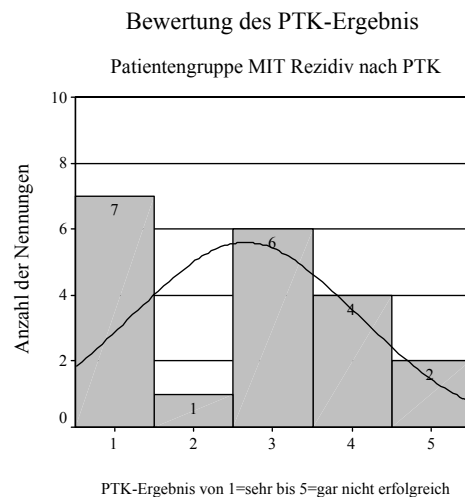
Die positive Einstellung zur phototherapeutischen Keratektomie zeigt sich auch darin, dass fast 2 von 3 Patienten mit neuerlichem Rezidiv nach erster PTK-Behandlung sich einer neuerlichen Photoablation unterziehen würden.



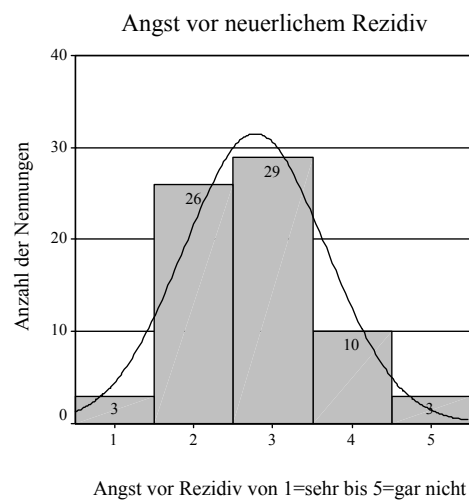
Schaut man auf die subjektiven Bewertungen des PTK-Ergebnisses (1=sehr bis 5=gar nicht erfolgreich) und splittet sie wieder in die Patientengruppen mit und ohne Rezidiv, dann verwundert nicht, dass 62,8% der rezidivfreien Patienten die Photoablation als sehr erfolgreich einstufen (Mittelwert 1, Standardabweichung 0,57).



Verständlicherweise reagieren die Patienten mit Rezidiv deutlich negativer. Dass doch noch 7 Patienten die phototherapeutische Keratektomie für sehr erfolgreich halten, begründet sich in der Tatsache, dass sich in der „sehr erfolgreich“-Kategorie entweder die Patienten mit einem deutlich verlängerten Rezidivintervall oder mit einem Rezidiv aufgrund eines neuerlichen Traumas verbergen, die unter anderen Umständen vielleicht rezidivfrei geblieben wären (Mittelwert 3, Standardabweichung 1,42).



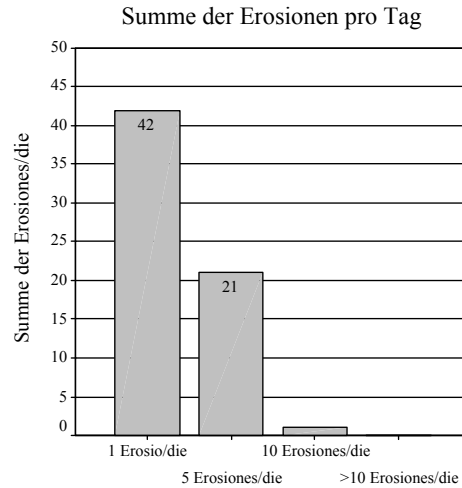
Die Angst vor einem neuerlichen Rezidiv bewerten sowohl die Patienten ohne und mit Rezidiv nach PTK-Behandlung gleich (Angst vor Rezidiv von 1=sehr bis 5=gar nicht). Immerhin haben 36,6% große Angst und 40,8% gleichwohl noch reelle Angst vor einem neuerlichen Rezidiv (Mittelwert 3, Standardabweichung 0,90).



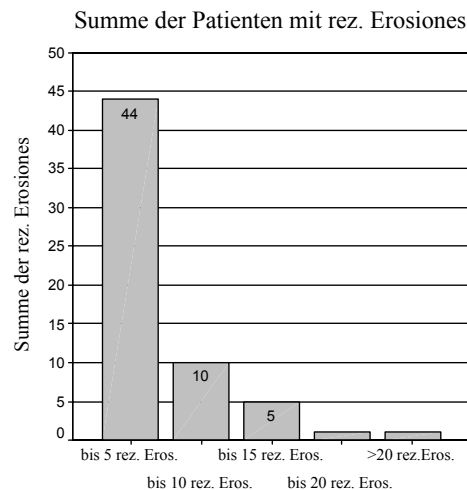
4.3. Ergebnisse der Augenärztebefragung

Besonders der niedergelassene Augenarzt behandelt täglich mehrere Patienten mit einer Erosio corneae. Wobei der absolute Großteil der Patienten glücklicherweise nach einer interindividuellen Heilungszeit des Epitheldefekts keine rezidivierende Erosio corneae

entwickelt. Von 64 Augenärzten haben 42 angegeben, dass sie täglich mindestens eine Erosio behandeln, weitere 21 therapieren täglich bis zu 5 Erosionen.



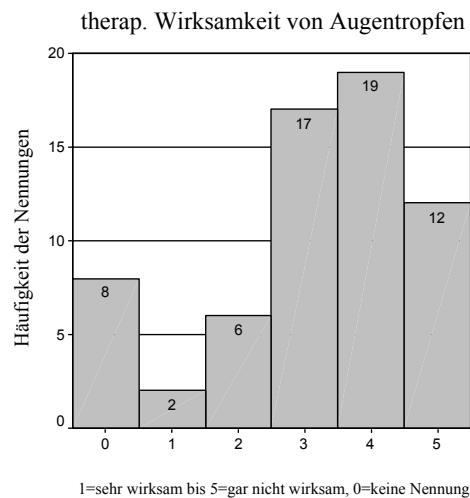
Auf die Frage wie viel Patienten sie mit einer rezidivierenden Erosio corneae momentan behandeln, antworteten 72,1 % Augenärzte, dass sie derzeit bis zu 5 Patienten therapieren.



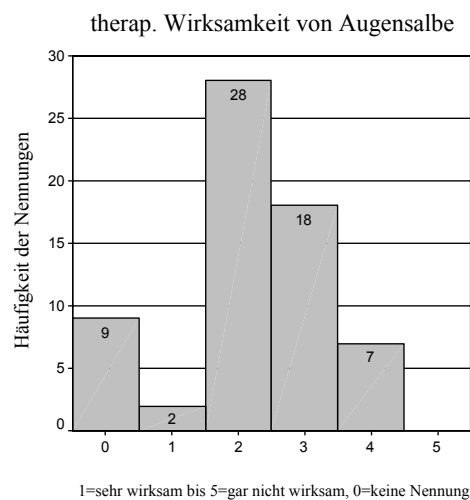
Die Beurteilung der Wirksamkeit der typischen Therapien bei rezidivierender Erosio corneae zeigen bei manchen Behandlungsmöglichkeiten sowohl große Übereinstimmung als auch bei anderen große Diskrepanzen. Die Wirksamkeitsbewertung des jeweiligen Therapieansatzes ist stark von der jeweiligen

eigenen Erfahrung und Reihenfolge der Therapieabfolge geprägt (Wirksamkeitsbewertung: 1=sehr wirksam bis 5=gar nicht wirksam, 0=keine Nennung).

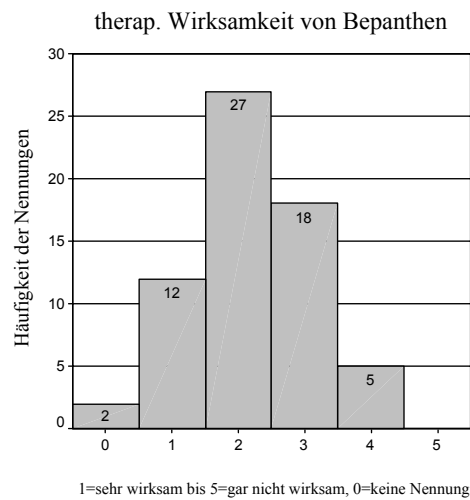
Für die therapeutische Wirksamkeit von Augentropfen lässt sich ein Mittelwert von 3,59 (Median 4) auf der Bewertungsskala von 1=sehr wirksam bis 5=gar nicht wirksam, 0=keine Nennung angeben, bei einer Standardabweichung von 1,06 und einer Fallzahl von 56.



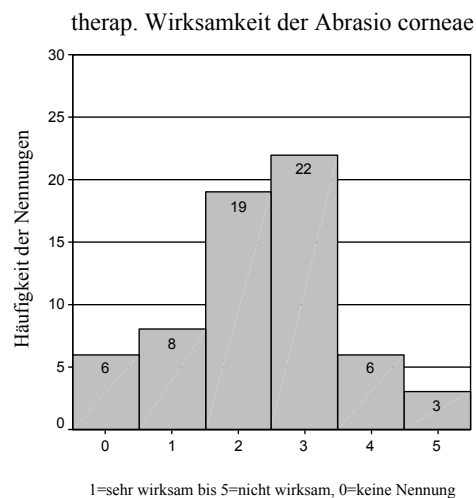
Die Wirksamkeit von Augensalbe wird von den Augenärzten gegenüber den Augentropfen als deutlich besser eingeschätzt (Mittelwert 2,55, Median 2 Standardabweichung 0,77, N=55).



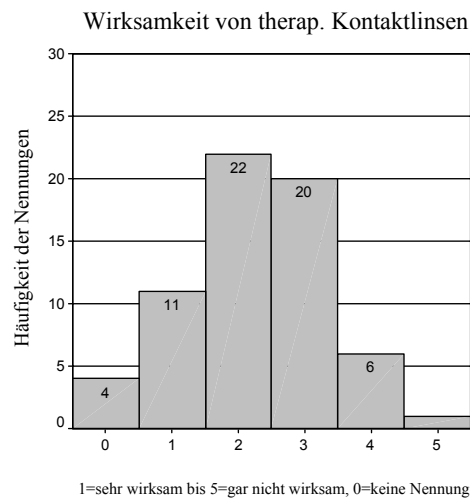
Der Mittelwert für die Beschreibung der Wirksamkeit von Bepanthen-Augensalbe fällt zwar gegenüber der Augensalbe mit 2,26 (Median 2) noch ein bisschen besser aus, doch ist eine leicht höhere Standardabweichung von 0,87 bei einer ebenfalls höheren Fallzahl von 62 zu registrieren.



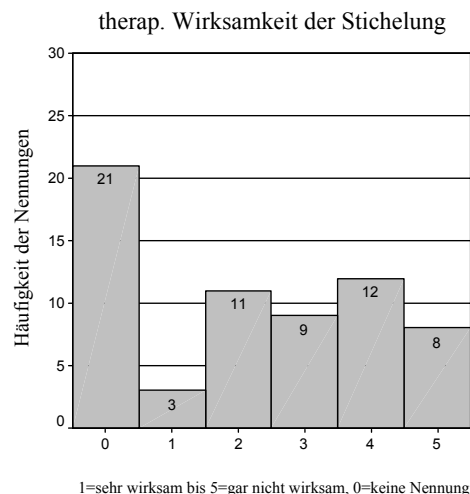
Neben der Augensalbentherapie gehört die Abrasio corneae schon aus historischer Sicht zu den Standardtherapiekonzepten der rezidivierenden Erosio corneae. Die Beurteilung der Wirksamkeit der Abrasio corneae fällt aber schlechter aus als für die Augensalben- oder Bepanthenaugensalben-Therapie. Die Wirksamkeit der Abrasio wird wie folgt beurteilt: Mittelwert 2,60, Median 3, Standardabweichung 1,03 und N=58.



60 der 64 befragten Augenärzte haben Ihre Meinung zur Wirksamkeit von therapeutischen Kontaktlinsen kundgegeben. Ein Mittelwert von 2,40, ein Median von 2 bei einer Standardabweichung von 0,96 zeigt deutlich, dass die therapeutische Kontaktlinse einen unumstrittenen festen Platz hat in der Therapiestrategie.

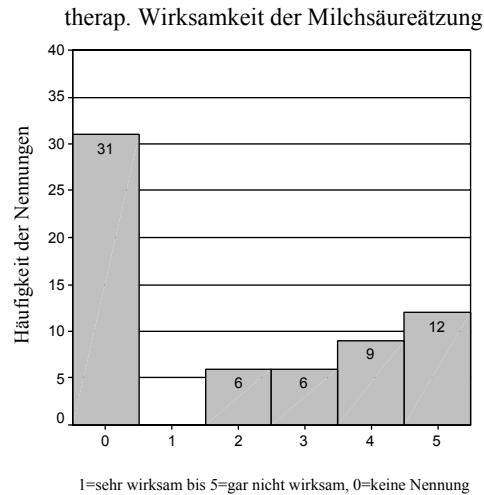


Die Stichelung als Therapiekonzept für rezidivierende Erosio corneae wollten nur 43 der 64 Augenärzte beurteilen. Die Meinung über die Wirksamkeit klafft weit auseinander. (Mittelwert 3,26, Median 3, Standardabweichung 1,24)

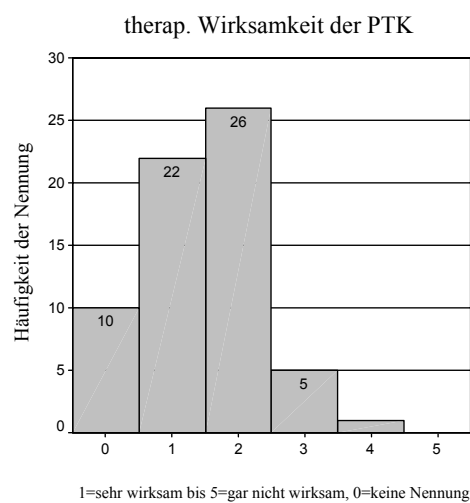


Noch mal deutlich weniger Augenärzte (N=33) beziehen die Milchsäureätzung als Therapieansatz für die rezidivierende Erosio corneae ein, zumal unter ihnen die

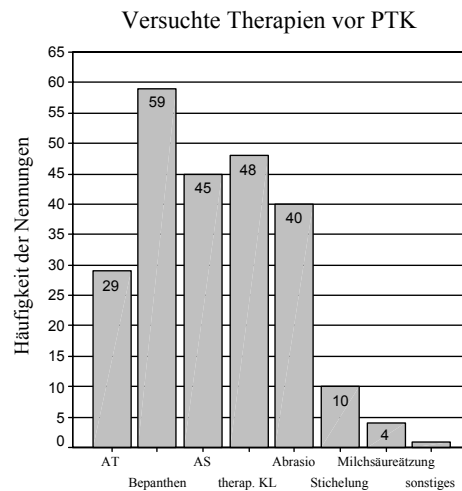
Meinung äußerst gespalten ist, wie die folgenden statistischen Daten zeigen: Mittelwert 3,82, Median 4, Standardabweichung 1,13.



Die beste Bewertung bezüglich der Wirksamkeit bekommt die phototherapeutische Keratektomie. Zu notieren ist sowohl der beste Mittelwert von 1,72 (Median 2) als auch die kleinste Standardabweichung von 0,71 (N=54). Angesichts der so positiven Beurteilung der PTK-Wirksamkeit, scheint wohl der erhöhte organisatorische Aufwand der Grund zu sein, warum die Photoablation im Therapiekonzept nicht einen wesentlich höheren Stellenwert besitzt.

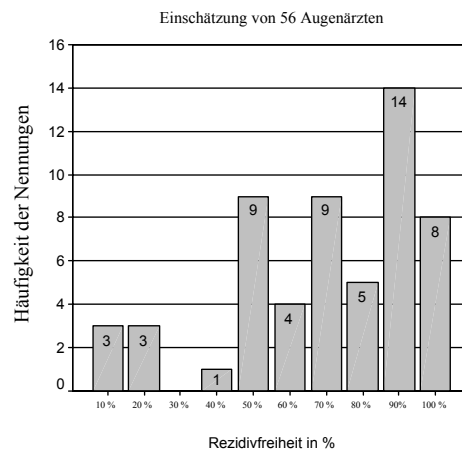


Wenn man sich nun anschaut, welche Therapiemöglichkeiten aus Sicht des niedergelassenen Augenarztes nun schon alles mehr oder weniger erfolglos versucht wurde, bevor das Therapiekonzept auf die phototherapeutische Keratektomie umschwenkt, wird deutlich, dass die PTK trotz ihres Ansehens immer noch nicht zum therapeutischen Standardkonzept gehört. Die 64 Augenärzte hatten die Möglichkeit ihr Therapieschema festzuhalten, ohne ein Ranking vorzunehmen.

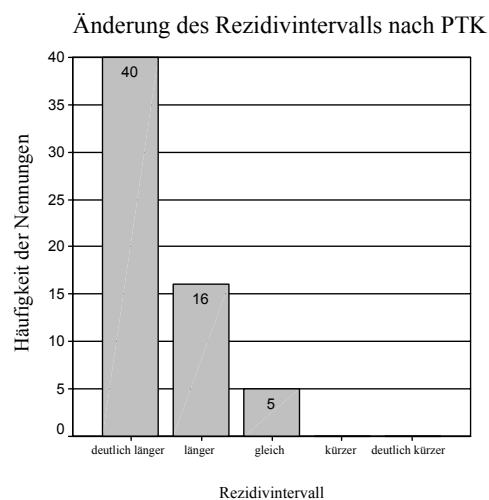


Der nächste Punkt beschäftigt sich mit der Frage, wie viele Patienten mit rezidivierenden Erosio corneae, die die niedergelassenen Augenärzte zur PTK-Behandlung überwiesen haben, nun rezidivfrei sind. Die Rezidivfreiheit der PTK-Patienten sollte in Zehnerprozentstufen angegeben werden. 56 Augenärzte gaben ihre Schätzung in Bezug auf ihr eigenes Patientenkontingent mit rezidivierender Erosio ab. Dabei glauben 28 der 56 Augenärzte (50%), dass die Rezidivfreiheit zwischen 70 und 90% liegt, was sich mit der Meinung vieler Autoren [SEITZ, SEKUNDO, GENÉE, u.a.] deckt.

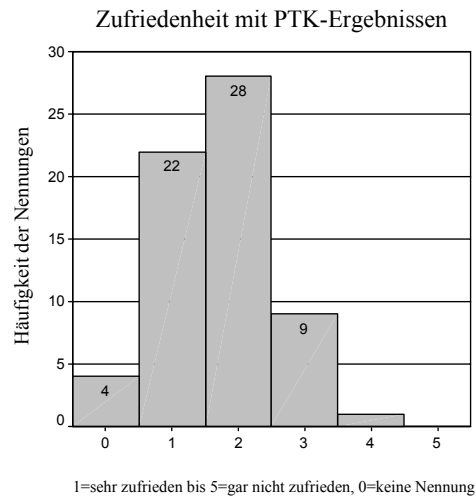
Rezidivfreiheit der PTK-behandelten Patienten



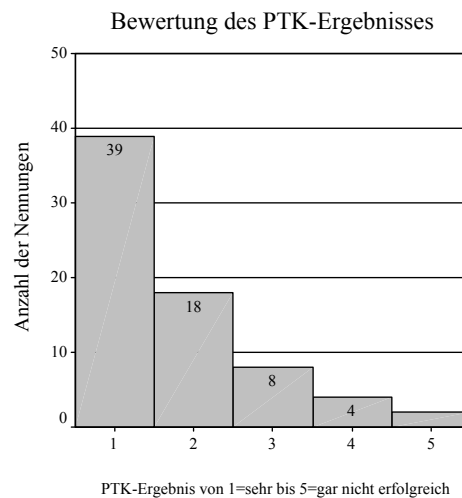
Sollte es nach phototherapeutischer Therapie zu Rezidiven kommen, so ist die Bewertung der Therapieeffektivität entscheidend von der Veränderung des Rezidivintervalls abhängig. 56 der 61 Augenärzte sind davon überzeugt, dass das Rezidivintervall verlängert oder sogar deutlich verlängert werden kann.



Auch die Ärztezufriedenheit mit den PTK-Ergebnissen der zugewiesenen Patienten lässt die Vermutung zu, dass bei der Erstellung eines Therapiekonzepts für die rezidivierende Erosio, die Photoablation viel zu spät mit einbezogen wird. 83,3% der Augenärzte zeigen sich zufrieden mit den PTK-Ergebnissen (1=sehr zufrieden bis 5=gar nicht zufrieden, 0=keine Nennung).



Die Patientenzufriedenheit mit dem PTK-Ergebnis ist ähnlich positiv. So sind 80,3% (entspricht 57 Patienten von 71 befragten) der Patienten zufrieden bis sehr zufrieden mit dem Ergebnis, wobei die folgende Graphik nicht zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv nach PTK unterscheidet.

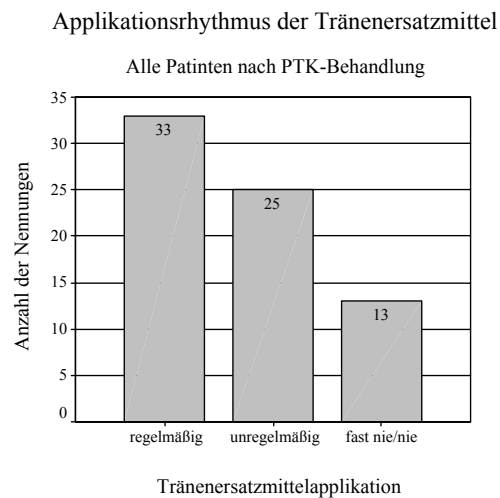


4.4. Einfluss der Patientencompliance auf die Rezidivrate

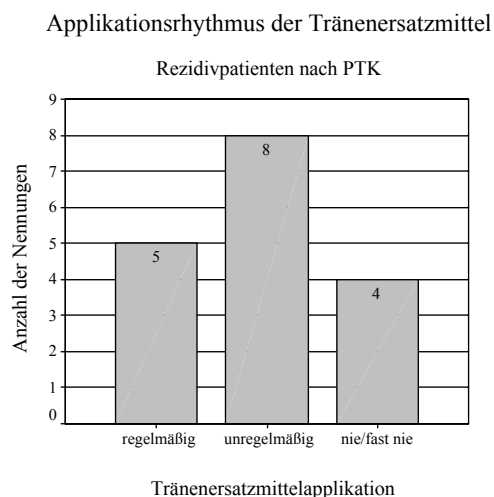
Die konsequente Tränenersatzmitteltherapie gilt unumstritten als absolute Notwendigkeit, um den Hornhautdefekt unter Reduktion der mechanischen Irritationen reepithelisieren zu lassen. Selbst nach erster Epitheldeckung der Erosio sollte die

Behandlung mit Augensalben fortgeführt werden, da die Ausbildung der Adhäsionskomplexe und damit die richtige Verankerung der Epithelzellen untereinander und mit dem oberen Stroma unter Umständen Monate dauern kann. Nach großflächiger Keratektomie oder (sub-)totaler Abrasio corneae dauert die Reepithelisierung mit Ausbildung der Adhäsionskomplexe nicht selten ein bis zwei Monate. Folglich ist der Therapieerfolg bei rezidivierender Erosio corneae entscheidend auch von der Konsequenz der intensivierten Hornhautpflege mit viskösen Tränenersatzmitteln abhängig. Deshalb sind die Patienten hinsichtlich ihres Applikationsrhythmus der Tränenersatzmittel befragt worden.

Betrachtet werden zuerst alle 71 Patienten nach PTK-Behandlung. 46,5% gaben an regelmäßig und wie verordnet Tränenersatzmittel appliziert zu haben. Immerhin haben 18,3% der befragten Patienten nie oder fast nie Tränenersatzmittel appliziert.



Wenn man sich nun den Applikationsrhythmus der Tränenersatzmittel der 17 Patienten nach PTK und mit neuerlichem Rezidiv anschaut (die 3 Patienten mit einer neuerlichen traumatischen Rezidivgenese nach PTK sind hier exkludiert), fällt auf, dass nur 29,4% der Rezidivpatienten regelmäßig Hornhautpflege betrieben haben.

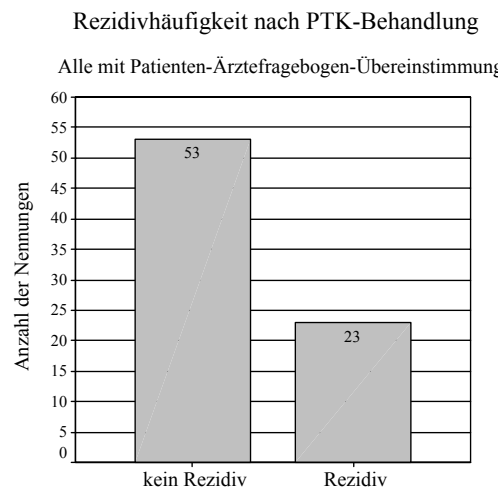


4.5. Betrachtung der Rezidivraten

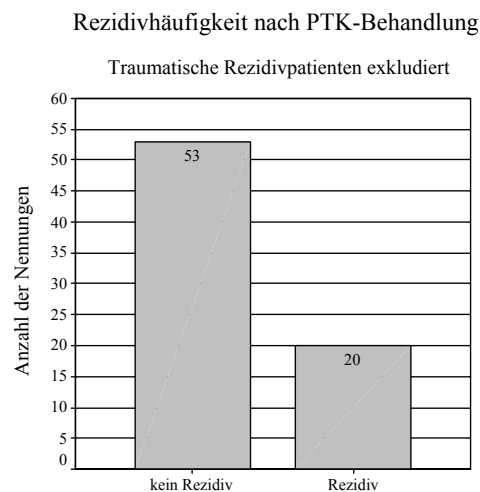
Wie bereits schon weiter oben erwähnt, haben 83% der Patienten eine rezidivierende Erosio corneae bedingt durch eine traumatische Genese. Eine dystrophische Genese ließ sich bei den anderen 17% der Patienten nachweisen, wobei die Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie-Gruppe die größte Fallzahl aufweist. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt im Mittel 4,99 Jahre. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit liegt bei 2,97 Jahren, hingegen die längste bei 7,11 Jahren bei einer Standardabweichung von 1,32 Jahren.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Nachbeobachtungszeitraum in Jahren	4,99	4,34	1,32	2,97	7,11

Wenn man nun das Augenmerk auf die Rezidivrate nach phototherapeutischer Keratektomie legt, muss gewährleistet sein, dass alle Patienten bei der Betrachtung ausgeschlossen werden, bei denen Abweichungen in den Antworten auf dem Patienten- und Ärztefragebogen zu registrieren sind. Somit reduziert sich die Patientenkollektiv auf 76 Patienten. Von diesen 76 Patienten haben 23 (30,3%) ein neuerliches Rezidiv nach Photoablation erlitten. Somit sind 69,7% rezidivfrei.

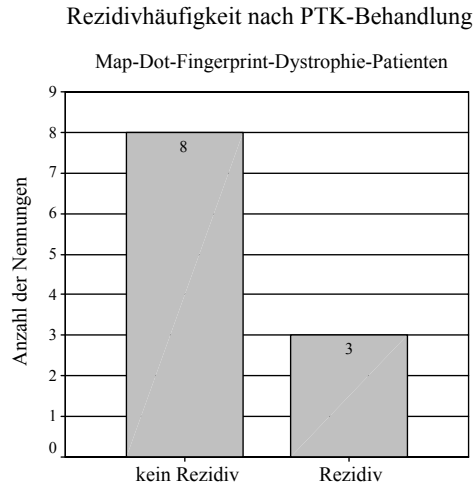


Bei der Betrachtung der Patientendaten fällt auf, dass drei der 23 Rezidivpatienten auf traumatischem Wege ein neuerliches Rezidiv nach PTK-Behandlung erleiden mussten. Da Rezidive traumatischer Genese nach PTK keine Aussage über den Therapieerfolg der Photoablation zulassen, werden diese drei Fälle aus der weiteren Beurteilung ausgeschlossen. Somit beträgt die Rezidivrate nun 27,4%. Folglich sind 72,6% rezidivfrei nach Photoablation.

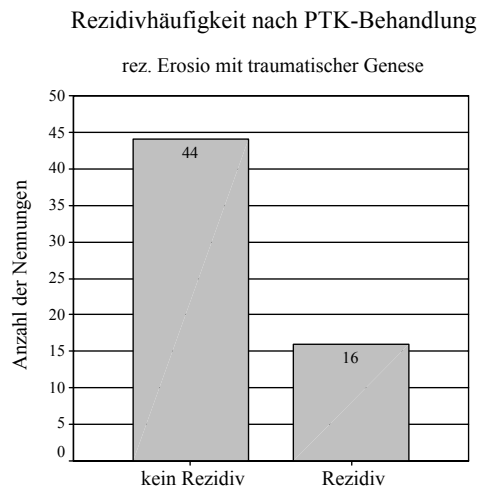


Interessant ist eine Einteilung der Patienten in rezidivierende Erosio corneae mit traumatischer Genese und dystrophischer Genese. Wobei bei der Patientengruppe mit dystrophischen Genese aufgrund der sonst zu kleinen Fallzahl nur die Patienten mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie begutachtet werden können. Die Rezidivfreiheit der

Patientengruppe mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie beträgt 72,7% und entspricht damit der der Gesamtgruppe.



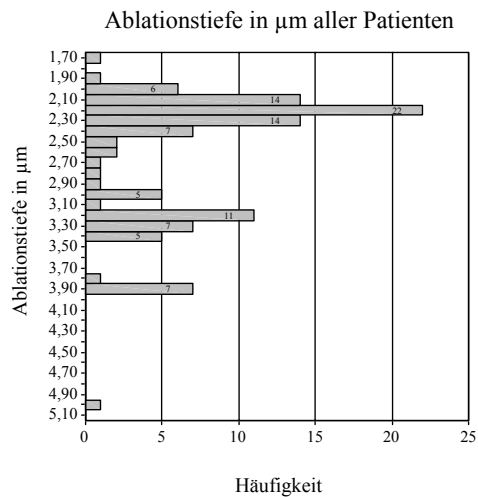
Die Patientengruppe mit rezidivierender Erosio corneae aufgrund einer traumatischen Genese ist erwartungsgemäß die größte Gruppe mit 60 Patienten. 73,3% der Patienten hatten kein neuerliches Rezidiv nach phototherapeutischer Keratektomie, also ebenfalls nahezu identisch mit der Gesamtgruppe.



4.6. Ergebnisübersicht zu den Laserablationsdaten

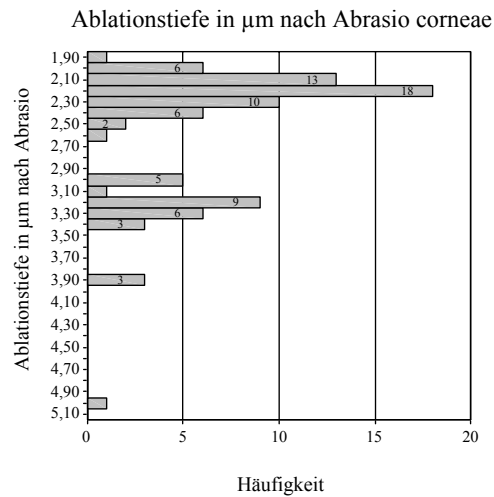
Alle Patienten, die zur phototherapeutischen Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae aufgenommen wurden, kamen im rezidivfreien Intervall. Ein Teil der Patienten wurden einer transepithelialen Photoablation unterzogen, bei dem anderen Patiententeil wurde intraoperativ vor der Photoablation eine mechanische Abrasio corneae meist mit Stiltupfer, also eine Deepithelisierung des lockeren Epithelschichtverbands, durchgeführt.

Das folgende Histogramm und die Tabelle zeigen die Häufigkeiten der gewählten Ablationstiefen und ihre statistische Auswertung aller 110 Patienten nach phototherapeutischer Keratektomie.



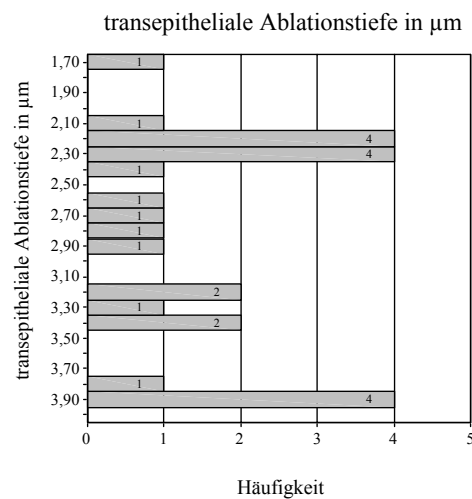
	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Ablationstiefen aller Patienten in μm	2,64	2,30	0,597	1,70	5,00

Betrachtet man ausschließlich die 85 Patienten, bei denen intraoperativ vor Photoablation eine Deepithelisierung durchgeführt wurde, dann zeigt sich die folgende Häufigkeitsverteilung.



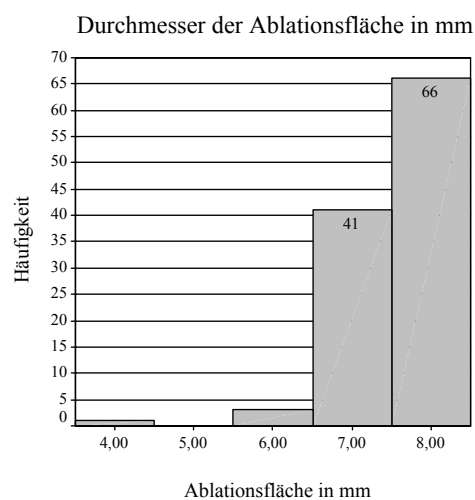
	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Ablationstiefen nach Abrasio corneae in μm	2,58	2,30	0,597	1,90	5,00

Die andere Gruppe besteht aus den 25 Patienten, bei denen eine transepitheliale phototherapeutischen Keratektomie durchgeführt wurde. Die folgende Graphik und Tabelle zeigen die statistischen Auswertungen.



	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
transepitheliale Ablationstiefen in μm	2,84	2,70	0,691	1,70	3,90

Neben der Ablationstiefe ist ebenso die Fläche der Photoablation entscheidend. Die Häufigkeitsverteilung zeigt einen relativ konstanten Ablationsdurchmesser, der zwischen 7,0 mm und 8,0 mm liegt.

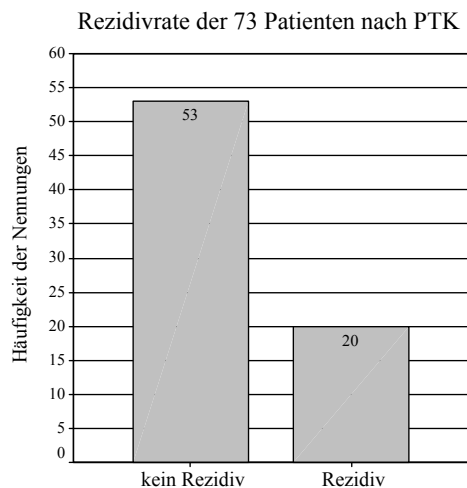


	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Ablationsfläche in mm	7,54	8,00	0,644	4,00	8,00

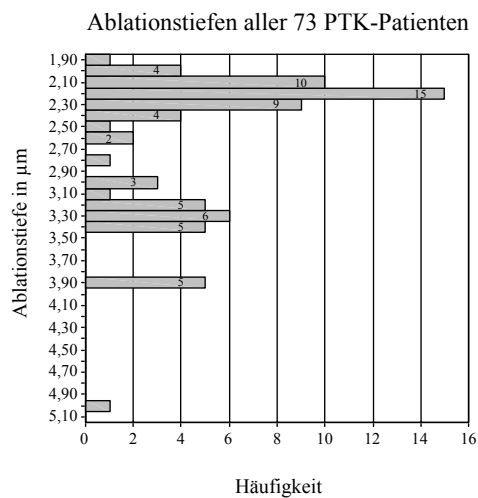
4.7. Statistische Betrachtung von Rezidivrate und Ablationstiefe

Wenn man nun die Patientendaten soweit reduziert, dass man nur die Laserdaten der Patienten herausnimmt, über die man gesicherte Angaben über ihre Rezidivrate hat (Eigenangabe und Augeärzteinformation sind stimmig), dann lassen sich folgende Zusammenhänge herausarbeiten.

An dieser Stelle soll übersichtlichkeitshalber noch mal das Rezidivverhalten aller 73 Patienten dargestellt werden, die im folgenden genauer betrachtet werden.



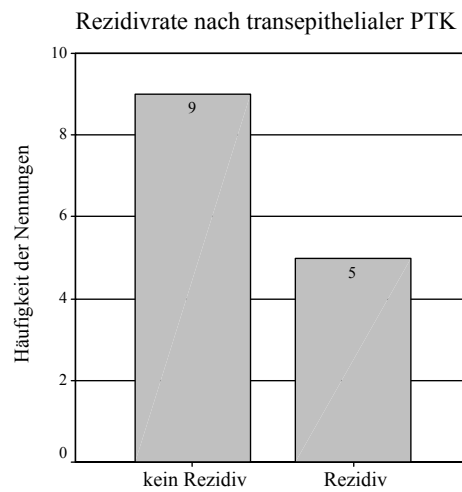
Wenn man nun die Ablationstiefen dieser 73 Patienten aufträgt, dann erhält man die nachstehende Verteilung. Dabei beträgt der Mittelwert der Ablationstiefe 2,66 μm , der Median 2,30 μm , bei einer Standardabweichung von 0,651 μm .



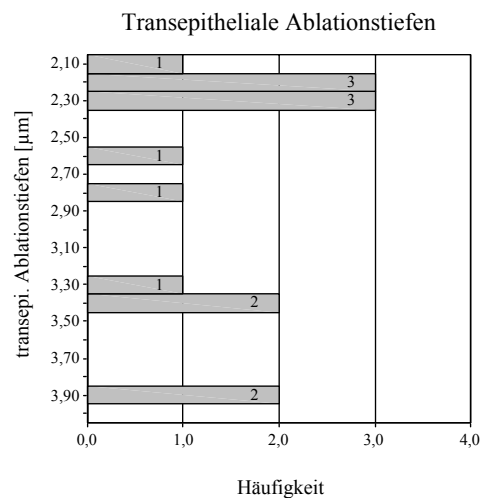
Aus dem t-Test geht eine statistische Signifikanz für den Sachverhalt Rezidivrate der 73 PTK-Patienten versus Ablationstiefen von 0,007 hervor.

t-Test	Fallzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Korrelation	Signifikanz
Rezidiv vs. Ablationstiefe	73	1,932	0,899	-0,311	0,007

Das Kollektiv der 73 Patienten lässt sich anhand der Behandlungsverfahren aufteilen in die Teilgruppe der PTK-Patienten mit intraoperativer Deepithelisierung und der Teilgruppe der Patienten, die sich einer transepithelialen Photoablation unterzogen haben. Die Gruppe der transepithelial behandelten Patienten ist mit 14 Patienten relativ klein, doch zeigt sich bei einer Rezidivrate von 1:2,8 eine deutliche Steigerung der Rezidivwahrscheinlichkeit. Die Rezidivfreiheit liegt mit 64,3% deutlich unter der der Gesamtgruppe mit 72,6%.



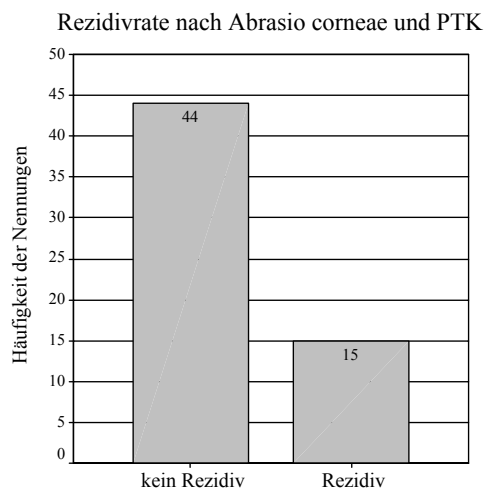
Das folgende Histogramm zeigt die transepithelialen Ablationstiefen. (Mittelwert 2,78 μm , Median 2,45 μm , Standardabweichung 0,665 μm)



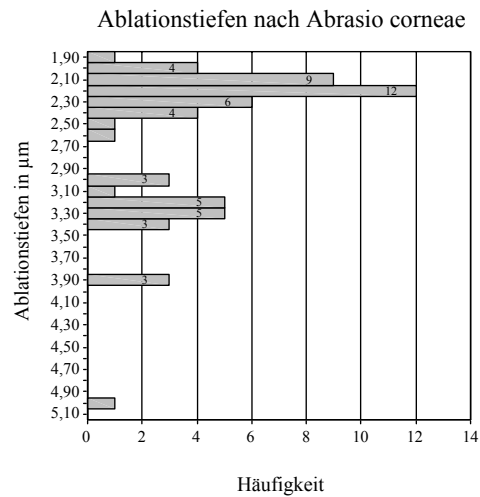
Der t-Test zeigt, dass keine statistische Signifikanz (0,290) zwischen der Rezidivrate und der Ablationstiefe bei transepithelialer PTK vorliegt.

t-Test	Fallzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Korrelation	Signifikanz
Rezidiv vs. transepithel. Ablationstiefe	14	2,136	0,944	-0,304	0,290

Als nächstes folgt die Teilgruppe der PTK-Patienten, die sich einer subepithelialen PTK unterzogen haben. Hierbei handelt es sich um 59 Patienten bei der die Rezidivfreiheit mit 74,6% um 2,0% besser als die der Gesamtgruppe liegt.



Das folgende Histogramm zeigt die Ablationstiefen nach intraoperativer Abrasio corneae. (Mittelwert 2,63 μm , Median 2,30 μm , Standardabweichung 0,650 μm)



Der t-Test zeigt für die Fragestellung Rezidivrate versus Ablationstiefe der PTK-Patienten mit intraoperativer Abrasio corneae eine statistische Signifikanz von 0,019.

t-Test	Fallzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Korrelation	Signifikanz
Rezidiv vs. subepithel. Ablationstiefe	59	1,884	0,889	-0,305	0,019

Die Ergebnisse werden im Anschluss kritisch diskutiert.

5. Diskussion

5.1. Die Auswahl des Patientenkollektivs

Ausgewählt wurden Patienten mit sicher diagnostizierter und schon lange erfolglos behandelter rezidivierender Erosio corneae, die zur phototherapeutischen Keratektomie in die Augenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster überwiesen wurden. Alle Patienten wurden im Zeitraum 01.04.1994 bis 31.03.2002 behandelt und nachbeobachtet. Dieses große Zeitfenster erlaubt einen langen Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 4,99 Jahren. Selbst der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum von 2,97 Jahren lässt eine sichere Aussage über das Rezidivverhalten zu, da nach WOLLENSACK und SEILER die epitheliale Wundheilung mit Ausbildung von Adhäsionskomplexen nicht länger als ein bis zwei Monate dauert. Selbst verlängerte epitheliale Wundheilung durch systemische Erkrankungen wie Kollagenosen und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sollten bei einer so langen Nachbeobachtungszeit nicht mehr ins Gewicht fallen.

Die Geschlechterverteilung mit 62% Frauen und 38% Männern zeigt genauso wie die breite Altersverteilung mit einem mittleren Alter von 46,75 Jahren wie unspezifisch das Patientengut mit rezidivierender Erosio corneae ist [SEITZ, NAUMANN, MAN SOO KIM, GIEBLER, DUNCKER]. 83% der Patienten haben eine rezidivierende Erosio corneae aufgrund eines mechanischen Traumas. Vor allem die große Untergruppe „Noxen“ in der Kategorie traumatische Genese beinhaltet einen gewaltigen Anteil an (Heim-) Arbeitsunfällen bei denen organische und anorganische Fremdkörper das initiale Ereignis für die Erosio corneae waren. Viele dieser Fälle hätten sicherlich durch Schutzbrillen vermieden werden können.

5.2. Diskussion der Ergebnisse der Patientenbefragung

Alle Patienten hatten bis zur Überweisung zur phototherapeutischen Keratektomie einen langen und ausgeprägten Leidensweg hinter sich, verdeutlicht durch die Anzahl der

schwerwiegenden Rezidive. Dabei wurde jedes Rezidiv als schwerwiegend gewertet, dessen Ausmaß den Patienten so stark beeinträchtigte, dass er seinem normalen Tagesablauf nicht mehr nachgehen konnte. 51% der Patienten hatten bis zu 10 schwerwiegende Rezidive; weitere 46% sogar bis zu 20 schwerwiegende Epitheldefekte. REINHARD und SUNDMACHER empfehlen, Patienten ab dem zweiten Rezidiv mit einer über die Abrasio corneae hinausgehenden chirurgischen Intervention in Form der PTK oder der Hornhautstichelung zu behandeln. Die Angabe, dass 86% der Patienten sich in ihrem Tagesablauf „sehr beeinträchtigt“ oder „beeinträchtigt“ fühlten und ebenso 86% der Patienten ihr Wohlbefinden „sehr beeinträchtigt“ oder „beeinträchtigt“ empfanden, verdeutlicht das Ausmaß der Erkrankungsfolgen.

Nach der PTK hängt die Beurteilung der Veränderung des Wohlbefindens oder des Alltagserlebens natürlich entscheidend von der Frage ab, ob es zu neuerlichen Rezidiven gekommen ist oder nicht. Trotzdem ist die Patientengruppe mit neuerlichem Rezidiv in 70 % der Meinung, dass die Photoablation positiven Einfluss auf das eigene Wohlbefinden und die eigene Alltagstauglichkeit gehabt hat. Vermutungen, dass die Patienten durch die telefonische Befragung eine geschönte subjektive Einschätzung ihres Befindens gegeben haben, können mit Blick auf die Rezidivintervalle nach PTK-Behandlung entkräftet werden. Denn sowohl die Rezidivpatienten als auch ihre behandelnden Augenärzte benennen ein in 80% verlängertes Rezidivintervall als deutlichen Erfolg der Therapie. 65% der Rezidivpatienten würden sich einer neuerlichen phototherapeutischen Keratektomie unterziehen. Diesem Wunsch sollte man durchaus nachkommen, denn SCHLOBMACHER, GIEBLER und DUNCKER sowie MAINI und LOUGHNAN zeigten nach Re-PTK in allen Fällen (3 von 3, 2 von 2 bzw. 8 von 8) eine Rezidivfreiheit von 100%, selbst wenn die Fallzahlen sicherlich für eine endgültige Aussage viel zu niedrig sind. Aber auch SEITZ, GENÉE und SEKUNDO fordern bei Post-PTK-Rezidiven eine kurzfristige Re-PTK. Unterschiedlicher Meinung sind sie nur darin, ob man in der Akutphase des Rezidivs oder im rezidivfreien Intervall photoabladiert sollte. Das Outcome der jeweiligen Patienten zeigt jedenfalls sowohl in der Rezidivrate als auch in der Symptommfreiheit keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man die Rezidivgenese der Patienten dieser Arbeit mit neuerlichem Epitheldefekt nach PTK, müssen 3 der 20 Patienten mit Rezidiv aufgrund einer Traumagenese ausgeschlossen werden, weil diese Patienten sicherlich keine Bewertung über den Therapieerfolg bzw. -misserfolg zulassen. Dreizehn weitere geben das morgendliche Augenöffnen nach dem Schlafen als Rezidivgrund an. Befragungen nach dem Applikationsrhythmus von Tränenersatzmitteln explizit in der Post-PTK-Rezidivgruppe, ergeben, dass 5 der 13 Patienten nur unregelmäßig Hornhautpflege betrieben haben und immerhin 4 Patienten die nach Photoablation keine Tränenersatzmittel appliziert haben. Die Notwendigkeit der regelmäßigen und engmaschigen intensivierten Tränenersatzmitteltherapie für den Erfolg der Behandlung von rezidivierenden Erosio corneae sowohl als Einstiegstherapie als auch nach Photoablation ist unumstritten [REINHARD, SUNDMACHER, SEITZ, BOROUCHOFF, BROWN, KAUFMANN, SALUS]. Somit darf die Überlegung angestellt werden, ob unter regelmäßiger Tränenersatzmittelapplikation die Ausbildung stabiler Adhäsionskomplexe zwischen Epithel und oberem Stroma ermöglicht würde. Selbst wenn es nicht zur Ausbildung eines stabilen Adhäsionskomplexes gekommen wäre, so wäre die Tränenersatzmittelapplikation zumindest die ideale Therapie zur Verhinderung oder zur Behandlung eines neuen Rezidivs.

Die Notwendigkeit der konsequenten und regelmäßigen Hornhautpflege mit viskösen Tränenersatzmitteln zeigt sich auch im Vergleich der Applikationsrhythmen der rezidivfreien Patienten versus Rezidivpatienten. Eine regelmäßige Hornhautpflege haben 46,5% der Patienten ohne Rezidiv aber nur 29,4% der Rezidivpatienten angegeben.

5.3. Erörterung der Ergebnisse der Augenärztebefragung

Im Patientenkontext des niedergelassenen Augenarztes hat der Erosio-corneae-Patient sicherlich seinen festen Platz, wenn auch das Krankheitsbild an sich in den meisten Fällen so harmlos, schnell und unproblematisch zu behandeln ist, dass der Erosio corneae eigentlich nicht erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden müsste. 66% der

Augenärzte behandeln täglich mindestens eine Erosio corneae und weitere 33% bis zu fünf pro Tag. Wenn man aber bedenkt, dass nach GIEBLER, DUNCKER und JACKSON die Prävalenz der rezidivierenden Erosio corneae nach mechanischen Traumata etwa 1% entspricht und bei epithelialer Basalmembrandystrophie sogar zwischen einem und 5% liegt [BROWN, LAIBSON, WARING], dann gilt es, der schnell kumulierenden Patientenzahl erhöhte Aufmerksamkeit entgegen zu bringen. Auf die Frage wie viele Patienten mit rezidivierender Erosio corneae jeder befragte Augenarzt aktuell therapiert, vermuteten 69% der Augenärzte, dass sie bis zu 5 Patienten behandeln, immerhin 16% betreuten bis zu 10 Rezidivpatienten und 8% sogar bis zu 15 Patienten. Resultat ist eine große Gruppe von Patienten, denen trotz vielfältiger Behandlungsmöglichkeiten nicht entscheidend genug geholfen werden kann.

Die relative Häufigkeit von Rezidiven nach Abrasio des abgehobenen Epithels, das bereits 1898 von BRONNER erstmals beschrieben wurde, liegt nach PAU bei etwa 20%, nach SEKUNDO (DOG-Vortrag 2003) bei 18-37%. Die Rezidivrate nach Hornhautstichelung wird von MCLEAN mit 14% (Nachbeobachtung 40 Monate), von RUBINFELD mit 4% (Nachbeobachtung 13 Monate), von TRITTEN mit 11% (Nachbeobachtung 18 Monate), von REINHARD mit 19% (Nachbeobachtung 12 Monate) und von SEKUNDO (DOG-Vortrag 2003) mit 14-40% angegeben.

Vergleichbare Ergebnisse, wenn auch mit deutlich größerer Schwankungsbreite, resultieren auch aus der in diesem Rahmen erhobenen Augenärztebefragung, als es um die Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Therapiestrategien bei rezidivierender Erosio ging. Unumstritten ist zwar nach Augenärztemeinung die Wirksamkeit von Augengels und -salben sowie von Bepanthen-Augensalbe, doch einige Behandlungsalternativen zeigten wachsende Unstimmigkeiten bezüglich ihrer Wirksamkeit. Die folgende Tabelle zeigt die Therapiekonzepte in absteigender Wirksamkeit nach Einschätzung der befragten Augenärzte (Wirksamkeitsbewertung: 1=sehr wirksam bis 5=gar nicht wirksam).

Therapie	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Fallzahl
PTK	1,72	2	0,71	54 von 64
Bepanthen	2,26	2	0,87	62 von 64
therapeutische Kontaktlinsen	2,40	2	0,96	60 von 64
Augensalbe	2,55	2	0,77	55 von 64
Abrasio corneae	2,60	3	1,03	58 von 64
Stichelung	3,26	3	1,24	43 von 64
Augentropfen	3,59	4	1,06	56 von 64
Milchsäureätzung	3,82	4	1,13	33 von 64

Auffällig ist das ausgeprägte Vertrauen in die Wirksamkeit der phototherapeutischen Keratektomie. Allerdings ist die Einschätzung der PTK-Wirksamkeit sicherlich subjektiv verfälscht, denn aufgrund des Fragebogenansprechens wurde deutlich, dass dieser sich mit der Bedeutung der Photoablation bei rezidivierender Erosio beschäftigt. Fragt man aber genauer nach und bittet um die prozentuale Einschätzung der Rezidivfreiheit nach Photoablation der überwiesenen Patienten, dann geben 50% der Augenärzte eine Rezidivfreiheit zwischen 70 und 90% an. Eine Rezidivfreiheit der Erosiopatients nach PTK zwischen 70 und 90% entspricht der einschlägigen Meinung der Experten [SEITZ, SEKUNDO, GENÉE, AMANO, GIESSLER, KIM, O'BRART, ORNDAHL u.a.], auch wenn das Studiendesign häufig stark variiert. Während die Hälfte der befragten Augenärzte von einer Rezidivfreiheit zwischen 70-90% überzeugt ist, so sind sich 91,8% sicher, dass das Rezidivintervall deutlich verlängert (65,5%) oder zumindest verlängert (26,3%) wird.

Zusammenfassend ist der überwiegende Teil der Augenärzte von der phototherapeutischen Keratektomie als Erfolg versprechende Behandlungsalternative überzeugt. Selbst wenn häufig erst alle anderen Therapiemöglichkeiten bis auf Stichelung und Milchsäureätzung ausgeschöpft worden sind, bevor die Patienten mit rezidivierender Erosio corneae zur Photoablation überwiesen werden.

5.4. Diskussion der Rezidivraten des behandelten Patientenkollektivs

Es gibt interindividuell sehr unterschiedliche Ansprüche an ein Behandlungskonzept, jedoch steht für alle Betroffenen die Rezidivfreiheit als entscheidendes Kriterium für die Bewertung des Erfolgs an erster Stelle. Die Rezidivraten der Patienten mit rezidivierender Erosio corneae variieren je nach Studiendesign und je nach Art und Größe des Patientenkollektivs zwischen 70-90%.

Die folgende Tabelle zeigt eine kurze Zusammenstellung unterschiedlicher Studien, die die Rezidivrate von rezidivierenden Erosio corneae nach phototherapeutischer Keratektomie behandeln.

Autor	Patientenkollektiv	Nachbeobachtungszeit	Rezidivfreiheit	Ablationstiefe
Müller C, Sekundo W	22 Augen	30,8 Monate	100%	10-12µm, subepithelial + 3-4µm polishing
Genée D, Quentin C-D	115 Augen	48 Monate	85,5%	150-2200 Effekte, subepithelial
Mutsch A, Waller W.	25 Augen	14,1 Monate	92%	12,5µm, transepithelial
Schloßmacher B, Pötsch G	21 Augen	27 Monate	76,2%	6-16µm, transepithelial
Horckova M, Hruba H	89 Augen	29 Monate	"low percentage"	24µm
Bourges JL, Dighiero P	36 Augen	19 Monate	94,7%	?
Rashad KM, Hussein HA	43 Augen	23,3 Monate	72,1%	6µm, subepithelial
Orndahl MJ, Fagerholm PP	10 Augen	30 Monate	90%	?
Morad Y, Haviv D	23 Augen	38,4 Monate	83%	?

Autor	Patientenkollektiv	Nachbeobachtungszeit	Rezidivfreiheit	Ablationstiefe
Dausch D, Landesz M	74 Augen	6 Monate bis 4 Jahre	74,4%	?
Lohmann CP, Sachs H	32 Augen	?	93,7%	25 Pulse, subepithelial
O'Brart DP, Muir MG	17 Augen	12 Monate	76,5%	5-7µm, subepithelial
Gießler S, Duncker GIW	45 Augen	3-22 Monate	91,1%	10-30µm, transepithelial
Seitz B, Naumann GOH	116 Augen	5,6 Jahre	93,5% nach erstem Jahr	im Mittel 10µm, subepithelial
			86,4% nach 5 Jahren	
Ho et al. (zitiert von Rapuano CJ)	35 Augen	3 Monate	97%	6µm, subepithelial
		12 Monate	69%	
Cavanaugh et al (zitiert von Rapuano CJ)	36 Augen	12 Monate	86,1%	?

Traumatisch bedingte rezidivierende Erosio corneae haben ganz andere Voraussetzungen nach jeglicher Behandlung - auch nach PTK - rezidivfrei zu werden als rezidivierende Erosiones aufgrund einer Hornhautdystrophie. Viele Studien schlüsseln zwar die Genese der wiederkehrenden Hornhautdefekte auf, berücksichtigen diese Aufteilung dann aber nicht mehr in ihrer Angabe der Rezidivrate. Dahingegen gibt es auch einige wenige Studien mit homogenem Patientengut, also Studien die sich beispielsweise ausschließlich mit der Rezidivrate nach Photoablation bei Hornhautdystrophie beschäftigt. So gibt BOURGES et al. eine Rezidivfreiheit von 94,7% bei 38 Augen mit mikrozystischer Cogan-Dystrophie an und ORNDAHL et al. eine Rezidivfreiheit von 90% bei 10 Augen mit Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie.

Auf eine Gliederung der Patienten in Genesegruppen der rezidivierenden Erosio corneae wurde in der vorliegenden Arbeit geachtet. Die Nachbeobachtungszeit wurde ausreichend lang gewählt, um sicherzustellen, dass die als rezidivfrei gewerteten Patienten nachweislich eine stabile epitheliale Defektdeckung haben ausbilden können. Zur Beurteilung der Veränderung des Rezidivintervalls nach PTK-Behandlung bedurfte es ebenfalls ausreichender Nachbeobachtungszeit, um eine valide Aussage zu erhalten. Durch einen Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 4,99 Jahren (Minimum 2,97 Jahre, Maximum 7,11 Jahre) hat sich ein großes Patientenkollektiv von 112 Patienten ergeben, wovon letztendlich 76 Patienten für die Auswertung der Rezidivraten ausgewählt werden konnten, da identische Rezidivangaben vom Patienten selbst und dessen behandelndem Augenarzt vorlagen.

Die Rezidivfreiheit des Patientenkollektivs beträgt 69,7%. Somit erlitten 23 von 76 Patienten mindestens ein neuerliches Rezidiv. Bei genauerer Betrachtung der Rezidivpatienten gaben drei Patienten ein Post-PTK-Rezidiv aufgrund eines neuerlichen Traumas an. Da ein Ereignis wie ein neuerliches Trauma die Bewertung der Erfolgsrate durch die PTK-Behandlung nicht zulässt, wurden diese drei Patienten bei der weiteren Beurteilung und Diskussion ausgeschlossen. Somit lässt sich die Rezidivfreiheit auf 72,6% beziffern.

Bei diesen 72,6% rezidivfreien Patienten wurde noch nicht die Genese der rezidivierenden Erosio corneae unterschieden. Unterteilt in die Gruppe der traumatischen Genese und in die Formen der Hornhautdystrophien zeigt sich, dass die Gruppe der traumatisch bedingten rezidivierenden Erosio corneae mit 60 Patienten die größte ist. 11 Patienten mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie bilden die zweitgrößte Gruppe. Die zwei Patienten mit granulärer Hornhautdystrophie und ein einziger Patient mit Cogan'scher Hornhautdystrophie sind in der Anzahl zu gering um sie als Einzelgruppen zu diskutieren.

Eine Rezidivfreiheit der photoabladierten Patienten mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie von 72,7% liegt unter dem Ergebnis von 90%, das ORNDAHL et al. (30 Augen mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie und davon 10 Augen mit rezidivierender

Erosio corneae) für diese Patientengruppe beschrieben haben. Diese Diskrepanz könnte in der flacher gewählten Ablationstiefe begründet sein und wird im nächsten Kapitel kritisch diskutiert.

Die Gruppe der rezidivierenden Erosiopatienten mit traumatischer Genese zeigt eine Rezidivfreiheit von 73,3%. Unter Berücksichtigung der langen Nachbeobachtungszeit und der Größe des Patientenguts liegt diese Rezidivrate in dem zu erwartenden Bereich. Auch hier gilt es unter der Berücksichtigung der beiden PTK-Verfahren später nochmals eine Aufteilung in trans- und subepitheliale Photoablation vorzunehmen.

5.5. Diskussion des Zusammenhangs von Ablationstiefe und Rezidivrate

Die meisten veröffentlichten Studien beschreiben eine Rezidivfreiheit der Patienten mit rezidivierender Erosio corneae nach phototherapeutischer Keratektomie zwischen 70 und 90%. REINHARD und SUNDMACHER beziffern die Erfolgsrate der PTK bei traumatischer rezidivierender Erosio corneae mit 75% als zu erwartender Durchschnittswert zahlreicher klinisch gesicherter Studien. Viele Arbeiten unterscheiden jedoch leider nicht ausreichend zwischen dystrophisch bedingten und traumatischen rezidivierenden Erosionen. Hinzu kommt, dass bei vielen Studien, die Behandlungsparameter für die Photoablation in den seltensten Fällen über das behandelte Patientenkollektiv in einem engen Intervall konstant gehalten werden. So wird zwar die Photoablation als Therapiekonzept gewählt, doch Parameter wie beispielsweise die Ablationstiefe variieren unter den zu behandelnden Patienten.

In der folgenden Tabelle sind kurz einige Studien mit konstanten oder nahezu konstanten Ablationstiefen zusammengefasst.

Autor	Ablationstiefe	Ablationsdurchmesser	Rezidivfreiheit
Amm	2-3µm, subepithelial	Erosionsumfang	?
Öhmann	5µm, subepithelial	6,5mm	?
O'Brart	5-7µm, subepithelial	5,0-6,5mm	76,5%
Bernauer	5µm, subepithelial	Erosionsumfang	75%
Rashad	6µm, subepithelial	7-9mm	72,1%
Ho	6µm, subepithelial	Erosionsumfang	69% nach 1J.
Schloßmacher	≤16µm, transepithelial	Erosionsumfang	76,2%
Seitz	10µm, subepithelial	Erosionsumfang	86,4% nach 5J.
Sekundo	10-12µm, subepithelial + 3-4µm polishing	7mm	74-100%
Mutsch	12,5µm, transepithelial	Erosionsumfang	92%

Die relativ konstanten Ablationstiefen und den Ablationsdurchmesser mit der das Patientenkollektiv dieser Arbeit behandelt wurde, zeigt die folgende Tabelle. Dabei wurde das Gesamtkollektiv in die Gruppe der subepithelialen und transepithelialen PTK-Behandlung aufgeteilt.

	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Ablationstiefen aller Patienten in µm	2,64	2,30	0,597	1,70	5,00
subepitheliale Ablationstiefe	2,58	2,30	0,597	1,90	5,00
transepitheliale Ablationstiefen	2,84	2,70	0,691	1,70	3,90
Ablationsfläche in mm	7,54	8,00	0,644	4,00	8,00

Die „therapeutische Leitlinie für die Praxis“ bei rezidivierender Erosio, die REINHARD und SUNDMACHER 2000 in der Rubrik „Weiterbildung“ in „Der Ophthalmologe“ veröffentlicht haben, empfiehlt, dass „Patienten ab dem zweiten Rezidiv Kandidaten für eine über die Abrasio corneae hinausgehende chirurgische Intervention“, also „Hornhautstichelung oder phototherapeutische Keratektomie“ sind. Aber auch in dieser Veröffentlichung sind keine Empfehlungen für die Behandlungsparameter bei PTK

angegeben. Auffällig ist auch, dass sich trotzdem in nahezu allen Veröffentlichungen die Rezidivfreiheit ziemlich konstant zwischen 70 und 90% hält, ungeachtet der großen Vielfalt der Ablationsparameter.

Betrachtet man diejenigen Studien, mit relativ homogenem Patientenkollektiv (fast ausschließlich rezidivierende Erosio corneae nach Traumata), welche die Ablationstiefen zumindest innerhalb dieses Patientenkollektivs ziemlich konstant halten, dann liegt die Erfolgsrate der PTK im Mittel knapp unter 80%. Somit könnte der Schluss nahe liegen, dass die Behandlungsparameter, zumindest die Ablationstiefe, keinen entscheidenden Einfluss auf den Behandlungserfolg hinsichtlich der Rezidivrate haben.

Zur Überprüfung der Arbeitshypothese wurde das Patientenkollektiv in die Gruppen der traumatischen und dystrophischen rezidivierenden Erosio aufgeteilt und die jeweilige Gruppe nochmals in die beiden Behandlungskonzepte der subepithelialen und transepithelialen Photoablation unterteilt.

	Traumatische Genese		Map-Dot-Fingerprint	
Photoablations-konzept	subepithelial	transepithelial	subepithelial	transepithelial
mittlere Ablationstiefe in μm	2,67 μm	2,87 μm	2,51 μm	2,27 μm
Rezidivfreiheit	73,5%	66,6%	71,4%	66,6%
Signifikanz zwischen Rezidiv-freiheit und Ablationstiefe	0,033	keine	keine	keine

Für die Auswertung der Map-Dot-Fingerprint Gruppe, sollte man sich zur Diskussion nochmals die Pathogenese dieser Dystrophie vergegenwärtigen. Die Bezeichnung Map-Dot-Fingerprint Dystrophie beschreibt die an der Spaltlampe zu erkennenden cornealen Veränderungen, so dass sie von LAIBSON und TROBE nach dem Spaltlampenbefund benannt wurde. Die Map-Dot-Fingerprint Dystrophie ist eine epitheliale Basalmembrandystrophie mit autosomal dominanter Vererbung und variabler

Penetranz. Das bedeutet, dass hier ein Stoffwechseldefekt der Basalmembran die Ursache der rezidivierende Erosio corneae ist.

Photoabliert man nun subepithelial im Mittel $2,51\mu\text{m}$ oder transepithelial im Mittel $2,27\mu\text{m}$, dann ist die durch die PTK ausgelöste biochemische Kaskade nicht suffizient genug, um stabile Adhäsionskomplexe auszubilden. Der PTK-Effekt würde zu oberflächlich wirken, wobei der durch die Photoablation ausgelöste biochemische bzw. immunohistochemische Effekt aber eigentlich auf die Basalmembran mit ihrem Stoffwechseldefekt wirken sollte. Somit müsste im Fall von dystrophisch bedingten rezidivierenden Erosio corneae eine größere Ablationstiefe gewählt werden, damit die biochemische Kaskade dort wirken kann, wo der Stoffwechseldefekt histopathogenetisch lokalisiert wurde. Entsprechend den Studien von SEITZ oder SEKUNDO würde man subepitheliale Ablationstiefen von 10 bis $15\mu\text{m}$ wählen. Vielleicht lässt sich dann eine reproduzierbare Rezidivfreiheit von fast 90% [ORNDAHL] bei Patienten mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie erzielen, obwohl ORNDAHL in seiner Publikation keine Ablationstiefe angibt und nur 10 Patienten mit Map-Dot-Fingerprint Dystrophie und rezidivierenden Erosionen behandelt hat.

In der Gruppe der traumatisch bedingten rezidivierenden Erosio corneae fällt auf, dass die transepitheliale phototherapeutische Keratektomie bei so geringen Ablationstiefen von im Mittel $2,87\mu\text{m}$ nicht den gewünschten Rezidiverfolg bringt, wie tiefere transepitheliale Ablationen anderer Studien. In diesem Zusammenhang konnte SCHLOBMACHER zeigen, dass bei transepithelialer Photoablation ($n=16$, Rezidivfreiheit 76,2%) „alle Rezidive bei Ablationstiefen unter $8\mu\text{m}$ auftraten“. Somit würde bei einer Epithelschichtdicke von $5-10\mu\text{m}$ der transepitheliale Photoablationseffekt fast ausschließlich in der oberen, lockeren und instabilen Epitheldefektdeckung wirken.

Auch hier ist es von Nutzen, sich die Pathogenese vorerst nochmals zu verdeutlichen. Histopathologisch können bei den rezidivierenden Erosionen nach mechanischen Traumata genau wie bei der epithelialen Basalmembrandystrophie intraepitheliale Zysten, Zelldebris, vielkernige Riesenzellen sowie aberrante Basalmembranstrukturen nachgewiesen werden [AITKEN, BRODRICK, RODRIGUES]. Primär wird ein

Stoffwechseldefekt des kornealen Epithels diskutiert, der beim Trauma bedingten Epitheldefekt genauso Auslöser für weitere Rezidive ist, wie bei den Hornhautdystrophien. Doch liegt der Stoffwechseldefekt z.B. bei der Basalmembrandystrophie schon bereits ursächlich vor dem ersten Epitheldefekt vor, wobei das Trauma damit wahrscheinlich nur Auslöser und nicht Ursache der rezidivierenden Erosio ist [SALUS, SZILY, CONRADS].

Dieser entscheidende Unterschied ist wesentlich für die weitere Betrachtung, denn der rezidivierenden Erosio liegt eine mangelhafte Ausbildung von Adhäsionskomplexen zu Grunde [CONRADS, WOLLENSAK], die ihren Ursprung in der Basalmembran hat. Die Hauptbestandteile der Basalmembran sind das Proteoglykan Heparansulfat, die Glykoproteine Laminin und Fibronectin sowie die Kollagene Typ I, III-VII [GIPSON, KEENE, MARSHALL, TIMPL, VRACKO]. Besonders Laminin und Kollagen Typ VII als Hauptfaktor der Fibrillenverankerung, findet man bei rezidivierenden Erosio corneae nach mechanischen Traumata in deutlich verminderter Konzentration [GARRANA, SUNDARRAJ]. Begründet ist diese Verminderung in einer Hochregulation von verschiedenen Kollagenasen und vor allem der Metalloproteinase 2. Die Metalloproteinase 2 ist in gesundem humanem Korneaepithel gar nicht nachweisbar, konnte aber in 90% der epithelialen Abradate von Patienten mit traumatischer rezidivierenden Erosio detektiert werden [RHEINHARD, SUNDMACHER, GARRANA].

Eine Photoablation des Epithels mit dem Excimer-Laser zeigte bei der immunohistochemischen Evaluation der Bestandteile des Wundheilungsprozesses, dass sieben Tage nach der PTK das Kollagen Typ VII noch in deutlich erhöhter Konzentration vorliegt [SUNDARRAJ]. Also genau das Kollagen Typ VII, welches bei rezidivierenden Erosionen deutlich vermindert ist und welches als Hauptfaktor der Fibrillenverankerung gilt. Weiterhin wird durch die Photoablation eine Reihe von cornealen Wachstumsfaktoren verstärkt produziert und mit dem Tränenfilm zum Ort der Wundheilung befördert.

Zu diskutieren ist, ob eine transepitheliale Ablationstiefe von 2,87µm ausreichen würde, um diese biochemische Kaskade mit ihren immunohistochemischen Effekten Erfolg

versprechend zu induzieren. Das Epithel, das bei einer Ablationstiefe von $2,87\mu\text{m}$ im wesentlichen ablatiert wird, ist die lockere epitheliale Defektdeckung ohne Ausbildung von Adhäsionskomplexen, weswegen es überhaupt zu den Rezidiven gekommen ist. Diese lockere Epithelschicht scheint aber den immunohistochemischen Effekt nicht ausreichend induzieren zu können, um effektiv Rezidive zu verhindern. Wenn man sich jedoch die Rezidivrate der subepithelialen PTK nach Traumata und die Signifikanz ($p=0,033$) von Rezidivfreiheit und Ablationstiefe anschaut, wird deutlich, dass der Lasereffekt an den unteren, stabil miteinander verbundenen Epithelzellen entscheidend ist, um den immunohistochemischen Effekten auszulösen, welcher die Rezidivrate durchbrechen kann.

Es gilt also hervorzuheben, dass geringe Ablationstiefen von ungefähr $2,7\mu\text{m}$ die gewünschte biochemische Kaskade anstoßen können, um den immunohistochemischen Effekt zu induzieren, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. Es muss sich um eine rezidivierende Erosio traumatischer Genese handeln, bei welcher der Epitheldefekt Auslöser des Stoffwechseldefekts ist und nicht wie z.B. bei der epithelialen Basalmembrandystrophie Ursache für die Rezidive ist.
2. Subepithelial Photoablationen sind notwendig, da bei transepithelialer Laserung die Ablationstiefen von ungefähr $2,7\mu\text{m}$ und einer Zellschichtdicke von 7 bis $10\mu\text{m}$ die biochemische Kaskade nur in der lockeren Epitheldefektdeckung ohne Adhäsionskomplexe ausgelöst wird. Es bedarf also des Photoablationseffekts in dem tieferen stabileren Epithelverband, um bei Reepithelisierung die erhöhte Konzentration von immunohistochemischen Bestandteilen wie vor allem Kollagen Typ VII zur stabilen Wundheilung zu gewährleisten.

Bestätigt wird diese These zum einen durch die gute Rezidivfreiheit der subepithelialen PTK von 73,5% bei traumatischer Genese und der Signifikanz ($p=0,033$) von Rezidivfreiheit zur Ablationstiefe. Zum anderen aber auch dadurch, dass der immunohistochemische Effekt bei transepithelialer PTK bei traumatischer Genese nicht den gewünschten Erfolg bringt, weil er an der lockeren Epitheldefektdeckung wirkt.

Nicht zu letzt unterstreichen auch die wenig Erfolg versprechenden Ergebnisse der oberflächlichen Photoablation bei dystrophischer Genese die These, da z.B. bei epithelialer Basalmembrandystrophie die immunohistochemischen Effekte ebenso zu oberflächlich wirken und nicht bis zum histopathologischen Ort des Stoffwechseldefekts gelangen.

Eine phototherapeutische Keratektomie mit geringen Ablationstiefen ist wenn möglich immer zu bevorzugen, da bei diesen geringen Abtragungstiefen noch nicht mit einer refraktiven Änderung zu rechnen ist [STEWART, GINIS, BOURGES, MORAD, MUNNERLYN]. Im Fall eines Post-PTK-Rezidivs und einer Re-PTK sind bei geringer Abtragungstiefe durch die kumulative Ablationstiefe und der sich dann anschließenden Reepithelisierung weniger refraktive Änderungen zu erwarten. Zu dem fordert SUNDMACHER und REINHARD, das die Areale „ohne“ Epithel nur sehr oberflächlich mit einer Abtragungstiefe von 1-3 μ m behandelt werden sollten, um die Bowman Membran zu schonen und damit möglichst auch die Visus reduzierende Hazeentstehung zu verhindern. Nicht zuletzt sind der stabile Epithelschluss mit Ausbildung von Adhäsionskomplexen und die Symptomfreiheit für den Patienten und den behandelnden Augenarzt entscheidend. Dieser Erfolg ist im Fall einer rezidivierenden Erosio corneae nach mechanischem Trauma vor allem mit geringen subepithelialen Ablationstiefen von im Mittel 2,67 μ m und der dadurch induzierten immunohistochemischen Kaskade zu erzielen.

6. Zusammenfassung

Es wurden 112 Patienten mit rezidivierender Erosio corneae im Zeitraum 01.04.1994 bis 31.03.2002 in der Augenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster einer phototherapeutischen Keratektomie unterzogen. Das Interesse galt die Möglichkeiten und die zu erwartenden Erfolge der phototherapeutischen Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae zu evaluieren. Besonderes die Abhängigkeit der Rezidivrate von der Ablationstiefe und von der jeweiligen Genese der rezidivierenden Erosio sollte herausgearbeitet werden.

Vor PTK-Behandlung fühlten sich 86% der Patienten „sehr beeinträchtigt“ oder „beeinträchtigt“ in ihrem „Wohlbefinden“ und ebenso viele in der Abwicklung ihres „Alltags“. Nach der PTK-Behandlung gaben selbst 70% der Rezidivpatienten eine (deutliche) Verbesserung ihres Krankheitsbildes an, da in 80% der Fälle eine (deutliche) Verlängerung des Rezidivintervalls zu verzeichnen ist. 2 von 3 Rezidivpatienten würden sich auch sofort wieder einer therapeutischen Photoablation unterziehen, denn insgesamt 62,8% der rezidivfreien Patienten und immerhin noch 35% der Rezidivpatienten bewerten die phototherapeutischen Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae als ein „sehr erfolgreiches Behandlungskonzept“. Die Notwendigkeit der intensivierten Tränenersatzmitteltherapie für den Therapieerfolg scheint dem Patienten leider nicht ausreichend bewusst geworden zu sein, denn 70,6% der Patienten mit Post-PTK-Rezidiv hielten sich nur „unregelmäßig“ bis „nie“ an den Applikationsrhythmus.

Die Bewertung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapiealternativen bei rezidivierender Erosio corneae zeigt bei der Augenärztebefragung sowohl große Geschlossenheit, z.B. bei der Augensalben- oder Bepanthen-Therapie, als auch große Uneinigkeit, z.B. bei der Stichelung und Milchsäureätzung, die durch fehlende Meinungsangabe und einer großen Standardabweichung verdeutlicht wird. Das Therapieranking (Wirksamkeitsscore: 1=sehr wirksam bis 5=gar nicht wirksam) nach Einschätzung der 64 befragten Augenärzte beschreibt die folgende Tabelle.

Therapie	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Fallzahl
PTK	1,72	2	0,71	54 von 64
Bepanthen	2,26	2	0,87	62 von 64
therapeutische Kontaktlinsen	2,40	2	0,96	60 von 64
Augensalbe	2,55	2	0,77	55 von 64
Abrasio corneae	2,60	3	1,03	58 von 64
Stichelung	3,26	3	1,24	43 von 64
Augentropfen	3,59	4	1,06	56 von 64
Milchsäureätzung	3,82	4	1,13	33 von 64

Während die Hälfte der befragten Augenärzte von einer Rezidivfreiheit zwischen 70-90% überzeugt ist, so sind sich 91,8% der Augenärzte sicher, dass das Rezidivintervall deutlich verlängert (65,5%) oder zumindest verlängert (26,3%) wird. Trotzdem werden selbst nach dem zweiten schwerwiegenden Rezidiv von den meisten Augenärzten erst alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, bevor die Patienten einer chirurgischen Intervention in Form der Stichelung oder der PTK zugeführt werden.

Die Rezidivfreiheit aller 73 Patienten, bei denen die Daten aus Patienten- und Augenärztebefragung stimmig waren, beträgt 72,6%. Eine Aufteilung in eine dystrophisch bedingte und traumatische bedingte rezidivierende Erosio corneae ergab eine Rezidivfreiheit von 73,3% bei der Patientengruppe mit traumatischer Genese und 72,7% bei der Map-Dot-Fingerprint Dystrophiegruppe.

Im nächsten Schritt wurde das Patientenkollektiv in die Gruppe der rezidivierenden Erosio nach mechanischen Traumata (n=60) und die Gruppe der rezidivierenden Erosio bei Map-Dot-Fingerprint Dystrophie (n=11) aufgeteilt. Zusätzlich wurde jede Gruppe anhand der beiden PTK-Verfahren nach transepithelialer und subepithelialer PTK aufgeschlüsselt. Die Ablationstiefen waren durch alle Gruppen nahezu identisch (Mittelwerte zwischen 2,27-2,87µm). Bei der rezidivierenden Erosio corneae traumatischer Genese und subepithelialer Photoablation ergab sich eine Rezidivfreiheit von 73,5% und bei transepithelialer PTK eine von 66,6%. Bei der rezidivierenden Erosio corneae bei Map-Dot-Fingerprint Dystrophie und subepithelialer PTK war eine

Rezidivfreiheit von 71,4% und bei transepithelialer Photoablation eine von 66,6% zu ermitteln. Eine Signifikanz ($p < 0,05$) für die Rezidivfreiheit versus Ablationstiefe ließ sich nur bei der subepithelialen PTK bei traumatischer Genese herausarbeiten. Doch genau diese statistischen Aussagen begründen die Vermutung, dass es eine Abhängigkeit zwischen Rezidivfreiheit, Ablationstiefe und Erosiogenese gibt.

Die Pathogenese der traumatisch bedingten rezidivierenden Erosio liegt entscheidend im Mangel von Kollagen Typ VII, dem Hauptfaktor für epithelial-stromale Fibrillenverankerung und damit dem Fehlen der Ausbildung von Adhäsionskomplexen, begründet. Dieser epitheliale Stoffwechseldefekt wird durch die Erosio induziert und kann durch eine phototherapeutische Keratektomie mit einer subepithelialen Ablationstiefe von etwa $2,5\mu\text{m}$ und der damit verbundenen epithelialen biochemischen Kaskade mit Anstieg von Kollagen Typ VII sicher therapiert werden. Die transepitheliale PTK kann hier nicht den Erfolg bringen, da die oberflächliche Photoablation im Wesentlichen den immunohistochemischen Effekt in der sowieso schon instabil lockeren Epitheldefektdeckung auslöst. Gleiches gilt für die sub- und transepitheliale PTK bei der Map-Dot-Fingerprint Dystrophie. Hierbei handelt es sich um eine epitheliale Basalmembrandystrophie, so dass eine oberflächliche Photoablation den gewünschten immunohistochemischen Effekt nicht am histopathologischen Ort des Stoffwechseldefekts nämlich der Basalmembran ausüben kann. Somit gilt, dass die rezidivierende Erosio bei Map-Dot-Fingerprint Dystrophie sicherlich mit größeren Ablationstiefen bis zur Basalmembran reichend phototherapeutisch angegangen werden sollte. Bei der rezidivierenden Erosio traumatischer Genese ist eine subepitheliale oberflächliche Photoablation mit einer Ablationstiefe von ungefähr $2,5$ bis $3,0\mu\text{m}$ vorzuziehen, da sie nicht nur gute Rezidivfreiheit (73,5%) garantiert, sondern auch ein Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen beinhaltet, wie z.B. eine ungewollte refraktive Änderung.

7. Anhang

7.1. Patientenfragebogen

Anhand des Patientenfragebogens wurden die Patienten, die sich wegen einer rezidivierender Erosio corneae im Zeitraum 01.04.1994 bis 31.03.2002 in der Augenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster einer phototherapeutischen Keratektomie unterzogen haben, telefonisch befragt.

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, D-48129 Münster



D-48129 Münster,
Hausadresse:
Domagkstraße 15
D-48149 Münster
Vermittlung: (02 51) 83 - 0

**Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,**

Univ.-Prof. Dr.H.Busse

Durchwahl: (02 51) 83 - 56004
Fax: (02 51) 83 – 56003

Im Rahmen ihres immer wiederkehrenden Hornhautdefektes am Auge, haben Sie sich in unserer Universitäts-Augenklinik einer Laserbehandlung des Auges unterzogen. Bezugnehmend auf die damalige Behandlung und die Zeit nach dieser Lasertherapie bitten wir Sie folgende Fragen zu beantworten:

<p>1. Haben Sie nach der Laserbehandlung in unserer Klinik nochmals einen Hornhautdefekt am laserbehandelten Auge bekommen?</p> <p>(Zutreffendes bitte ankreuzen!)</p>	<p>JA, den ersten Hornhautdefekt nach der Laserbehandlung habe ich am (Tag, Monat, Jahr) _____ bekommen.</p>	<p>NEIN, nach der Laserbehandlung hatte ich keinen neuerlichen Hornhautdefekt am behandelten Auge. Bitte mit Frage 5 fortfahren!</p>
<p>2. Wenn JA, wie viele neuerlichen Hornhautdefekte hatten Sie am behandelten Auge nach Lasertherapie.</p>	<p>Anzahl der neuerlichen Hornhautdefekte: _____</p>	
<p>3. Wenn Sie die Frage 1 mit JA beantwortet haben! Wie ist der neuerliche Hornhautdefekt entstanden?</p> <p>(Zutreffendes bitte ankreuzen!)</p>	<p>Durch das morgendliche Öffnen der Augen beim Aufstehen.</p>	
	<p>Ich habe etwas (Fingernagel, Ast...) ins Auge bekommen.</p>	
	<p>Nach Fremdkörpergefühl im Auge.</p>	
	<p>Aus heiterem Himmel.</p>	
<p>4. Wenn Sie die Frage 1 mit JA beantwortet haben! Hat sich nach der Laserbehandlung das Auftreten der Hornhautdefekte zeitlich verlängert?</p> <p>(Zutreffendes bitte ankreuzen!)</p>	<p>JA, das Intervall hat sich um verlängert, um schätzungs-weise _____ Tage.</p>	<p>NEIN, das Intervall ist in etwa gleich geblieben. NEIN, das Intervall hat sich sogar verkürzt.</p>
<p>5. Haben Sie auch nach der Laserbehandlung ihr Auge mit hornhautpflegenden Medikamenten wie Augentropfen und/oder Augensalbe behandelt?</p> <p>(Zutreffendes bitte ankreuzen!)</p>	<p>JA, regelmäßig. JA, aber eher unregelmäßig.</p>	<p>NEIN, nie oder nur wenn ich ein Fremdkörpergefühl gespürt habe.</p>
<p>6. Welche Medikamente zur Pflege Ihrer Augen nehmen Sie?</p> <p>Mehrfachnennungen möglich!</p>	<p>Augentropfen, wie häufig:</p>	
	<p>Bepanthen-Augensalbe, wie häufig:</p>	

	Andere Augensalben, wie häufig:	
	Sonstiges, was und wie häufig:	
7. Würden Sie sich nochmals einer Laserbehandlung bei wiederkehrenden Hornhautdefekten unterziehen? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	JA, wenn nötig.	NEIN , lieber vertraue ich auf alternative Therapiemöglichkeiten.
8. Wie beeinträchtigt/beeinträchtigte Sie die ständig wiederkehrenden Hornhautdefekte in Ihrem... (1=sehr bis 5=gar nicht)	...Wohlbefinden	1 – 2 – 3 – 4 – 5
	...Alltag	1 – 2 – 3 – 4 – 5
9. Wie groß ist Ihre Angst einen neuerlichen Hornhautdefekt zu erleiden? (1=sehr bis 5=gar nicht)	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
10. Was hat sich für Sie nach der Laserbehandlung Ihres Hornhautdefektes verändert? (1= deutlich besser , 2= besser , 3= unverändert , 4= verschlechtert , 5= deutlich verschlechtert)	Wohlbefinden	1 – 2 – 3 – 4 – 5
	Sicherheit im Alltag	1 – 2 – 3 – 4 – 5
11. Wie haben Sie von der Therapie der Laserbehandlung am Auge erfahren ? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Durch Augenarzt	
	Durch Selbstbetroffene	
	Durch Nichtbetroffene	
	Durch Medien	
	Sonstiges	
12. Würden Sie die Laserbehandlung als Therapie der immer wiederkehrenden Hornhautdefekte für erfolgreich ansehen ? (1=sehr bis 5=gar nicht)	1 – 2 – 3 – 4 – 5	

Herzlichen Dank für Ihr Engagement.

Wir wünschen Ihnen alles Gute und beste Gesundheit.

Mit freundlichem Gruß

Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

Dipl.-Ing.(FH) L. Zumhagen

7.2. Augenärztefragebogen

Anhand des Ärztefragebogens wurden die zuweisenden Augenärzte über ihre Meinung und Einschätzung der Behandlungsmöglichkeiten der rezidivierenden Erosio corneae befragt.

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, D-48129 Münster



D-48129 Münster,
Hausadresse:
Domagkstraße 15
D-48149 Münster
Vermittlung: (02 51) 83 - 0

**Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,**

Univ.-Prof. Dr.H.Busse

Durchwahl: (02 51) 83 - 56004
Fax: (02 51) 83 – 56003

Im Rahmen einer Doktorarbeit wollen wir die Therapiemöglichkeiten bei rezidivierenden Erosio corneae kritisch analysieren. Hauptaugenmerk legen wir dabei

auf das Patientenkollektiv, das in den letzten Jahren in unserer Klinik mittels Phototherapeutischer Keratektomie (PTK) behandelt worden ist. Auch Patienten/innen von Ihnen durften wir dahingehend behandeln. Auf diesem Weg möchten wir uns deshalb nochmals ganz herzlich für Ihr Vertrauen bedanken.

Im folgenden findet sich ein Fragebogen zur Problematik der rezidivierenden Erosio corneae und der Therapie mittels Phototherapeutischer Keratektomie (PTK).

1. Wieviel Patienten/innen behandeln sie täglich mit Erosio corneae? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	1 oder weniger als 1 Patienten/innen pro Tag		
	Weniger als 5 Patienten/innen pro Tag		
	Weniger als 10 Patienten/innen pro Tag		
	Mehr als 10 Patienten/innen pro Tag		
2. Wieviel Patienten/innen behandeln Sie zur Zeit mit rezidivierender Erosio corneae? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Weniger als 5 Patienten/innen		
	Weniger als 10 Patienten/innen		
	Weniger als 15 Patienten/innen		
	Weniger als 20 Patienten/innen		
	Mehr als 20 Patienten/innen		
3. Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit der folgenden Therapiemöglichkeiten zur Verhinderung weiterer Erosiones bei rezidivierender Erosio corneae? (1=sehr wirksam bis 5=gar nicht wirksam)	Augentropfen	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Bepanthen-Augensalbe	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Andere Augensalbe	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Therap. Kontaktlinse	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Abrasio	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Stichelung	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Milchsäureätzung	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	PTK	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
	Wenn weitere Therapien, welche?		
	Wirksamkeit der von Ihnen angeführten Therapie	1 – 2 – 3 – 4 – 5	
4. Welche Therapiemöglichkeiten bei rezidivierender Erosio corneae schöpfen Sie aus, bevor Sie eine PTK-Behandlung	Augentropfen		
	Bepanthen-Augensalbe		

erwägen? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Andere Augensalbe		
	Therapeutische Kontaktlinse		
	Abrasio		
	Stichelung		
	Milchsäureätzung		
	Wenn Sonstige, welche?		
5. Halten Sie die PTK-Behandlung für eine effektive Therapie bei „therapie-resistenten“ rezidivierenden Erosio corneae? (1=sehr effektiv bis 5=ineffektiv)	1 – 2 – 3 – 4 - 5		
6. Schätzungsweise wieviele Ihrer PTK-behandelten Patienten/innen sind jetzt rezidivfrei ? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	≤10%		≤60%
	≤20%		≤70%
	≤30%		≤80%
	≤40%		≤90%
	≤50%		≤100%
7. Sind Sie mit den Ergebnissen der PTK-Behandlung zufrieden? (1=sehr zufrieden bis 5=gar nicht zufrieden)	1 – 2 – 3 – 4 - 5		
8. Sind Ihre Patienten/innen mit den Ergebnissen der PTK-Behandlung zufrieden? (1=sehr zufrieden bis 5=gar nicht zufrieden)	1 – 2 – 3 – 4 - 5		
9. Wie ändert sich, Ihrer Erfahrung nach, das Rezidivintervall nach PTK-Behandlung? (1= deutlich verlängert , 2= verlängert , 3= unverändert , 4= verkürzt , 5= deutlich verkürzt)	1 – 2 – 3 – 4 - 5		
10. Haben Sie nach Abschluß der PTK-Studie Interesse an den Studienergebnissen? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	JA	NEIN	

Herzlichen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen,

Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

Dipl.-Ing.(FH) L. Zumhagen

7.3. Fragebogen zum Krankheitsverlauf des PTK-Patienten

Mit gleicher Post ging den Augenärzten dann auch ein Fragebogen zu, in dem der überweisende Augenarzt konkrete Informationen über den Krankheitsverlauf des Patienten nach therapeutischer Photoablation geben sollte.

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, D-48129 Münster



D-48129 Münster,
Hausadresse:
Domagkstraße 15
D-48149 Münster
Vermittlung: (02 51) 83 - 0

Univ.-Prof. Dr.H.Busse

Durchwahl: (02 51) 83 - 56004
Fax: (02 51) 83 – 56003

Anbei fünf kurze Fragen direkt zu den folgenden Patienten, die Sie uns freundlicherweise zur PTK-Behandlung geschickt haben.

Patientenname:		
Geburtsdatum des Patienten:		
PTK-Datum:		
Wann ist das erste Rezidiv nach PTK-Behandlung aufgetreten?		
Wie viele Rezidive hat der Patient seitdem erleiden müssen?		
Haben sich die Erosiones in ihrer Größe nach der PTK-Behandlung verändert? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Erosiones sind jetzt größer.	
	Erosiones bleiben ungefähr gleich groß.	
	Erosiones sind jetzt kleiner.	
Haben sich die Erosiones in ihrer Tiefe nach der PTK-Behandlung verändert? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Jetzt tieferegehende Epitheliopathien.	
	In etwa unverändert.	
	Nur noch leichte Epithelunruhe.	
Ist der Patient/innen, wenn er/sie REZIDIVFREI seit der PTK-Behandlung ist, mit oder ohne Therapie (Augentropfen, Augensalbe, Bepanthesalbe...) beschwerde-frei? (Zutreffendes bitte ankreuzen!)	Mit Therapie beschwerdefrei.	
	Ohne Therapie beschwerdefrei.	

8. Literaturverzeichnis

- Aitken, D. A., Z. A. Beirouty, et al. (1995). "Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome." *Br J Ophthalmol* 79(3): 282-9.
- Amano, S., T. Oshika, et al. (1999). "Long-term follow-up of excimer laser phototherapeutic keratectomy." *Jpn J Ophthalmol* 43(6): 513-6.
- Amm, M. (1999). "[Photo-therapeutic keratectomy (PTK)--a successful treatment for Thiel-Behnke dystrophy and its recurrence]." *Ophthalmologe* 96(8): 489-93.
- Amm, M. and G. I. Duncker (1995). "[Phototherapeutic keratectomy as the primary option before perforating keratoplasty]." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 206(4): 250-4.
- Amm, M. and G. I. Duncker (1997). "Refractive changes after phototherapeutic keratectomy." *J Cataract Refract Surg* 23(6): 839-44.
- Anderson, N. J., H. F. Edelhauser, et al. (2002). "Histologic and ultrastructural findings in human corneas after successful laser in situ keratomileusis." *Arch Ophthalmol* 120(3): 288-93.
- Axenfeld, T. and H. Pau (1973). *Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- Bachinger, H. P., N. P. Morris, et al. (1990). "The relationship of the biophysical and biochemical characteristics of type VII collagen to the function of anchoring fibrils." *J Biol Chem* 265(17): 10095-101.
- Bentley, E., G. A. Abrams, et al. (2001). "Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(10): 2262-9.
- Bernauer, W., R. De Cock, et al. (1996). "Phototherapeutic keratectomy in recurrent corneal erosions refractory to other forms of treatment." *Eye* 10 (Pt 5): 561-4.
- Brodrick, J. D., A. J. Dark, et al. (1974). "Fingerprint dystrophy of the cornea. A histologic study." *Arch Ophthalmol* 92(6): 483-9.
- Bron, A. J., D. J. Lobascher, et al. (1975). "Fibrillary lines of the cornea. A clinical sign in keratoconus." *Br J Ophthalmol* 59(3): 136-40.
- BVA, K. R. C. d. D. u. (2001). *Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA*, www.augeninfo.de/krc/qualit.htm.

- Carpineto, P., M. Ciancaglini, et al. (2001). "Effect of photorefractive keratectomy for myopia on measurement of retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography." *J Refract Surg* 17(6): 676-81.
- Chang, A. W., A. C. Tsang, et al. (2003). "Corneal tissue ablation depth and the Munnerlyn formula." *J Cataract Refract Surg* 29(6): 1204-10.
- Chuck, R. S., A. Behrens, et al. (2001). "Re-epithelialization in cornea organ culture after chemical burns and excimer laser treatment." *Arch Ophthalmol* 119(11): 1637-42.
- Chuck, R. S., A. Behrens, et al. (2001). "Simple organ cornea culture model for re-epithelialization after in vitro excimer laser ablation." *Lasers Surg Med* 29(3): 288-92.
- Chung, J. H. and P. Fagerholm (1989). "Treatment of rabbit corneal alkali wounds with human epidermal growth factor." *Cornea* 8(2): 122-8.
- Connon, C. J., J. Marshall, et al. (2003). "Persistent haze and disorganization of anterior stromal collagen appear unrelated following phototherapeutic keratectomy." *J Refract Surg* 19(3): 323-32.
- Conrads, H., R. Blaschke, et al. (1983). "[Etiology and pathogenesis of recurrent erosion of the cornea: a scanning and transmission electron microscope study]." *Fortschr Ophthalmol* 80(6): 462-4.
- Csutak, A., D. M. Silver, et al. (2003). "Plasminogen activator activity and inhibition in rabbit tears after photorefractive keratectomy." *Exp Eye Res* 77(6): 675-80.
- Cursiefen, C., B. Seitz, et al. (2003). "[Angiogenesis and lymphangiogenesis in the cornea. Pathogenesis, clinical implications and treatment options]." *Ophthalmologie* 100(4): 292-9.
- Daniels, J. T., J. K. Dart, et al. (2001). "Corneal stem cells in review." *Wound Repair Regen* 9(6): 483-94.
- Dausch, D., M. Landes, et al. (1993). "Phototherapeutic keratectomy in recurrent corneal epithelial erosion." *Refract Corneal Surg* 9(6): 419-24.
- Detorakis, E. T., D. S. Siganos, et al. (1998). "Microbiological examination of bandage soft contact lenses used in laser refractive surgery." *J Refract Surg* 14(6): 631-5.
- Dinh, R., C. J. Rapuano, et al. (1999). "Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy." *Ophthalmology* 106(8): 1490-7.

- Dupps, W. J., Jr. and C. Roberts (2001). "Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy." *J Refract Surg* 17(6): 658-69.
- Fantes, F. E., K. D. Hanna, et al. (1990). "Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys." *Arch Ophthalmol* 108(5): 665-75.
- Forster, W., I. Ratkay, et al. (1997). "Topical diclofenac sodium after excimer laser phototherapeutic keratectomy." *J Refract Surg* 13(3): 311-3.
- Fountain, T. R., Z. de la Cruz, et al. (1994). "Reassembly of corneal epithelial adhesion structures after excimer laser keratectomy in humans." *Arch Ophthalmol* 112(7): 967-72.
- Gabler, B., C. Winkler von Mohrenfels, et al. (2002). "Vitality of epithelial cells after alcohol exposure during laser-assisted subepithelial keratectomy flap preparation." *J Cataract Refract Surg* 28(10): 1841-6.
- Gan, L. and P. Fagerholm (2001). "Leukocytes in the early events of corneal neovascularization." *Cornea* 20(1): 96-9.
- Garrana, R. M., J. D. Zieske, et al. (1999). "Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(6): 1266-70.
- Gauthier, C. A., D. Epstein, et al. (1995). "Epithelial alterations following photorefractive keratectomy for myopia." *J Refract Surg* 11(2): 113-8.
- Genée, D. and C.-D. Quentin (2003). Rezidivrate der Erosio corneae nach Excimer-Laser-Therapie (PTK). DOG-Kongress, Berlin.
- Giessler, S. and G. I. Duncker (2001). "[Recurrent corneal erosion after mechanical trauma. Results of transepithelial phototherapeutic keratectomy]." *Ophthalmologie* 98(10): 950-4.
- Ginis, H. S., V. J. Katsanevaki, et al. (2003). "Influence of ablation parameters on refractive changes after phototherapeutic keratectomy." *J Refract Surg* 19(4): 443-8.
- Gipson, I. K., J. Friend, et al. (1985). "Transplant of corneal epithelium to rabbit corneal wounds in vivo." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(4): 425-33.
- Gipson, I. K., S. Spurr-Michaud, et al. (1989). "Reassembly of the anchoring structures of the corneal epithelium during wound repair in the rabbit." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30(3): 425-34.

- Gipson, I. K., S. J. Spurr-Michaud, et al. (1987). "Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(2): 212-20.
- Hafner, A. and B. Seitz (2003). *Langzeitergebnisse der o-PTK*. MedReport. Nr. 34 27. Jahrgang 2003: 11.
- Hanna, K. D., Y. M. Pouliquen, et al. (1992). "Corneal wound healing in monkeys after repeated excimer laser photorefractive keratectomy." *Arch Ophthalmol* 110(9): 1286-91.
- Holopainen, J. M., J. A. Moilanen, et al. (2003). "Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(6): 2550-6.
- Horackova, M., H. Hruby, et al. (2003). "[Phototherapeutic keratectomy in the treatment of superficial corneal diseases]." *Cesk Slov Oftalmol* 59(2): 105-12.
- Hsu, J. K., R. S. Rubinfeld, et al. (1993). "Anterior stromal puncture. Immunohistochemical studies in human corneas." *Arch Ophthalmol* 111(8): 1057-63.
- Imanishi, J., K. Kamiyama, et al. (2000). "Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea." *Prog Retin Eye Res* 19(1): 113-29.
- Imayasu, M. and S. Shimada (2003). "Phosphorylation of MAP kinase in corneal epithelial cells during wound healing." *Curr Eye Res* 27(3): 133-41.
- Inoue, T., H. Watanabe, et al. (2002). "Recurrence of corneal dystrophy resulting from an R124H Big-h3 mutation after phototherapeutic keratectomy." *Cornea* 21(6): 570-3.
- Jackson, H. (1960). "Effect of eye-pads on healing of simple corneal abrasions." *Br Med J* 5200: 713.
- Kanitkar, K. D., J. Camp, et al. (2000). "Pain after epithelial removal by ethanol-assisted mechanical versus transepithelial excimer laser debridement." *J Refract Surg* 16(5): 519-22.
- Kanpolat, A. and O. O. Ucakhan (2003). "Therapeutic use of Focus Night & Day contact lenses." *Cornea* 22(8): 726-34.

- Kanski, J. J. (1996). Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Katsanevaki, V. J., H. S. Ginis, et al. (2003). "The PALM Technique: histological findings of masked phototherapeutic keratectomy on rabbit corneas." *BMC Ophthalmol* 3(1): 4.
- Kaufman, H. E. (1964). "Epithelial Erosion Syndrome: Metaherpetic Keratitis." *Am J Ophthalmol* 57: 983-7.
- Keene, D. R., L. Y. Sakai, et al. (1987). "Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils." *J Cell Biol* 104(3): 611-21.
- Kim, M. S., S. W. Song, et al. (2000). "Multifocal phototherapeutic keratectomy for the treatment of persistent epithelial defect." *J Cataract Refract Surg* 26(12): 1753-7.
- Kinoshita, S., W. Adachi, et al. (2001). "Characteristics of the human ocular surface epithelium." *Prog Retin Eye Res* 20(5): 639-73.
- Kirveskari, J., M. Helinto, et al. (2003). "Leukocyte rolling and extravasation in surgical inflammation after mechanical and laser-induced trauma in human patients." *Exp Eye Res* 77(3): 387-90.
- Kozobolis, V. P., D. S. Siganos, et al. (1996). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy for corneal opacities and recurrent erosion." *J Refract Surg* 12(2): S288-90.
- Kremer, F., M. Aronsky, et al. (2002). "Treatment of corneal surface irregularities using biomask as an adjunct to excimer laser phototherapeutic keratectomy." *Cornea* 21(1): 28-32.
- Kremer, I. and M. Blumenthal (1997). "Combined PRK and PTK in myopic patients with recurrent corneal erosion." *Br J Ophthalmol* 81(7): 551-4.
- Küchle, H. J., H. Busse, et al. (1998). Taschenbuch der Augenheilkunde.
- Küchle, H. J., H. Busse, et al. (1999). Atlas der Augenkrankheiten, Verlag Hans Huber Bern.
- Laibson, P. R. (1976). "Microcystic corneal dystrophy." *Trans Am Ophthalmol Soc* 74: 488-531.
- Laibson, P. R. and J. H. Krachmer (1975). "Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea." *Invest Ophthalmol* 14(5): 397-9.

- Lee, E. S. and E. K. Kim (2003). "Surgical do's and don'ts of corneal dystrophies." *Curr Opin Ophthalmol* 14(4): 186-91.
- Lee, H. K., J. K. Kim, et al. (2003). "Phototherapeutic keratectomy with amniotic membrane for severe subepithelial fibrosis following excimer laser refractive surgery." *J Cataract Refract Surg* 29(7): 1430-5.
- Lee, J. B., C. M. Choe, et al. (2002). "Comparison of TGF-beta1 in tears following laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy." *J Refract Surg* 18(2): 130-4.
- Lee, Y. C., I. J. Wang, et al. (2001). "Immunohistochemical study of subepithelial haze after phototherapeutic keratectomy." *J Refract Surg* 17(3): 334-41.
- Lin, P. Y., C. C. Wu, et al. (2001). "Combined phototherapeutic keratectomy and therapeutic contact lens for recurrent erosions in bullous keratopathy." *Br J Ophthalmol* 85(8): 908-11.
- Lohmann, C. P., E. Hoffmann, et al. (1998). "[Epidermal growth factor (EGF) in tears in excimer laser photorefractive keratectomy. Responsible for postoperative refraction and "haze"?]." *Ophthalmologe* 95(2): 80-7.
- Lohmann, C. P., H. Sachs, et al. (1996). "[Treatment of recurrent corneal erosion using phototherapeutic keratectomy with the excimer laser]." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 209(5): 304-8.
- Lohmann, C. P., H. Sachs, et al. (1996). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent erosions: a clinical study." *Ophthalmic Surg Lasers* 27(9): 768-72.
- Maini, R. and M. S. Loughnan (2002). "Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome." *Br J Ophthalmol* 86(3): 270-2.
- Maini, R., L. Sullivan, et al. (2001). "A comparison of different depth ablations in the treatment of painful bullous keratopathy with phototherapeutic keratectomy." *Br J Ophthalmol* 85(8): 912-5.
- Marcon, A. S. and C. J. Rapuano (2002). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy retreatment of anterior basement membrane dystrophy and Salzmann's nodular degeneration with topical mitomycin C." *Cornea* 21(8): 828-30.
- Marshall, G. E., A. G. Konstas, et al. (1991). "Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229(2): 157-63.

- Marshall, G. E., A. G. Konstas, et al. (1991). "Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 29(2): 164-71.
- Morad, Y., D. Haviv, et al. (1998). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion." *J Cataract Refract Surg* 24(4): 451-5.
- Müller, C. and W. Sekundo (2003). "Aggressive" phototherapeutische Keratektomie (PTK) zur Behandlung rezidivierender Erosiones corneae: 2-Jahres-Ergebnisse. DOG-Kongress 2003.
- Mutsch, A. and W. Waller (1999). Transepiteliale Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierender Hornhaut-Erosio. DOG-Kongress, Berlin.
- Nassaralla, B. A., J. Garbus, et al. (1996). "Phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophies at 1.5 to 4 years." *J Refract Surg* 12(7): 795-800.
- Nghiem-Buffet, M. H., D. Gatinel, et al. (2003). "Limbal stem cell deficiency following phototherapeutic keratectomy." *Cornea* 22(5): 482-4.
- O'Brart, D. P., D. S. Gartry, et al. (1993). "Treatment of band keratopathy by excimer laser phototherapeutic keratectomy: surgical techniques and long term follow up." *Br J Ophthalmol* 77(11): 702-8.
- O'Brart, D. P., M. G. Muir, et al. (1994). "Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosions." *Eye* 8 (Pt 4): 378-83.
- Ohman, L. and P. Fagerholm (1998). "The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: a prospective randomized study." *Cornea* 17(4): 349-52.
- Orndahl, M. J. and P. P. Fagerholm (1998). "Phototherapeutic keratectomy for map-dot-fingerprint corneal dystrophy." *Cornea* 17(6): 595-9.
- Orndahl, M. J. and P. P. Fagerholm (1998). "Treatment of corneal dystrophies with phototherapeutic keratectomy." *J Refract Surg* 14(2): 129-35.
- Ottino, P., F. Taheri, et al. (2002). "Platelet-activating factor induces the gene expression of TIMP-1, -2, and PAI-1: imbalance between the gene expression of MMP-9 and TIMP-1 and -2." *Exp Eye Res* 74(3): 393-402.
- Ottino, P., F. Taheri, et al. (2003). "Growth factor-induced proliferation in corneal epithelial cells is mediated by 12(S)-HETE." *Exp Eye Res* 76(5): 613-22.

- Pau, H. (1982). "[Pathogenesis and treatment of primary and secondary recurrent erosion (author's transl)]." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180(4): 259-63.
- Poland, D. E. and H. E. Kaufman (1988). "Clinical uses of collagen shields." *J Cataract Refract Surg* 14(5): 489-91.
- Rapuano, C. J. (1997). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy: long-term results and practical considerations." *Cornea* 16(2): 151-7.
- Rapuano, C. J. (2001). "Excimer laser phototherapeutic keratectomy." *Curr Opin Ophthalmol* 12(4): 288-93.
- Rashad, K. M., H. A. Hussein, et al. (2001). "Phototherapeutic keratectomy in patients with recurrent corneal epithelial erosions." *J Refract Surg* 17(5): 511-8.
- Reidy, J. J., M. P. Paulus, et al. (2000). "Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment." *Cornea* 19(6): 767-71.
- Reinhard, T. and R. Sundmacher (2000). "[Therapeutic strategies in recurrent erosion. Mechanical trauma, epithelial basal membrane dystrophy and idiopathic genesis]." *Ophthalmologe* 97(2): 157-72.
- Reinhard, T., R. Sundmacher, et al. (1993). "[Corneal puncture in recurrent corneal erosion]." *Ophthalmologe* 90(6): 694-7.
- Rodrigues, M. M., B. S. Fine, et al. (1974). "Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns." *Arch Ophthalmol* 92(6): 475-82.
- Rousselle, P. and M. Aumailley (1994). "Kalinin is more efficient than laminin in promoting adhesion of primary keratinocytes and some other epithelial cells and has a different requirement for integrin receptors." *J Cell Biol* 125(1): 205-14.
- Rousselle, P., G. P. Lunstrum, et al. (1991). "Kalinin: an epithelium-specific basement membrane adhesion molecule that is a component of anchoring filaments." *J Cell Biol* 114(3): 567-76.
- Rubinfeld, R. S., P. R. Laibson, et al. (1990). "Anterior stromal puncture for recurrent erosion: further experience and new instrumentation." *Ophthalmic Surg* 21(5): 318-26.
- Schloßmacher, B., G. Pötsch, et al. (1999). Phototherapeutische Keratektomie zur Behandlung der rezidivierenden Erosio. DOG-Kongress.

- Seiler, T., C. Hartmann, et al. (2000). *Refraktive Chirurgie der Hornhaut*. Stuttgart, Enke im Georg Thieme Verlag.
- Seitz, B., A. Langenbucher, et al. (2002). "[Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion syndrome (e-PTK). Report on 116 consecutive interventions]." *Ophthalmologie* 99(9): 703-8.
- Spadea, L., R. Petrucci, et al. (2002). "excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent intraepithelial corneconjunctival carcinoma." *J Cataract Refract Surg* 28(11): 2062-4.
- Stepp, M. A., S. Spurr-Michaud, et al. (1993). "Integrins in the wounded and unwounded stratified squamous epithelium of the cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34(5): 1829-44.
- Stevens, J. D., J. M. Marshall, et al. (1992). "Plasminogen activator in human tears." *Eye* 6 (Pt 6): 653-8.
- Stewart, O. G. and A. J. Morrell (2003). "Management of band keratopathy with excimer phototherapeutic keratectomy: visual, refractive, and symptomatic outcome." *Eye* 17(2): 233-7.
- Stewart, O. G., P. Pararajasegaram, et al. (2002). "Visual and symptomatic outcome of excimer phototherapeutic keratectomy (PTK) for corneal dystrophies." *Eye* 16(2): 126-31.
- SundarRaj, N., M. J. Geiss, 3rd, et al. (1990). "Healing of excimer laser ablated monkey corneas. An immunohistochemical evaluation." *Arch Ophthalmol* 108(11): 1604-10.
- Tervo, T., K. Tervo, et al. (1989). "Plasminogen activator and its inhibitor in the experimental corneal wound." *Exp Eye Res* 48(3): 445-9.
- Tervo, T., M. Vesaluoma, et al. (1997). "Tear hepatocyte growth factor (HGF) availability increases markedly after excimer laser surface ablation." *Exp Eye Res* 64(4): 501-4.
- Tisdale, A. S., S. J. Spurr-Michaud, et al. (1988). "Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29(5): 727-36.
- Trinkaus-Randall, V. and I. K. Gipson (1985). "A technique for obtaining basal corneal epithelial cells." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(2): 233-7.

- Tuominen, I. S., T. M. Tervo, et al. (2001). "Human tear fluid PDGF-BB, TNF-alpha and TGF-beta1 vs corneal haze and regeneration of corneal epithelium and subbasal nerve plexus after PRK." *Exp Eye Res* 72(6): 631-41.
- Wang, M. X., T. B. Gray, et al. (2001). "Reduction in corneal haze and apoptosis by amniotic membrane matrix in excimer laser photoablation in rabbits." *J Cataract Refract Surg* 27(2): 310-9.
- Watanabe, M., W. Yano, et al. (2003). "Up-regulation of urokinase-type plasminogen activator in corneal epithelial cells induced by wounding." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(8): 3332-8.
- Weber, B. A., L. Gan, et al. (2001). "Short-term impact of corticosteroids on hyaluronan and epithelial hyperplasia in the rabbit cornea after photorefractive keratectomy." *Cornea* 20(3): 321-4.
- Wilson, S. E. (1997). "Molecular cell biology for the refractive corneal surgeon: programmed cell death and wound healing." *J Refract Surg* 13(2): 171-5.
- Wirbelauer, C., C. Scholz, et al. (2002). "Corneal optical coherence tomography before and after phototherapeutic keratectomy for recurrent epithelial erosions(2)." *J Cataract Refract Surg* 28(9): 1629-35.
- Yanai, R., N. Yamada, et al. (2002). "Mitogenic and antiapoptotic effects of various growth factors on human corneal fibroblasts." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(7): 2122-6.
- Yaylali, V., S. C. Kaufman, et al. (1997). "Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry." *J Cataract Refract Surg* 23(9): 1345-50.
- Yu, F. X., I. K. Gipson, et al. (1995). "Differential gene expression in healing rat corneal epithelium." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36(10): 1997-2007.
- Zieske, J. D. and I. K. Gipson (1986). "Protein synthesis during corneal epithelial wound healing." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(1): 1-7.
- Zieske, J. D., S. C. Higashijima, et al. (1987). "Biosynthetic responses of the rabbit cornea to a keratectomy wound." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(10): 1668-77.
- Zuckerman, S. J., J. V. Aquavella, et al. (1996). "Analysis of the efficacy and safety of excimer laser PTK in the treatment of corneal disease." *Cornea* 15(1): 9-14.

9. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Busse für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und die intensive Betreuung.

Den zuweisenden Augenärzten gebührt mein Dank für die zahlreiche und ausführliche Beantwortung der Fragebögen.

Ich danke den Patienten für ihre Teilnahme an der Studie und für die bereitwillige und ausgiebige Beantwortung des Fragebogens.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Gisela und Josef Zumhagen, meinem Bruder Dr. med. Sven Zumhagen, Anne und Dr. med. Hans Promesberger sowie meiner Freundin Dr. med. Jennifer Worch, die mich jederzeit uneingeschränkt unterstützt haben.

