

Diplomarbeit

**Sequentielle Photorefraktive Keratektomie (PRK) mit Corneal
Crosslinking (CXL) bei Patient*innen mit Keratokonus-
7 Jahre Follow-up**

eingereicht von
Laura Fraiß

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.(in) med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von
**Univ.-Doz. Dr. med. univ. Navid Ardjomand
Dr. med. univ. Elfriede Wissiak**

Graz, am 11.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.06.2024

Laura Fraiß eh

Danksagungen

Abschließend, gegen Ende meiner Studienzeit möchte ich diese Zeilen nutzen und mich bei allen Personen bedanken, welche mir den Weg geebnet haben, um meine Ziele erreichen zu können.

Allen voran möchte ich meinen Eltern und meinen Schwestern, sowie meinen Großeltern meine Dankbarkeit ausdrücken. Auf verschiedenste Arten und immerzu großzügig erreichte mich in meiner Studienzeit die Hilfe jedes Einzelnen und nur so konnte ich diesen Weg überhaupt erst zu Ende gehen. Lieber Michi, liebe Lilly auch euch darf ich für jegliche Unterstützung in meinem Leben danken.

Meinen Diplomarbeitbetreuern Univ. Doz. Dr. Navid Ardjomand und Dr. Elfriede Wissiak darf ich meine tiefste Dankbarkeit ausdrücken. Lieber Navid, liebe Elfi, danke, dass ihr mir immer als fachliches Vorbild vorangegangen seid und mir die Vielseitigkeit und Schönheit der Augenheilkunde ein Stück nähergebracht habt. Danke Navid, dass du für Fragen und Hilfestellungen jederzeit erreichbar warst. Ich durfte viele wertvolle Lehren aus deinen Ratschlägen ziehen, auch abseits der Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Einleitung

Beim Keratokonus handelt es sich um eine Erkrankung der Hornhaut, welche eine Vorwölbung und gleichzeitig eine Ausdünnung dieser bedingt. Unbehandelt kann die Ausprägung der Krankheit immer weiter fortschreiten und irreversible Hornhautschäden anrichten, sodass Betroffene eine Behandlung mittels Hornhauttransplantation benötigen. Neben der Progredienzneigung des Keratokonus, welche mittels kornealem Crosslinking eingehalten werden kann, stellt die im Zuge der Krankheit auftretende Visusverschlechterung ein weiteres Problem dar. Häufig sind Patient*innen mit den unzureichenden Korrekturen des Visus, der durch die Hornhautveränderungen des Keratokonus eingeschränkt ist, unzufrieden. Klassische Sehbehelfe im Sinne von Brillen oder Kontaktlinsen können häufig nicht den gewünschten Ausgleich der Keratokonus-induzierten Fehlsichtigkeiten, welche sich häufig als Myopie mit irregulärem Astigmatismus äußern, erzielen. Dadurch ergibt sich ein Bedarf an alternativen Methoden, um die Alltagszufriedenheit der Patient*innen zu erhöhen. In diesem Fallbericht werden sechs Patient*innen mit fortschreitendem Keratokonus vorgestellt. Allen gemein ist eine Ausprägung der Krankheit, welche einerseits eines Progredienzstopps bedarf und andererseits bereits den Visus stark eingeschränkt hat und diesbezüglich eine Verbesserung gewünscht ist. Durch die sequenzielle Anwendung eines kornealen Crosslinkings und einer photorefraktiven Keratektomie kann refraktivchirurgisch erfolgreich Abhilfe für beide Problemstellungen geschafft werden.

Methoden

Insgesamt erfolgte eine Behandlung von sechs Augen bei sechs Patient*innen. Allen gemein ist das Vorkommen eines behandlungsbedürftigen, fortschreitenden Keratokonus und ein korrigierter präoperativer Visus von 0,63 oder weniger. Dieser wurde mittels sequenzieller Anwendung eines kornealen Crosslinkings und photorefraktiver Keratektomie chirurgisch versorgt. Die Eingriffe erfolgten in den Jahren 2013 und 2014. Eine Keratokonusprogredienz wurde zuvor bei allen Patient*innen durch wiederholte

tomographische Hornhautaufnahmen detektiert. Bei Diagnose und Verlaufskontrollen des in dieser Studie eingeschlossenen Kollektivs an Patient*innen, wurde das Keratokonus-Früherkennungstool nach Belin/Ambrosio angewendet. Dabei handelt es sich um eine Keratektasie-Farbdarstellung, welche mithilfe von Aufnahmen einer Scheimpflug-Pentacam-Kamera (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) erstellt werden kann.

Postinterventionell wurden alle Augen mit einer Schutzkontaktlinse versorgt, welche bis zum Epithelverschluss in den behandelten Augen belassen wurde. Die lokale Tropftherapie für den Nachsorgezeitraum stellte sich aus Betamethason, Ofloxacin und befeuchtenden Augentropfen zusammen. Die postoperative Nachbetreuung der Patient*innen erfolgte in einem Zeitraum zwischen sechs und 48 Monaten. In nächster Instanz wurde sieben Jahre postinterventionell die Planung zu einer erneuten Vorstellung vorgenommen.

Schlussfolgerung

Diese retrospektive Fallserie zeigt, dass eine kombinierte Anwendung von PRK und CXL in der Therapie des Keratokonus einen refraktivchirurgischen Ansatz bieten kann. Die Stabilität der Hornhaut konnte einerseits wieder hergestellt werden und andererseits erzielten die Patient*innen postoperativ verbesserte Visuswerte. Auch im 7-Jahre Follow-up werden weiterhin stabile Werte beim vorstelligen Patienten ermittelt.

Abstract

Purpose

Keratoconus is a corneal disease that leads to a central thinning and an apical bulging of the cornea. If left untreated, the progressive characteristic of the disease can cause irreversible damage to the cornea. Those damages can require the need of a corneal transplant. A further problem besides the tendency of progression is an restriction of visual acuity, that also occurs in affected eyes. An inadequate correction of the visual acuity, as cause of the complex corneal changes due to keratoconus leads to dissatisfied patients. Traditional visual aids, like spectacles or contact lenses often achieve insufficient correction of keratoconus-induced visual defects, which typically occur as myopia and irregular astigmatism. What that need for alternative methods to increase patients' everyday satisfaction, we present six patients with progressive keratoconus in this case report. They all have in common that the progression of their disease needs to come to a halt but also an improvement of their severely restricted visual acuity is desired. A sequential application of corneal cross-linking and photorefractive keratectomy provides a remedy for both problems.

Methods

A total of six eyes in six patients were treated. They all had the presence of progressive keratoconus, that requires treatment and a preoperative corrected visual acuity of 0.63 or less in common. They all were surgically treated by sequential application of corneal crosslinking and photorefractive keratectomy. The procedures were performed in 2013 and 2014. In all patients a progression of the disease was previously detected by repeated corneal tomography. The keratoconus early detection tool according to Belin/Ambrosio was used for diagnosis and follow-up of the patients included in this study. This is a keratectasia colour image that can be created using images from a Scheimpflug Pentacam camera (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Post-interventionally, all eyes were fitted with a protective contact lens until epithelial closure. The postoperative local therapy consisted of betamethasone, ofloxacin and

moisturising eye drops. The patients were examined for six to 48 months after surgery. Another follow-up was planned seven years after the intervention.

Conclusion

This retrospective case series presents the combined application of PRK and CXL as a refractive surgical approach in the treatment of keratoconus. Corneal stability could be restored and an improvement of visual acuity occurred postoperatively. The 7-year follow-up showed a stable outcome in the presenting patients.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| DANKSAGUNGEN | II |
| ZUSAMMENFASSUNG | III |
| ABSTRACT | V |
| INHALTSVERZEICHNIS | VII |
| GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN | IX |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | X |
| TABELLENVERZEICHNIS | XI |
| 1 EINLEITUNG | 12 |
| 1.1 AUFBAU DER HORNHAUT | 12 |
| 1.1.1 EPITHEL | 14 |
| 1.1.2 STROMA | 15 |
| 1.1.3 ENDOTHEL | 16 |
| 1.2 KERATOKONUS | 17 |
| 1.2.1 EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE | 17 |
| 1.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE UND HISTOPATHOLOGIE | 18 |
| 1.2.3 DIAGNOSTIK | 20 |
| 1.2.4 KRANKHEITSVERLAUF UND KOMPLIKATIONEN | 21 |
| 1.2.5 THERAPIEMÖGLICHKEITEN BEI KERATOKONUS | 22 |
| 1.3 PRK | 25 |
| 1.4 KORNEALES CROSSLINKING | 27 |
| 1.4.1 CHEMISCHE REAKTIONEN | 28 |
| 1.4.2 KONTRAINDIKATIONEN UND KOMPLIKATIONEN | 28 |
| 1.5 TOMOGRAPHIE DER HORNHAUT | 30 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 31 |
| 2.1 PATIENTENKOLLEKTIV | 31 |
| 2.2 DATENERHEBUNG | 31 |
| 2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG | 32 |
| 2.4 EINHALTUNG ETHISCHER RICHTLINIEN | 32 |
| 2.5 FALLVORSTELLUNGEN | 33 |
| 2.5.1 PATIENTIN 1 | 33 |
| 2.5.2 PATIENT 2 | 37 |
| 2.5.3 PATIENT 3 | 42 |
| 2.5.4 PATIENTIN 4 | 46 |
| 2.5.5 PATIENT 5 | 51 |
| 2.5.6 PATIENT 6 | 54 |
| 3 ERGEBNISSE | 59 |
| 4 DISKUSSION | 61 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 4.1 LIMITATIONEN | 65 |
| 5 KONKLUSION | 66 |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | 68 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| EZM..... | extrazelluläre Matrix |
| UV..... | Ultraviolett |
| MMP..... | Matrix-Metalloprotease |
| DALK..... | deep anterior lamellar Keratoplasty |
| PK..... | perforierende Keratoplastik |
| PRK..... | photorefraktive Keratektomie |
| CXL..... | corneal Crosslinking |
| ArF..... | Argon fluoride |
| Dpt..... | Dioptrie |
| POS..... | Producta ophthalmica sterilisata |
| K-Wert..... | keratometrischer Brechwert |
| Kmax..... | maximaler keratometrischer Brechwert |
| ABAK..... | frei von Benzalkoniumchlorid |
| NaCl..... | Natriumchlorid |
| USA..... | United States of America |
| FDA..... | Food and Drug Administration |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Pentacam-Aufnahme 2 Monate präoperativ | 34 |
| Abbildung 2: Pentacam-Aufnahme 2 Monate postoperativ | 35 |
| Abbildung 3: Pentacam-Aufnahme 5 Monate präoperativ | 38 |
| Abbildung 4: Pentacam-Aufnahme 6 Tage präoperativ | 39 |
| Abbildung 5: Pentacam-Aufnahme 6 Monate postoperativ | 40 |
| Abbildung 6: Pentacamaufnahme 2 Monate präoperativ | 42 |
| Abbildung 7: Pentacam-Aufnahme 6 Monate postoperativ | 44 |
| Abbildung 8: Pentacam-Aufnahme 30 Monate postoperativ | 45 |
| Abbildung 9: Pentacam-Aufnahme 1 Monat präoperativ | 47 |
| Abbildung 10: Pentacam-Aufnahme 3 Monate postoperativ | 48 |
| Abbildung 11: Pentacam-Aufnahme 11 Monate postoperativ | 50 |
| Abbildung 12: Pentacam-Aufnahme am OP-Tag präoperativ | 51 |
| Abbildung 13: Pentacam-Aufnahme 1 Monat postoperativ | 52 |
| Abbildung 14: Pentacam-Aufnahme 1 Monat präoperativ..... | 56 |
| Abbildung 15: Pentacam-Aufnahme 5 Monate postoperativ | 58 |

Abbildung 1-15:

Dankend zu Verfügung gestellt von der Universitäts-Augenklinik des LKH-Univ.
Klinikum Graz und von Univ.- Doz. Dr. med. univ. Navid Ardjomand.

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 : Die wichtigsten Eckpunkte zu den beschriebenen sechs Patient*innen..... | 60 |
|---|----|

1 EINLEITUNG

1.1 Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut, welche als Teil der äußeren Augenhaut eine Vielfalt an Funktionen erfüllt, ist ein fünfschichtiges, transparentes Gewebe, lokalisiert an vorderster Front des Auges, um dort den Eintritt von Licht in das Innere des menschlichen Sehapparates zu ermöglichen. Neben der Funktion als Fenster zur Umwelt, fungiert sie als erste direkte Barriere des Auges selbst, um es vor ebendieser Umwelt, mitsamt potenziell gefährlichen Substanzen, wie beispielsweise krankheitserregenden Keimen, zu schützen. Der Tränenfilm, der die Hornhaut ständig befeuchtet, bezweckt zum einen, dass ein Funktionsverlust der Hornhaut durch Austrocknung und damit einhergehender Trübung vermieden wird und optimiert die Oberfläche zu mehr Ebenmäßigkeit, um dadurch scharfes Sehen zu gewährleisten. Zum anderen erfolgt die Ernährung der nicht vaskularisierten Hornhaut teilweise über den Tränenfilm. In ihm enthalten sind außerdem keimabtötende Stoffe, welche die Schutzfunktion der Hornhaut gegen Infektionen wiederum verstärkt. Eine oft vergessene Funktion der unscheinbaren, transparenten Hornhaut, besteht darin, den größten Teil der Brechkraft des Auges innezuhaben. Die Krümmung, welche in Richtung Lichteinfall erfolgt, ist so ausgeprägt, dass daraus eine Brechkraft von ungefähr 43 Dioptrien entsteht. Das Medium, welches sich direkt hinter der Hornhaut befindet, trägt dabei auch einen wesentlichen Anteil zur Brechkraft bei, denn die Kornea ist auch an der Innenseite von einer Flüssigkeit umgeben, dem Kammerwasser. Die Versorgung mit Nährstoffen, sowie der Abtransport von bereits verstoffwechselten Substanzen oder Fremdstoffen erfolgt über dieses Kammerwasser, sowie über das Randschlingennetz aus Blutgefäßen. Die umgebenden Flüssigkeiten, in Form des Tränenfilms und des Kammerwassers, sind jeweils von hohem Salzgehalt und wirken dadurch auf die Kornea entquellend und tragen so zur Aufrechterhaltung der Transparenz bei. Dass die Transparenz der Hornhaut gegeben sein kann, ist vielen Faktoren zu verdanken, einer davon ist der oben beschriebene Nährstoffversorgungsweg der Kornea, welcher es erlaubt, eine direkte Blutgefäßversorgung in der Hornhaut selbst, zu umgehen.

Im Gegensatz zur Vaskularisation, ist die Innervation der Kornea ein von hoher Dichte an freien Nervenendigungen bestehendes, hochsensitives Konstrukt. Die Hornhaut kann dem Auge als Barriere, vor dem Eindringen mikroskopischer und kleiner Fremdkörper, dienen, jedoch bedarf es zum Schutz vor größeren Einwirkungen, einer Schlusfunktion, welche durch das Lid mitsamt den Wimpern hergestellt wird. Der sogenannte Kornealreflex, oder Lidschlussreflex, wird ausgelöst, um ebensolchen Einwirkungen vorzugreifen und weiters auch, um das Auge vor einer Austrocknung zu bewahren. Der Reflex ist durch die sensible Innervation der Kornea gegeben, welche in keinem anderen Bereich des menschlichen Körpers, vergleichsweise dicht angeordnet ist. Ein Ausfall der kornealen Nerven, welche auf Berührung, Schmerz und Temperatur reagieren können, würde zu einem Verlust der epithelialen Funktionen der Hornhaut und zu einer Degeneration führen. Die Innervation erfolgt durch den Nervus trigeminus. Genauer durch den Nervus ophtalmicus, welcher einen von drei Ästen des 5. Hirnnerves darstellt. Der Nervus ophtalmicus teilt sich wiederum in drei Äste auf, wovon einer als Nervus nasociliaris bezeichnet wird. Dieser Nerv gibt den langen hinteren Ziliarisnerv ab, welcher von hinten nach vorne laufend an die Hornhaut des Auges gelangt und diese, neben anderen Strukturen, innerviert.(1-3)

Die fünf Schichten der Hornhaut bestehend aus Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descement-Membran und Endothel, ergeben zusammen eine Struktur mit einer Stärke von rund 520 μm im Zentrum und 670 μm randläufig.

Die Hornhautdickenwerte schwanken dabei jedoch individuell von Mensch zu Mensch teilweise stark. Anders verhalten sich hierbei wiederum die Maße des kornealen Durchmessers, welche kaum variieren und in der Vertikale 10,6 mm betragen und in der horizontalen 11,6 mm messen. (1)

1.1.1 Epithel

Das Epithel der Cornea ist ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel, welches bei einer Dicke von 40 bis 50 μm aus vier bis sechs Zellschichten besteht und sich von der Basalschicht ausgehend, vollständig erneuern kann. Diese Erneuerung kann innerhalb von sieben Tagen vonstattengehen und reine Epithel-verletzungen beziehungsweise –defekte können ohne Narbenbildung abheilen. Die Lebensspanne der Epithelzellen der Hornhaut, beträgt jedoch auch unter normalen Bedingungen nicht mehr als sieben bis zehn Tage. Somit erneuert sich das Epithel der Hornhaut in der Regel einmal wöchentlich zur Gänze. Verbunden sind die Zellen durch Desmosomen, Gap junctions, Tight junctions, sowie durch Adhärens-Kontakte. Zur Basallamina hin ist eine Verbindung durch Hemidesmosomen gegeben. Die äußersten Epithelschichten bestehen vorrangig aus flachen, polygonalen Zellen mit apikalen Mikrovilli und Mikroplicae und zwischen den Zellen verhindern Tight junctions das Eintreten von Tränenflüssigkeit in den Interzellulärraum. Oberflächlich ist die Cornea ständig durch einen Tränenfilm benetzt, und ist durch viele freie Nervenendigungen eine der empfindlichsten Körperoberflächen des menschlichen Körpers. Diese Nervenfasern, vom Nervus ophtalmicus kommend, strahlen vom Limbus kommend in die Cornea ein, aus ebendiesem Limbus wandern auch die Stammzellen ein, welche für die Zellregeneration des Epithels verantwortlich sind. Die Stammzellen liegen dort in einer Zone, welche sich außerhalb der transparenten Cornea befindet. In dieser Lage können sich die Stammzellen vor UV-Strahlen durch Pigmentierung schützen. Die unteren Zellschichten des Epithels werden aus suprabasalen Zellen, welche auch als Flügelzellen bezeichnet werden. Im Gegensatz zu den oberflächlicheren Zellschichten sind diese Zellen nicht flach. Die basale Zellschicht, welche bis zu 20 μm dick ist und neben Stammzellen auch die Basalzellen beinhaltet, welche befähigt sind eine Mitose zu durchlaufen, sitzt der Bowman-Membran auf, welche bereits zum darunter befindlichen Stroma gezählt werden kann. Die Bowman-Membran ist zellfrei, ungefähr 18 μm dick und besteht aus kollagenen Fasern und Grundsubstanz. Die Membran wird vom Hornhautstroma gebildet. (1-3)

1.1.2 Stroma

Das Stroma, welches als mittlere Schicht der Hornhaut fungiert, macht ungefähr 90% der Gesamtdicke der Cornea aus. Das Stroma lässt sich in 3 Anteile unterteilen. Dabei grenzt die Bowman-Membran, als eine dieser Schichten, nach vorne hin das Stroma von der Hornhaut ab, in posteriorer Lage ist die sogenannte Descemet-Membran als hinterste Stromaschicht zwischen Stroma und Endothel positioniert. Das Stroma per se macht neben den beiden Membranen die dritte Schicht in der Unterteilung des Hornhautstromas aus. Aufgrund ihrer wichtigen Funktionen und der guten Abgrenzbarkeit werden die Bowman-Membran sowie auch die Descemet-Membran auch als eigene Schichten der Hornhaut neben Epithel, Stroma und Endothel angesehen.

Die Bowman-Membran korrespondiert ständig Interaktionen des Stromas mit dem Epithel der Hornhaut, dabei wird die Basalmembran des Epithels und das Stroma über die Bowman-Membran miteinander verankert. Für diese Verankerung sorgen Kollagen VII-Ankerfibrillen, sowie Kollagen IV-Ankerplaques, welche zwischen dem Netzwerk aus kollagenen Fasern und extrazellulärer Matrix eingebettet sind. Die Bowman-Membran kann sich nicht erneuern, nachdem sie einmal beschädigt wurde, und wird im Laufe der Jahre mit dem Alterungsprozess im menschlichen Auge dünner. Ein Fehlen oder eine Ausdünnung dieser scheinen jedoch keine beeinträchtigenden Auswirkungen auf die Funktion des Sehapparates zu haben.

Das Stroma per se unterscheidet sich im Aufbau von der Bowman-Membran vor allem hinsichtlich der vorbestehenden Kollagen-Art. Das Stroma setzt sich aus extrazellulärer Matrix, Wasser und einem Netzwerk, welches aus EZM-synthetisierenden Keratozyten aufgebaut ist, zusammen. Die Hauptfunktion des Stromas besteht darin, Kollagen I in höhergeordnete Strukturen umzubauen, hierzu zählen Fibrillen und Lamellen. Die Kollagenfasern arrangieren sich miteinander zu Fibrillen und diese wiederum bilden durch eine parallele Anordnung zueinander Lamellenschichten aus. Die beschriebene, besondere Anordnung und Architektur der Fibrillen und Lamellen in der Hornhaut sind ausschlaggebend für den Funktionserhalt und in erster Linie auch für das Fortbestehen der Transparenz der Hornhaut. Veränderungen der architektonischen und hierarchischen Anordnung der Hornhautsubstanz können zu Pathologien oder einem Funktionsverlust, beziehungsweise zu einer Funktionseinschränkung des Sehapparates führen. Auch innerhalb des Stromas selbst gibt es noch Unterschiede im Aufbau dieses. Dabei ergibt

sich zwischen den einzelnen Fibrillen im vorderen Bereich mehr Platz, im Vergleich zum interfibrillären Abstand im hinteren Stromaanteil. Außerdem sind die Fibrillenanordnungen im hinteren Stromabereich strikter angelegt.

Den hintersten Anteil des Stromas bildet schließlich anknüpfend an die Basalmembran des Endothels, die Descemet-Membran. Bei dieser Membran kommt es im Laufe des Lebens zu einer Dickenzunahme. So kann diese im Alter bis zu 10 μm dick sein. Der vordere Anteil dieser Membran entsteht bereits in der Embryonalzeit. Dieser Teil der Membran zeigt sich gebändert, bei einer Stärke von ungefähr 3 μm . Die hintere Region, welche sich nach der Geburt weiterentwickelt, ist amorph. (2, 4)

1.1.3 Endothel

Bestehend aus einer Einzellige, ist das Endothel der Hornhaut bei der Geburt um die 10 μm dick. Die Zellen des Endothels verflachen jedoch im Laufe des Lebens und erreichen bis zur Adoleszenz ungefähr eine endgültige Dicke von 4 μm . Zwischen den Zellen halten in dieser Schicht gap junctions und tight junctions die Verbindungen. An der basalen Seite hin zur Descemet-Membran sorgen Hemidesmosomen für die Haftung. Im Laufe des Lebens wird das Endothel nicht nur dünner, sondern auch die Zelldichte innerhalb der Schicht nimmt ab. Bei der Geburt umfasst diese ungefähr 3500 Zellen/ mm^2 und bei einer gesunden Hornhaut nimmt die Dichte der Zellen um ungefähr 0.6% ab. Eine der wichtigsten Aufgaben des Endothels ist die Abschwellung der Hornhaut, beziehungsweise des Stromas dieser, und dem zugrundeliegend die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts. Die Regulation kann über einen osmotischen Gradienten vom hypoosmotischen Stroma in das hypertone Kammerwasser erfolgen. Als Barriere fungiert dazwischen das Endothel. Die Zellen jenes Endothels können keine Mitose vollziehen, was bedeutet, dass die Reserven an Zellen, welche zum Zeitpunkt der Geburt bestehen, sich nicht weiter erneuern oder teilen können. Bei bekannter Zellzahlabnahme, im Laufe des Lebens, kann die Abnahme auf eine kritisch niedrige Zellzahl von unter 500 Zellen/ mm^2 , schlussendlich das Risiko einer Ausbildung eines Hornhautödems erhöhen. Weiters können sich die Zellen des Endothels ausdehnen, um die freien Lücken der abgebauten Zellen, zu schließen. Durch dieses Ausdehnen verlieren die Zellen jedoch ihre ursprüngliche Form und werden polymorph. Die entwässernde Wirkung des Endothels kann durch polymorphe Zellen, sowie durch eine verminderte Zelldichte gleichermaßen eingeschränkt sein. Eine solche Einschränkung führt infolgedessen zu einem Ödem. (2)

1.2 Keratokonus

Als Keratokonus wird eine Erkrankung des Auges definiert, welche zu dem Formenkreis der ektatischen Hornhauterkrankungen gezählt wird. Erstbeschrieben wurde sie 1854 von Nottingham, in London. Die Krankheit gilt als progredient verlaufend und betrifft zumeist beide Augen, dabei kann es jedoch häufig zu einer Verzögerung im Auftreten kommen und vorerst nur ein Auge betroffen sein, bevor Jahre später die Beschwerden des Partnerauges zu Tage kommen. Als Altersgipfel für das erstmalige Auftreten eines Keratokonus findet sich in der Literatur die Zeitspanne zwischen 20. und 30. Lebensjahr häufig wieder.(5) Die Progredienz der Erkrankung endet zumeist spätestens um die 4. Lebensdekade. Dabei gilt, dass jüngere Patient*innen eher zu einer Progression neigen, während bei älteren Patient*innen das Risiko des Fortschreitens geringer ist. (6) Im Zuge dieser ektatischen Hornhauterkrankung schwächt die Stabilität der Kornea ab und sie kann dem physiologischen Augeninnendruck nicht mehr funktionsgetreu standhalten. Folglich bildet sich eine kegelförmige Ausformung der Hornhaut mit einer damit einhergehenden Ausdünnung dieser aus. (7) Lokalisiert ist der Kegel in den meisten Fällen zentral der Hornhaut, sowie auch in der unmittelbaren Umgebung des Zentrums. Im Gegensatz dazu ist die Peripherie der Hornhaut keine primär typisch betroffene Lokalisation. Es wird trotzdem zwischen zentralen, parazentralen und peripheren Kegeln unterschieden.

1.2.1 Epidemiologie und Pathogenese

Die Inzidenz wird zwischen 1.5 und 25 Fälle auf 100.000 Personen weltweit pro Jahr geschätzt und dabei liegt die Prävalenz zwischen 0.2 und 4790 Fällen auf 100.000 Personen. (5) Die Schwankungen, respektive großen Reichweiten zwischen den angeführten Zahlen ergeben sich aus den verschiedenen regionalen Angaben zu den Erkrankten. Die Prävalenz in Russland beispielsweise erreicht mit 0.2 bis 0.4 Fällen pro 100.000 Einwohner*innen nur einen Bruchteil des Wertes der saudi-arabischen Bevölkerung, welcher bei ungefähr 4790 pro 100.000 Personen liegt. (5) Die angegebenen Zahlen werden aus klinischen Daten und Krankenhausdaten ermittelt und beziehen somit nur Personen, welche Zugang zu medizinischer Betreuung haben, mit ein. Dem

entsprechend weichen die tatsächlichen epidemiologischen Zahlen von den angegebenen Werten noch ab und sind kritisch zu interpretieren.

Die genaue Pathogenese des Keratokonus wirft immer noch viele Fragen auf und konnte noch nicht zufriedenstellend geklärt werden. Es handelt sich jedoch um eine multifaktoriell und multigenetisch bedingte Erkrankung. (8)

Das Auftreten eines Keratokonus kann auch bei Patient*innen einhergehen, welche an anderen Grunderkrankungen oder Syndromen leiden. Hierzu zählen Assoziationen zu einem Down-Syndrom oder Noonan Syndrom, der Leberschen kongenitalen Amaurose, dem Marfansyndrom oder dem Ehlers Danlos Syndrom.(5, 8) Auch bei Auftreten ohne Syndrom- oder Krankheitsassoziation ist an der Keratokonus-Pathogenese die Beteiligung einer genetischen Komponenten anzunehmen. Denn, eine positive Familienanamnese und ein höheres Risiko eines Krankheitsausbruchs innerhalb der Verwandtschaft ersten Grades von Betroffenen ist zu beobachten.(8)

Ursprünglich wurde der Keratokonus immer als nicht-entzündliche Augenerkrankung definiert, doch rezent konnte auch ein Einfluss inflammatorischer Prozesse in die Genese der Erkrankung nachgewiesen werden.

Nennenswerte Risikofaktoren, welche das Entstehen eines Keratokonus begünstigen können, sind neben einer familiären Häufung auch eine Neigung der Betroffenen zu atopischen Erkrankungen und Allergien oder häufiges Augenreiben.

1.2.2 Pathophysiologie und Histopathologie

Die extrazelluläre Matrix in der Hornhaut verändert sich durch die Erkrankung aufgrund einer vermehrten Proteolyse bei gleichzeitig herabgesetztem Vorhandensein von Proteinaseinhibitoren. Verantwortlich für proteolytische Vorgänge sind dafür spezifische Enzyme, welche in der Hornhaut bei erhöhtem Vorkommen Kollagen und extrazelluläre Matrix abbauen. Durch diesen Abbau ergibt sich als Schlussfolgerung eine Ausdünnung des Stromas. Der natürliche Gegenspieler liegt physiologischer Weise in Form von Proteinaseinhibitoren in einem natürlichen Gleichgewicht vor, doch auch hier kommt es zu einer Störung und den übermäßig vorhandenen Enzymen wird nicht entgegengewirkt. Nachweislich sind im Epithel und im Tränenfilm von Keratokonusaugen unter anderem mehr sogenannte MMP-1- und MMP-9-Enzyme. Über die Ausschüttung von MMP-9 reagieren Epithelzellen der Hornhaut auf beispielsweise Stress oder Verletzungen, um in

weiterer Folge eine Remodellierung der extrazellulären Matrix zu bewirken. Auch Interleukine und andere proinflammatorische Zytokine können die Ausschüttung von MMP-9 initiieren.(9) Auch oxidativer Stress und hormonelle Einflüsse haben einen Einfluss auf Entstehung und Progression des Keratokonus. (9)

Aus histologischen Untersuchungen geht hervor, dass alle Schichten der Hornhaut von der Erkrankung betroffen sind. Die anterioren Anteile der Hornhaut sind jedoch stärker beteiligt und zeigen mehr Abweichungen vom Gesunden als die posterioren Anteile. So zeigt sich, dass in frühen Phasen des Keratokonus die Erkrankung zumeist nur auf Epithel, Bowman-Lamelle und Stroma begrenzt ist.(5) Aus einer Studie, welche sowohl die Gesamthornhautdicke als auch die Stromadicke, sowie die Epitheldicke bei Keratokonuspatient*innen, mit einer Kontrollgruppe bestehend aus gesunden Proband*innen verglich, ergab sich, dass alle drei verglichenen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten und die Gruppe der Erkrankten, niedrigere Dickenwerte aufwies. (10)

Trotzdem zeigen sich auch Fälle, in welchen die Hornhautdicke durch die Erkrankung zunimmt oder im Laufe der Krankheit unverändert bleibt.(5)

Die Descemet-Membran ist seltener durch die Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen und bezüglich des Endothels bestehen schwierige Voraussetzungen, um Veränderungen dieser mit Sicherheit der Erkrankung zuordnen zu können. Denn es kommen verschiedenste Korrekturlinsen in Keratokonuspatient*innen zum Einsatz, welche die Morphologie des Endothels ebenfalls verändern können und es ergibt sich eine erschwerte Beurteilbarkeit des Endothels bei fortgeschrittenen Hornhautbefunden.(5) Untersuchungen haben gezeigt, dass die wichtige architektonische Sonderanordnung von Kollagen im Hornhautstroma durch die Erkrankung beeinträchtigt wird. Diesbezüglich zeigen sich unter anderem vermehrt Befunde mit verminderter Lamellenanzahl, verglichen zu gesunden Augen. (5, 7) Auch die Ausdünnung der Hornhaut und die entstehende Ektasie bei Keratokonuserkrankungen sind assoziiert mit einer Aufspaltung der vorderen Stromalamellen in untergeordnete Bündel aus Kollagenfibrillen. Die Basalzellen des Hornhautepithels können degenerieren, ihre strenge Anordnung verlieren und sich vergrößern, um die verringerte Dichte an Zellen, welche ebenfalls mit der Erkrankung einhergehen kann, auszugleichen und Lücken zu schließen. Auch im oberflächlichen Anteil des Hornhautepithels zeigen sich krankheitsbedingt, bei weitem Fortschritt, Veränderungen mit verlängerten, spindelförmigen Zellen. (5)

Durch diese Störungen im Grundgerüst der Hornhaut entsteht eine Abschwächung der kornealen Stabilität und die damit einhergehenden Abnormalitäten des Keratokonus. Weitere sehr charakteristisch in Keratokonusaugen auftretende Merkmale neben der Ausdünnung des kornealen Stromas mit Faltungen im Sinne von Vogt Striaen, und der Ablagerung von Eisen in der Basalschicht des Epithels, welche als Fleischerring sichtbar wird, sind Bruchstellen in der Bowman-Membran. Diese entstehen wiederum durch das krankheitsbedingt schwächer werdende Netzwerk der Kollagene. (7) Die mikroskopisch sichtbaren Vogt-Striae entstehen aufgrund von erhöhter Spannung, können durch Bulbusdruck geglättet werden und sind daher nicht histologisch sichtbar. (9) Auch auf die nervalen Strukturen der Hornhaut wirkt sich diese fortschreitende Erkrankung aus. Somit ist die Innervation, sowie auch die Sensibilität und das Empfinden herabgesetzt. (11)

1.2.3 Diagnostik

Das Auffinden von Keratokonuslinien (Vogt-Linien) oder Fleischer-Ringen in der Spaltlampenuntersuchung, welche typischerweise bei Keratokonuspatient*innen auftreten, kann in der Diagnosefindung zielführend sein. Bei Ersteren werden zarte Linien des Hornhautparenchyms, welche häufig vertikal verlaufen, beschrieben. Im Gegensatz dazu, handelt es sich bei den Fleischerringen um Ferritinablagerungen an der Kegelbasis. Diese erscheinen dort braungelblich bis grünlich. Der Goldstandard in der Keratokonus-Diagnostik findet sich jedoch in einer Hornhaut-Tomographie wieder. Eine frühe Diagnose kann im Laufe der Erkrankung einen positiven Einfluss auf Prognose und Verlauf haben. Jedoch liegt hier auch die Schwierigkeit verborgen. In frühen Stadien fallen Betroffene häufig bei Kontrollen klinisch nicht auf, wenn typische Symptome oder die oben beschriebenen Auffälligkeiten in der Spaltlampenuntersuchungen, welche sich bei Fortschreiten zeigen können, nicht gegeben sind. Die Sehprobleme sind in jenen frühen Phasen der Erkrankung oft nicht von einer gewöhnlichen Myopie oder einem Astigmatismus ohne besonderem Krankheitswert zu unterscheiden und werden gleich wie diese mit Sehbehelfen gut eingestellt. Symptomlose, gut korrigierbare Patient*innen mit einem im Anfangsstadium befindlichen Keratokonus werden somit im Alltag zumeist nicht mittels Tomographie oder anderen weiterführenden diagnostischen Mitteln abgeklärt und

fallen erst in einem fortgeschritteneren Stadium auf. Eine frühe Detektion würde sich positiv auf das Outcome der Patient*innen auswirken, da von Anfang an regelmäßige Verlaufskontrollen initiiert werden können und bei Krankheitsfortschritt und Handlungsbedarf schneller eingegriffen werden kann, beispielsweise durch das Durchführen eines kornealen Crosslinkings. Damit können die Kollagenvernetzungen der Hornhaut verstärkt und eine weitere Progression eingeschränkt, respektive aufgehalten werden. Dieser Progressionsstopp, der durch das Crosslinkingverfahren herbeigeführt werden kann, trägt maßgeblich dazu bei, die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation in Keratokonuspatient*innen zu minimieren.

1.2.4 Krankheitsverlauf und Komplikationen

Aufgrund der Veränderungen der Hornhaut treten im Laufe der Erkrankung auch optische Störungen und Verzerrungen auf und damit einhergehend kommt es bei den betroffenen Patienten*innen zu Fehlsichtigkeiten. Diese sind durch übliche Sehbehelfe oft schwer zu korrigieren und führen bei den Patient*innen häufig zu keiner signifikanten Besserung des Visus. Dabei ist ein typisches Merkmal das Auftreten eines unregelmäßigen Astigmatismus, welcher oft nicht exakt um eine Achse bestimmt werden kann. Die teilweise starke Sehschwäche bei Betroffenen und ein Management, um diese zu verbessern, ist eines von zwei sehr wichtigen Aspekten, welche in der Betreuung von Keratokonuspatient*innen eine zentrale Rolle spielen. Der zweite wichtige Punkt, welcher nicht weniger beachtet werden darf, ist das Fortschreiten der Erkrankung. Dieses bedarf regelmäßiger Kontrollen und im Zweifelsfall auch einer unabwendbaren chirurgischen Intervention, um den Keratokonus zu stabilisieren und eine weitere Progression zu verhindern.

Im Krankheitsverlauf können bei starken Ausprägungen Hornhautvernarbungen entstehen. Hornhautnarben wirken sich auf den Visus von Betroffenen vor allem bei zentraler Lokalisation stark beeinträchtigend aus. Vernarbungen der Hornhaut können unter anderem auch nach Auftreten eines Hydrops corneae zurückbleiben. Bei einem im Verlauf einer Keratokonuserkrankung hervorgerufenen Hydrops corneae gelangt durch eine

Schädigung der Descemet-Membran und des Endothels Kammerwasser in das Hornhautstroma und Epithel, wodurch ein Hornhautödem resultiert. Das Auftreten eines solchen Hydrops ist selten und wird mit einer Häufigkeit von ungefähr 2.6%-2.8% aller Keratokonuspatient*innen angesehen. (12)

1.2.5 Therapiemöglichkeiten bei Keratokonus

Für die Erkrankung gibt es keine Therapie, welche eine Heilung hervorbringen würde, weder im konservativen noch im chirurgischen Bereich. Nach einer Diagnosestellung kann somit den Patient*innen in erster Linie keine Intervention im klassischen Sinne angeboten werden. Vielmehr wird die Bedeutung regelmäßiger Kontrollen an die Betroffenen herangeführt.

Die weiterführende Behandlungsweise hängt in erster Linie von dem Fortschritt und der Ausprägung der Erkrankung ab. Nach Diagnosestellung ist primär wichtig die Patient*innen, mittels Verlaufskontrollen, in regelmäßigen Abständen zu untersuchen. Dabei wird durch Verwendung der Daten von eventuell bereits vorhandenen Voruntersuchungen eine Vergleichsreihe angelegt, um eine mögliche Progression früh zu detektieren. Es gibt verschiedenste Einteilungen und Klassifikation hinsichtlich des Keratokonus und in den letzten Jahren haben sich sehr viele neue oder weiterentwickelte Systeme in der Diagnostik dieser Erkrankung etabliert. Ein simpler und schon lange verwendeter Zugang der Klassifikation des Keratokonus erfolgt über die Ausprägung der zentralen Hornhautbrechkraft in eine milde, moderate, fortgeschrittene und schwere Form. Ein neueres wichtiges Instrument in der Keratokonusbehandlung stellt die ABCD-Klassifikation nach Belin dar, welche 2020 publiziert wurde und mithilfe welcher man die Erkrankung hinsichtlich vier verschiedener Parameter einteilen kann. (13) Die Entwicklung dieser Klassifikation ergab sich aus einem im Jahre 2015 abgehaltenen Konsensus zwischen asiatischen, amerikanischen und europäischen Hornhautspezialist*innen. (14) Für jede*n Betroffene*n kann das ABCD-Staging individuell bei Verlaufskontrollen neuerlich zu Rate gezogen und neu objektiviert werden, und so eine Vergleichsreihe erstellt werden. Die vier einfließenden Parameter setzen sich aus Hornhautvorderfläche, Hornhaurückfläche, Hornhaut-Dicke und dem mit Brille korrigierten Fernvisus zusammen. Alle Parameter werden mit einem Punktesystem, von 0-

4 reichend, einzeln beurteilt. Ein zusätzlicher Punkt, welcher objektiviert wird, ist das Vorliegen, respektive Nicht-Vorliegen von Hornhautnarben. (11, 13)

Zeigt nun eine Verlaufskontrolle eine Progression des Befundes und gibt der*die Patient*in subjektiv eine Sehverschlechterung an, ist die Indikationsstellung der Durchführung eines kornealen Crosslinkings in Betracht zu ziehen. Genauer gesagt müssen neben einer Sehverschlechterung drei weitere Kriterien berücksichtigt werden, wovon zumindest eines zutreffen muss, um ein Crosslinking durchführen zu können. Diese 3 Kriterien umfassen zum einen ein Zunehmen von mindestens einer Dioptrie Hornhautbrechkraft im Maximum dieser. Ist in der Refraktion weiters eine Zunahme des Astigmatismus um wiederum mindestens eine Dioptrie gegeben, wäre ebenfalls ein Kriterium erfüllt. Das letzte Kriterium umfasst eine Basiskurvenabnahme der Kontaktlinse um gleich oder mehr als 0.1 mm. (6)

Beim kornealen Crosslinking handelt es sich um einen photochemischen Prozess, welcher mithilfe von Riboflavin und UVA-Licht in der Hornhaut ausgelöst werden kann. Durch diese ausgelösten Reaktionen können sich zwischen den Kollagenen neue Quervernetzungen innerhalb der Hornhaut ausbilden und die durch die Erkrankung geschwächte Hornhautstruktur wird wieder gestärkt. Die Behandlung kann mittels lokaler Betäubung des Auges ambulant durchgeführt werden und ist eine kosten- und zeitgünstige Intervention, welche die Progression eines Keratokonus aufhalten kann und somit eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbildes stoppt.

Bei noch weiter fortgeschrittener Befundkonstellation, bei welcher die Durchführung eines kornealen Crosslinkings keine erwünschten Effekte mehr hervorbringen würde, respektive bereits erfolglos durchgeführt wurde, ist die letzte erwägenswerte Therapieform die einer Hornhauttransplantation. Nach Entfernung der pathologischen Hornhaut des*der Betroffenen wird eine gespendete körperfremde Hornhaut üblicherweise mit einer doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht nach Hoffmann aufgenäht. (15)

In der operativen Therapie des Keratokonus findet man auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie dabei zwei anwendbare Keratoplastikverfahren. Die perforierende Keratoplastik und die sogenannte tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK). Die beiden Verfahren unterscheiden sich im Bestehenlassen des körpereigenen Hornhautendothels voneinander. Bei der perforierenden Keratoplastik wird auch das Endothel des*der Spenders*Spenderin transplantiert, dahingegen reduziert sich das Transplantationsmaterial bei einer DALK auf die Schicht des Hornhautstromas. Die DALK, welche die jüngere Methode der beiden Angeführten darstellt, weist gegenüber

einer perforierenden Keratoplastik (PK) einige Vorteile auf. So ist das immunologische Outcome nach DALK aufgrund des Belassens des Empfängerendothels im Auge häufig ein Besseres und das Auftreten von Abstoßungsreaktionen reduziert. (15) (16) Auch die Rate an intraoperativen Komplikationen ist bei der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik geringer als bei Durchführung von perforierenden Keratoplastiken. (15) Postoperativ unterscheidet sich der Visus der Patient*innen bei Anwendung von DALK kaum vom Visus bei Patient*innen nach PK. (15, 17) Die Anwendung der DALK konnte sich trotz einiger Vorteile noch nicht als Standardmethode durchsetzen und dadurch eine PK komplett ersetzt werden. Somit werden beide Techniken zur Keratokonustherapie angewendet. (18) Das häufiger eingesetzte Operationsverfahren, in Form der PK, kommt weiterhin bei bis zu 10-20% der Keratokonuspatient*innen, welche in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium letztlich operativ behandelt werden müssen, zum Einsatz.(5)

1.3 PRK

Bei der photorefraktiven Keratektomie (PRK) handelt es sich um ein refraktivchirurgisches Verfahren zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten. Mittels Excimer-Laser werden dabei Laserstrahlen gezielt zur Bearbeitung der Hornhaut angewendet. Durch Wechselwirkungen zwischen dem Laser und dem Gewebe der Hornhaut kommt es so zu dem gewünschten Abtragungseffekt des Hornhautstromas. (19)

Bei den Excimerlasern wird ein Gasgemisch bestehend aus einem Edelgas, einem Puffergas und einem Halogen eingesetzt, somit sind sie als gepulste Gasentladungslaser einzuordnen. Das Gas wird zu einer sogenannten Besetzungsinversion angeregt, wodurch Komplexe bestehend aus dem jeweilig eingesetzten Halogen und Edelgas, entstehen. Beim Zerfall dieser Komplexe wird UV-Strahlung abgegeben. Die Wellenlängen der so entstandenen Strahlen sind vom Molekül, durch welchen Zerfall sie abgegeben wurden, abhängig und können zwischen 193nm und 351nm liegen. In der Praxis setzte sich der Einsatz eines ArF-Excimerlasers mit einer Wellenlänge von 193nm durch und zeigte die beste Abtragqualität bei einer kurzen Pulsdauer. (19)

Die Möglichkeit einer Gewebeabtragung durch Laserstrahlung im Bereich der Hornhaut wurde erstmalig 1985 an einem blinden Auge durch Theo Seiler erprobt.(20) Seither erfreuen sich refraktivchirurgische Eingriffe mittels Lasereinsatz einer immer größer werdenden Anwendungsbegehrtheit. Die Methodik des Eingriffes einer photorefraktiven Keratektomie umfasst in erster Instanz das Entfernen des Hornhautepithels, um eine Laserbestrahlung des darunter liegenden Stromas gewährleisten zu können und die Abtragung regelmäßig in der dafür vorgesehenen Schicht vornehmen zu können. Das Epithel wird dabei zumeist manuell, mithilfe von Bürsten oder Hockeymessern, unter Berücksichtigung der Intakthaltung der Bowman-Membran, abgetragen und das Stroma freigelegt. Auch die Anwendung von Alkohol kann zur Epithelentfernung verwendet werden. Bei einer maximal empfohlenen Abtragungstiefe von 100 µm, ergibt sich eine höchstmögliche Kurzsichtigkeitskorrektur von ungefähr 7 dpt. Nach erfolgter Laserabtragung wird das Operationsgebiet mittels isotoner Kochsalzlösung gespült und mit einer Schutzlinse versorgt. Postoperativ verschließt sich das Epithel der Hornhaut innerhalb von 2-4 Tagen wieder. Als häufig auftretender Befund in den Nachkontrollen nach durchgeführter PRK zeichnet sich ein Haze der Hornhaut ab. Dieses entsteht durch eine Apoptose von Keratozyten im Hornhautstroma und wird von den Patient*innen als

leichter Nebel im Blickfeld wahrgenommen. Nach einigen Monaten der Heilungsphase bildet sich die leichte Eintrübung der Hornhaut jedoch im Normalfall wieder zurück. Einer Hazeausbildung kann mittels der Applikation von Mitomycin C entgegengewirkt werden.

(21)

Die PRK stellt eine weitverbreitete, häufig angewendete Methode auf dem Gebiet der refraktiven Chirurgie dar, um myopen Patient*innen einen Alltag ohne Sehbehelfsanwendung zu ermöglichen.

Ausschlusskriterien und Kontraindikationen

Zu Lasereingriffen mittels PRK zugelassen, sind generell Patient*innen, welche das 18. Lebensjahr vollendet haben. Zu beachten ist bei jungen Patient*innen jedoch auch bei Erfüllung des Kriteriums des Mindestalters, dass stabile Refraktionswerte über einen längeren Zeitraum gegeben sein müssen. Ein Ausschlusskriterium für die Durchführung einer photorefraktiven Keratektomie stellt außerdem das Vorliegen einer Schwangerschaft dar. Auch bestimmte Grunderkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sprechen neben Grunderkrankungen im Augenbereich, wie beispielsweise eine Keratoconjunctivitis sicca, gegen eine Laserabtragung. Aufgrund der Reduzierung der Hornhautdicke, welche durch den Eingriff erfolgt, wird eine präoperative Mindestpachymetrie der Hornhaut von 500 µm, für eine Durchführung vorausgesetzt. Das Vorliegen von ektatischen Hornhauterkrankungen soll im Vorhinein ausgeschlossen werden. (22)

1.4 Korneales Crosslinking

In der Methode des kornealen Crosslinkings findet man ein Verfahren, welches zur Therapie ektatischer Hornhauterkrankungen, wie dem Keratokonus, eingesetzt wird. Dabei kann, durch die Stabilisierung der Hornhaut, ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt oder sogar gestoppt werden und langfristig sollen dadurch Hornhauttransplantationen bei Keratokonuspatient*innen vermieden werden. Die wesentlichen Faktoren, welche bei diesem Verfahren zum Einsatz kommen, sind UV-A Strahlung, Riboflavin und Sauerstoff. Außerdem spielen die Vernetzungsstellen des jeweiligen Auges eine große Rolle für den Erfolg der Methode.(23)

Erstmalig wurde 2003 eine prospektive Studie dazu veröffentlicht, nachdem die Methode 1990 von Deutschland aus publiziert wurde. (24, 25)

Durch Wollensak wurde 2003 die Stabilisierung der Hornhaut durch das korneale Crosslinking nachgewiesen, dabei wurden 23 Augen mit mildem bis fortgeschrittenem Keratokonus behandelt. (24, 26)

Seither werden neben dem Standard/Dresden-Protokoll (S-CXL), welches seit Jahren bereits viel erprobt wurde und sich als sicher und effektiv erwies, weitere Protokolle entwickelt und angepasst. Das zur Anwendung kommende Riboflavin, auch Vitamin B2 genannt, ist ein Fotosensibilisator, welcher gewählt wurde, da er wasserlöslich ist und gut in die Hornhaut diffundieren kann. Gleichzeitig stellt die Hydrophilie dieses Vitamins, aber eine Limitation für das Crosslinking-Verfahren dar, denn dadurch kann es die Tight-Junctions des Hornhautepithels und den darüber befindlichen lipidhaltigen Tränenfilm des Auges nicht gut überwinden. Diese Einschränkung wird umgangen, indem das Epithel vor der Riboflavinanwendung entfernt wird. Die Konzentration des Riboflavins ist so gewählt, dass auch bei vollständiger Sättigung der Kornea mit Riboflavin, bei der Annahme einer Hornhautdicke von 400 μm , so gut wie keine UVA-Strahlung durch das Stroma hindurch auf das Hornhautendothel treffen und dieses schädigen kann. Bei der Bestrahlung von Vitamin B2 mit UVA-Strahlung kommt es zu chemischen Reaktionen, unter anderem werden Sauerstoffradikale frei. Diese Sauerstoffradikale sind von größter Bedeutung für das Crosslinking-Verfahren, da durch sie die Kollagene und Proteoglykane vernetzt werden. Aus diesem Grund ist der Prozess auch sauerstoffabhängig. (23)

Für das Standard-Protokoll wird jeher seit der Pilotstudie von Wollensak 2003 ein UVA-Licht mit einer Wellenlänge von 370nm und einer Intensität von 3 mW/cm² eingesetzt. Bei einem Abstand von 1cm zum Auge wird das Licht für 30 Minuten appliziert. (26)

Die Durchführung eines Crosslinkings hat sich in den letzten Jahren zu einer Standardprozedur bei fortgeschrittenem Keratokonus etabliert. Die Progression wird dadurch aufgehalten und die Hornhaut stabilisiert und somit wird ein weiteres Fortschreiten der oft vorhandenen Visusverschlechterung gestoppt. Diese Therapieform trägt jedoch nicht dazu bei, den bereits gestörten Visus der Betroffenen zu beeinflussen. Auch nach einem kornealen Crosslinking sind die Einschränkungen des Sehens gleichermaßen bestehend, wie vor dem Eingriff.

1.4.1 Chemische Reaktionen

Im Auge entstehen die stabileren und vor allem verdichteten Vernetzungen, welche das CXL bezweckt, aufgrund mehrerer sequenziell ablaufender Teilreaktionen. Das applizierte Vitamin B2 reagiert mit dem UV-Licht und geht in den Zustand eines sogenannten Triplettriboflavins über. Dieses entstandene Molekül kann aber selbst nicht mit den Kollagenen reagieren. In diesem Moment wird die wichtige Reaktionsrolle, die der Sauerstoff trägt, bedeutend. Das angeregte Triplettriboflavin, welches zuvor Energie des UV-Strahls aufgenommen hat, gibt diese nun an den Sauerstoff weiter und wird selbst wieder in den Grundzustand zurückgeführt. Es entstehen Sauerstoffradikale, welche nun zwischen Proteoglykanen und Kollagen jeweils selbst, als auch untereinander kovalente Verbindungen knüpfen.(23)

1.4.2 Kontraindikationen und Komplikationen

Das CXL gilt grundsätzlich als ein sehr risikoarmes Verfahren. Einige Berücksichtigungen müssen trotzdem vor der Anwendung eingehalten werden, um Komplikationen zu vermeiden. Eine Gesamthornhautdicke von weniger als 400 µm und zentrale Hornhautnarben schließen neben einem akuten Keratokonus und Grunderkrankungen, welche gegen dieses Therapieverfahren sprechen, die Durchführung eines kornealen Crosslinkings aus. Unter letzterem Punkt versteht man Kollagenosen, rheumatoide Erkrankungen und eine schwere Ausprägung von Neurodermitis. (11)

Die Grenze von 400µm Pachymetrie gilt für das Standard-Dresdenprotokoll. Für dünnere Hornhäute wurde ein angepasstes Protokoll mit verkürzter Bestrahlungsdauer entwickelt. (23)

Eine anamnestisch abgelaufene Herpes-Keratitis stellt ebenso eine Kontraindikation dar, da durch den Eingriff eine Reaktivierung des Virus hervorgerufen werden kann.(11)

Eine vorübergehende Trübung der Hornhaut, ein sogenanntes ‚Haze‘ nach kornealem Crosslinking ist ein typisch auftretender Befund im Zuge des frühen physiologischen Wundheilungsprozesses, jedoch keine Komplikation.(11)

Auch 6-12 Monate postinterventionell, findet weiterhin eine vom Körper induzierte Heilung der Hornhaut statt und ein Verlust an stromalen Keratozyten, sowie Nervenfasern kann in dieser Zeit noch vorkommen.(9) Die Hornhautsensibilität und Nervenfaserverregeneration ist dabei nach 6 Monaten wieder in der Norm, eine Repopularisierung der Keratozyten erfolgt meist bis zum 12. postoperativen Monat. (9, 27) Komplikationen mit pathologischem Wert können in kurz- und langfristige eingeteilt werden, deren Vorkommen gilt jedoch mit einem Mittelwert von 3% als selten. (9) Zu den kurzfristigen Komplikationen zählen in erster Linie Heilungsstörungen an der Hornhautoberfläche nach, im Zuge des Eingriffes, durchgeführter Abrasio des Epithels. In diese Kategorie einzuordnen wären dabei beispielsweise infektiöse Keratitiden oder sterile Infiltrate, sowie Hornhautödeme.(9) Längerfristig ist das Auftreten von stromalen Narben, sowie eine erneut auftretende Progression der Grunderkrankung, also des Keratokonus, als Komplikation einzuordnen. (9)

1.5 Tomographie der Hornhaut

Eine für die Refraktivchirurgie wichtige Bildgebung zur Darstellung der Hornhautoberfläche stellt die Hornhauttomographie dar. Auch in der Diagnostik von ektatischen Hornhauterkrankungen, wie beispielsweise dem Keratokonus, findet man ein hilfreiches diagnostisches Instrument in der Erstellung von Hornhauttomographien.(28) Mithilfe des Scheimpflug-Prinzips werden dreidimensionale Darstellungen des Augen-Vorderabschnittes mit einer Pentacam® erstellt. Das Funktionsprinzip der Pentacam® basiert auf einer Scheimpflug-Kamera, welche um die optische Achse rotiert, bei gleichzeitiger Integration einer zentralen statischen Kamera.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Fallserie werden die Daten von sechs Patientinnen und Patienten retrospektiv analysiert. Diese wurden allesamt an der Grazer Universitäts-Augenklinik aufgrund einer Keratokonuskrankung von 2013 bis Ende 2014 vorstellig und darauffolgend an jeweils einem Auge mittels sequenzieller Anwendung einer PRK und einem CXL behandelt. Somit werden die Daten von sechs Augen von insgesamt zwei weiblichen und vier männlichen Personen erhoben. Ein Einschluss in die Fallserie erfolgt bei Patient*innen, deren Keratokonus sich nachgewiesen progredient entwickelte und bei welchen neben einer Stabilisierung des Krankheitsfortschreitens, mittels CXL auch eine Visusverbesserung, durch den Einsatz einer PRK erzielt werden wollte. Zum Operationszeitpunkt betrug das Durchschnittsalter der Patient*innen 22,8 Jahre. Der postoperative Beobachtungszeitraum betrug zwischen sechs und 48 Monaten.

2.2 Datenerhebung

Zur Fertigstellung dieser Arbeit wurden die Daten von ebendiesen Patientinnen und Patienten erhoben. Bei der Erhebung der Datensätze wurde sorgfältigst auf einen korrekten Umgang mit den sensiblen Patientendaten und die Anonymisierung der einzelnen Fälle geachtet. Zur Datenverarbeitung wurde auf das Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik Graz, sowie auf Papierdokumente, welche den Patient*innen in Form von Akten zugeordnet sind, zurückgegriffen. Vorhandene Bildaufnahme, welche im Zuge der Vorstellungen der Patient*innen an der Universitäts-Augenklinik Graz angefertigt wurden, kamen in der Verarbeitung der Diplomarbeit zur Anwendung und wurden in diese eingebunden.

2.3 Statistische Auswertung

Die Berechnung der in dieser Arbeit angegebenen Statistikparameter erfolgte mittels SSPS über Excel. Der statistische Teil reduziert sich, den niedrigen Fallzahlen geschuldet, auf eine deskriptive Statistik. Zur Veranschaulichung wurde eine Tabelle erstellt. Eine größere Aussagekraft würde sich durch induktive statistische Verfahren, aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, nicht ergeben. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgt in Form von Fallpräsentationen und einer Zusammenfassung.

2.4 Einhaltung ethischer Richtlinien

Die durchgeführten Untersuchungen und Eingriffe an Menschen erfolgten gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 und einstimmig mit dem national geltenden Recht. Zur Ermöglichung der Auswertung und Verarbeitung der in dieser Diplomarbeit verwendeten Daten von anonymisierten Personen, welche an der Universitäts-Augenklinik Graz vorstellig waren, wurde ein Ethikkommissionsvotum (EK-Nummer: 33-292 ex 20/21) der medizinischen Universität Graz eingeholt.

2.5 Fallvorstellungen

2.5.1 Patientin 1

Diese Patientin kommt im April 2014, bei bereits vorbekanntem Keratokonus zu einer Verlaufskontrolle in die Keratokonusambulanz, nachdem die Hornhaut bei der letzten Kontrolle im Oktober 2013 stabil und die Indikationsstellung zur Durchführung eines kornealen Crosslinkings noch nicht gegeben war. Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt 19 Jahre alt. Der Keratokonus ist rechts stärker ausgeprägt als links. Außerdem besteht anamnestisch eine atopische Grunderkrankung und die Patientin reibt nach eigenen Angaben oft an den Augen. Bei diesem Termin im April kann bei der Visusbestimmung mit Korrektur am rechten Auge eine Sehleistung von 63% erreicht werden, dafür ist eine sphärische Korrektur von -4.5 Dioptrien, und eine zylindrische von -6.0 Dioptrien bei 35° von Nöten (RA: cc: -4.5s -6.0c/35° = 0.63p). Am linken Auge wird dieselbe Sehleistung, mithilfe eines sphärischen Glases von -2.0 Dioptrien, sowie eines zylindrischen Glases von -6.0 Dioptrien bei 142° festgestellt (LA: cc: -2.0s -6.0c/142° = 0.63p). Die Hornhaut zeigt sich in der Spaltlampe in beiden Augen klar, ein Keratokonus wird beidseits beschrieben. Es werden Aufnahmen mit der Pentacam gemacht und diese zeigen eine Progression der K-Werte an beiden Augen, innerhalb der letzten sechs Monate, um +0.7 Dioptrien. Die Pachymetrie scheint stabil zu sein, am rechten Auge kommt es jedoch zu einer Abnahme von 9µm. Da die Erkrankung im letzten halben Jahr zwar fortschritt, sich insgesamt, in den letzten neun Monaten, aber stabil zeigt, wird ein erneuter Kontrolltermin geplant. Der Patientin wird eine antiallergische Lokalthherapie, in Form von Zaditen 0.025% Augentropfen während der Allergiesaison, empfohlen.

Ungefähr sechs Monate später stellt sich die Patientin zu einer erneuten Verlaufskontrolle vor. Eine Sehprobe wird auch bei diesem Termin durchgeführt. Dabei können beim rechten Auge dieselben Werte, wie zuletzt im April, festgestellt werden, mit diesen kommt jedoch nur eine Sehleistung von 50% zustande (RA: cc: -4.5s -6.0c/35° = 0.5). Die Korrektur des linken Auges führt bei einem gleichbleibenden Zylinderglas und einer sphärischen Korrektur von -2.75 Dioptrien zu einer Sehleistung von 63% (LA: cc: -2.75s -6.0c/142° = 0.63+). An beiden Augen ist die Hornhaut klar, der Keratokonus ist jedoch

erneut fortgeschritten. Am rechten Auge sind die K-Werte, verglichen mit den im April bestimmten Werten, um +0.7 Dioptrien höher. Links sind die K-Werte im gleichen Zeitraum lediglich um +0.5 Dioptrien erhöht und der Keratokonus kann somit noch als grenzwertig stabil angesehen werden. Aufgrund der Progression wird eine Kollagenvernetzung der Hornhaut, sowie eine PRK am rechten Auge geplant und terminisiert.

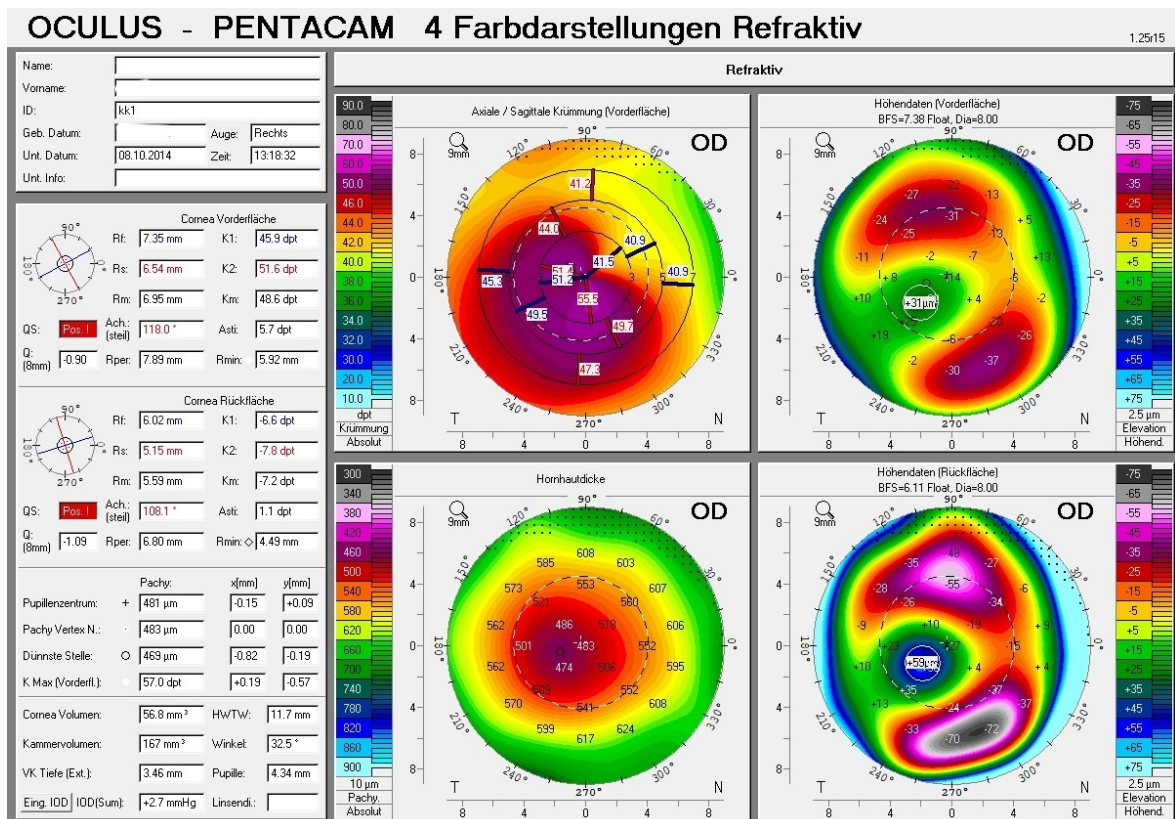


Abbildung 1: Pentacam-Aufnahme 2 Monate präoperativ

Im Dezember können beide Eingriffe am rechten Auge komplikationslos durchgeführt werden. Bei der Entlassung werden Parkemed 500 mg Tabletten dreimal täglich verschrieben. Außerdem kommen Dexagenta POS Augentropfen viermal täglich und Hyabak 0.15% Augentropfen sechsmal täglich am rechten Auge lokal zur Anwendung. Drei Tage nach ihrer Entlassung beklagt die Patientin bei einer Kontrolluntersuchung, noch teilweise Schmerzen zu haben. Ohne Korrektur beträgt die Sehleistung des rechten Auges 12.5% (RA: sc: 0.125). Mit einer sphärischen Korrektur von -4.5 Dioptrien und einer zylindrischen Korrektur von -6.0 Dioptrien bei 35°, steigt die Sehleistung auf 20% an (RA: cc: $-4.5s -6.0c/35^\circ = 0.2$). Das Epithel der Hornhaut des rechten Auges zeigt sich in

der Spaltlampe geschlossen, jedoch zentral noch unruhig. Die Kontaktlinse, welche im Zuge der Eingriffe drei Tage zuvor ins rechte Auge eingebracht wurde, wird entfernt und die lokale Therapie soll gleich wie bisher fortgeführt werden. Weitere fünf Tage später ist die Hornhaut klar und das Epithel dieser geschlossen. Hyabak 0.15% Augentropfen werden weiterhin sechsmal täglich eingetrofft, Dexagenta POS Augentropfen sollen nur mehr zweimal täglich angewendet werden und nach einwöchiger Anwendung schließlich ganz abgesetzt werden.

Ungefähr sechs Wochen später kommt die Patientin beschwerdefrei in die Keratokonusambulanz. Das rechte Auge kann mit einem sphärischen Glas von -3 Dioptrien und einem zylindrischen Glas von -4.5 Dioptrien bei 35° eine Sehleistung von 50% erreichen (RA: cc: $-3.0s -4.5c/35^\circ = 0.5p$). Die Hornhaut beider Augen ist klar. Die Aufnahmen der Pentacam legen dar, dass die Hornhaut der rechten Haut zentral flacher ist als vor der photorefraktiven Keratektomie. Das linke Auge zeigt sich weiterhin stabil.

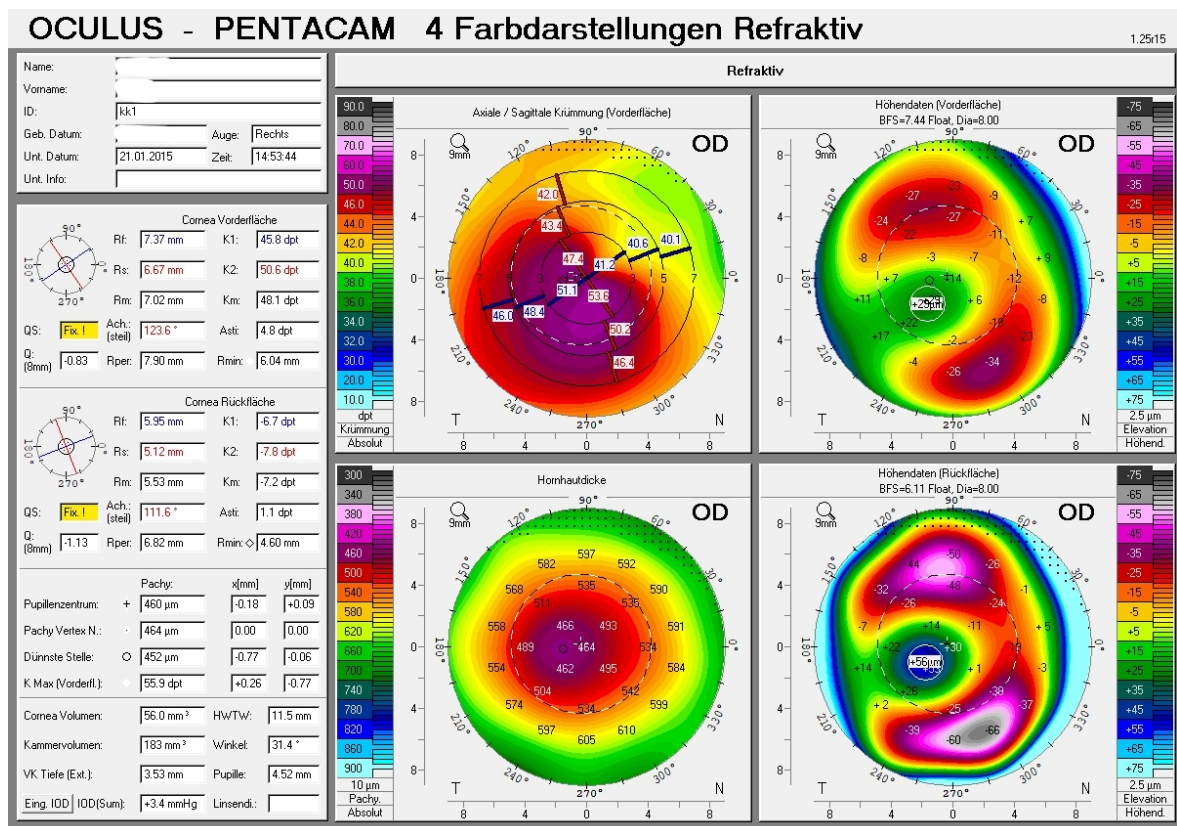


Abbildung 2: Pentacam-Aufnahme 2 Monate postoperativ

Ende August 2016 kann schließlich mit einem sphärischen Wert von +2.5 Dioptrien und einem zylindrischen Wert von -5.0 Dioptrien bei 100° eine Sehleistung von 63% am rechten Auge ermittelt werden (RA: cc: $+2.5s -5.0c/100^\circ = 0.63$). Beim linken Auge kann ein zylindrischer Wert von -6.0 Dioptrien bei 126° und planer Sphäre eine Sehleistung von 80% erzielen (LA: cc: $\text{plan} -6.0c/126^\circ = 0.8$). Es kann bei diesem Termin keine Progression festgestellt werden, außerdem ist die Hornhaut bei beiden Augen in der Spaltlampe klar. Aufgrund der zufriedenstellenden Befunde kann die Patientin weitere jährliche Kontrolltermine nun beim niedergelassenen Facharzt durchführen lassen. Sollte es zu signifikanten Refraktionsänderungen kommen, wird eine Wiedervorstellung angeraten.

2.5.2 Patient 2

Ein männlicher Patient, welcher zum Zeitpunkt der Erstzuweisung im September 2013 an der Universitätsaugenklinik Graz 23 Jahre alt ist. Ein Vorbefund aus dem Jahr 1999 legt dar, dass der Patient als Kind an einer Keratokonjunktivitis erkrankte, seither bestehen Hornhautnarben. Eine Keratokonuserkrankung, welche rechts stärker ausgeprägt ist als links, ist bereits seit vielen Jahren bekannt, der Patient trägt seit der Kindheit eine Brille und habe Kontaktlinsen nie probiert. Es liegt ein Sicca-Leiden vor, welches mit Hylocomod Augentropfen therapiert wird. Weiters ist eine atopische Dermatitis bekannt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Ambulanz klagt der Mann über eine zunehmende Sehverschlechterung beidseits, jedoch rechts stärker als links. Für die Sehestärke in der Ferne können am rechten Auge ohne Korrektur folgende Werte bestimmt werden: -6.0 Dioptrien sphärischer Wert mit zusätzlichem Zylinder von -2.5 Dioptrien, wobei die Achse bei 85° liegt. Mit dieser Korrektur kann eine Sehleistung von 63% erzielt werden. (RA: cc: $-6.0s -2.5c/85^\circ = 0.63$). Das linke Auge erreicht eine Sehleistung von 100%, wobei eine Korrektur mit einem zylindrischen Glas mit -2.0 Dioptrien bei 0° , bei planer Sphäre vorgenommen wird. (LA: cc: $\text{plan } -2.0/0^\circ = 1.0$). Die Skiaskopie ergibt für das rechte Auge: $-4.5s -2.5c/88^\circ$ und für das linke: $+1.0s -2.0c/0^\circ$. Für die Ermittlung der skiaskopischen Werte wurden die Augen mit Cyclopentolat 1% Augentropfen eingetropt. In der Spaltlampenuntersuchung konnte rechts am Oberlid subtarsal eine geringe Papillenhypertrophie erkannt werden, in der Hornhaut zeigte sich parazentral oben eine dichtere stromale Trübung und peripher sind fast zirkuläre oberflächliche Vaskularisationen und eine zarte stromale Trübung ersichtlich. Am linken Auge zeigte das Oberlid dasselbe klinische Bild wie das Oberlid des rechten Auges und in der Hornhaut parazentral oben ist eine dichtere stromale Trübung erkennbar. In der Peripherie ist superior und inferior gelegen eine zarte Trübung mit oberflächlichen Vaskularisationen. Die Pentacam-Aufnahmen bestätigen rechts das Vorliegen eines Keratokonus, die Hornhautdicke beträgt dabei an der dünnsten Stelle $472 \mu\text{m}$, K_{max} liegt bei 52,3 dpt. Links wird jedoch kein Keratokonus bestätigt, die Analyse nach Belin-Ambrossio der Pentacam ist unauffällig. Es wird eine Verlaufskontrolle drei bis vier Monate später geplant, um eine eventuelle Progression des Keratokonus am rechten Auge ausschließen oder bestätigen zu können. Bei weiterer Progression wird die Durchführung eines Crosslinkings in Betracht gezogen.

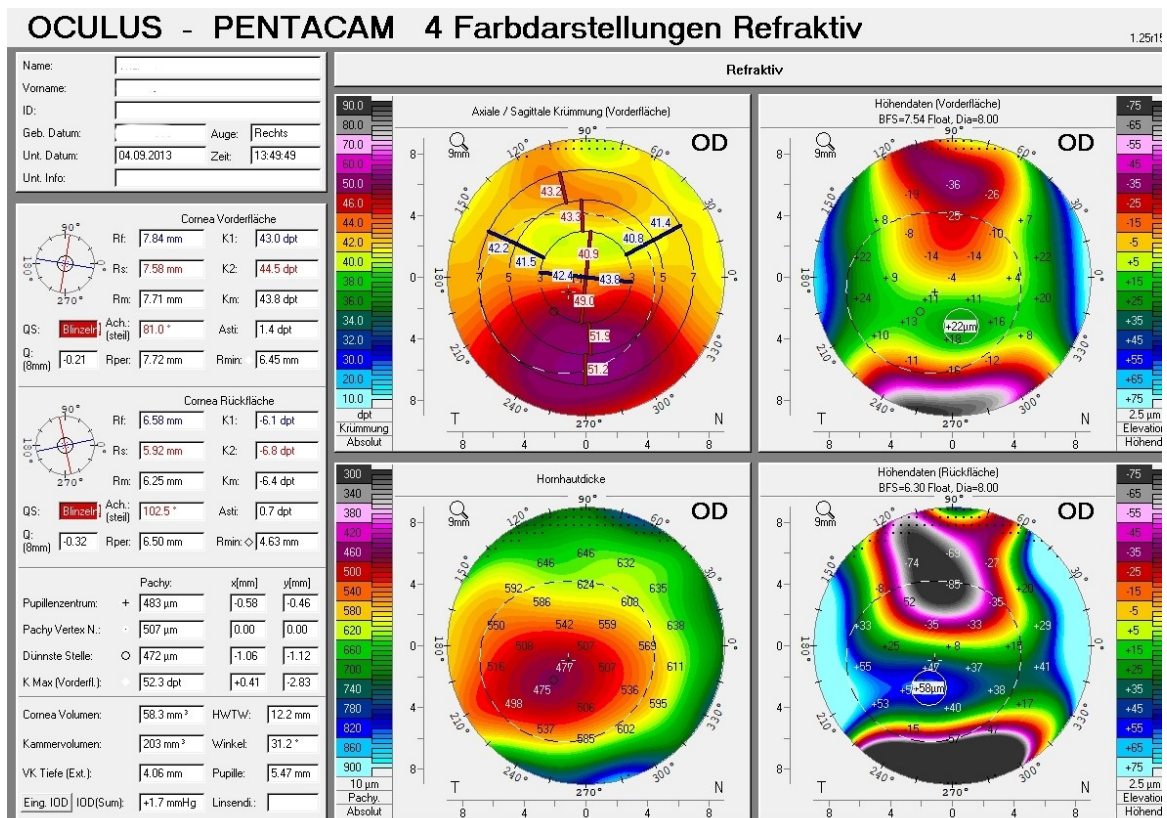


Abbildung 3: Pentacam-Aufnahme 5 Monate präoperativ

Vier Monate später kommt der Patient im Jänner 2014 zur geplanten Wiedervorstellung und Progressionsbeurteilung. Aufnahmen der Pentacam zeigen, dass parazentral der K-Wert um +2,4 D größer ist, als bei der Messung im September des Vorjahres. Beim linken Auge wird eine Progression der K-Werte inferior und superior als Artefakt, aufgrund der Vaskularisationen, welche in diesem Bereich vorliegen, eingeordnet. Bei der Spaltlampenuntersuchung ergibt sich derselbe Befund wie vier Monate zuvor. Lediglich das Vorliegen einer subkonjunktivalen Fibrose beidseits, jedoch rechts stärker als links, wird zusätzlich angegeben. Da der Verdacht einer Progression der K-Werte am rechten Auge besteht, wird der Patient sechs Tage später zu PRK und CXL rechts terminisiert. Verordnung von 1x25mg Apremnislon p.o. für den Vortag des Eingriffes.

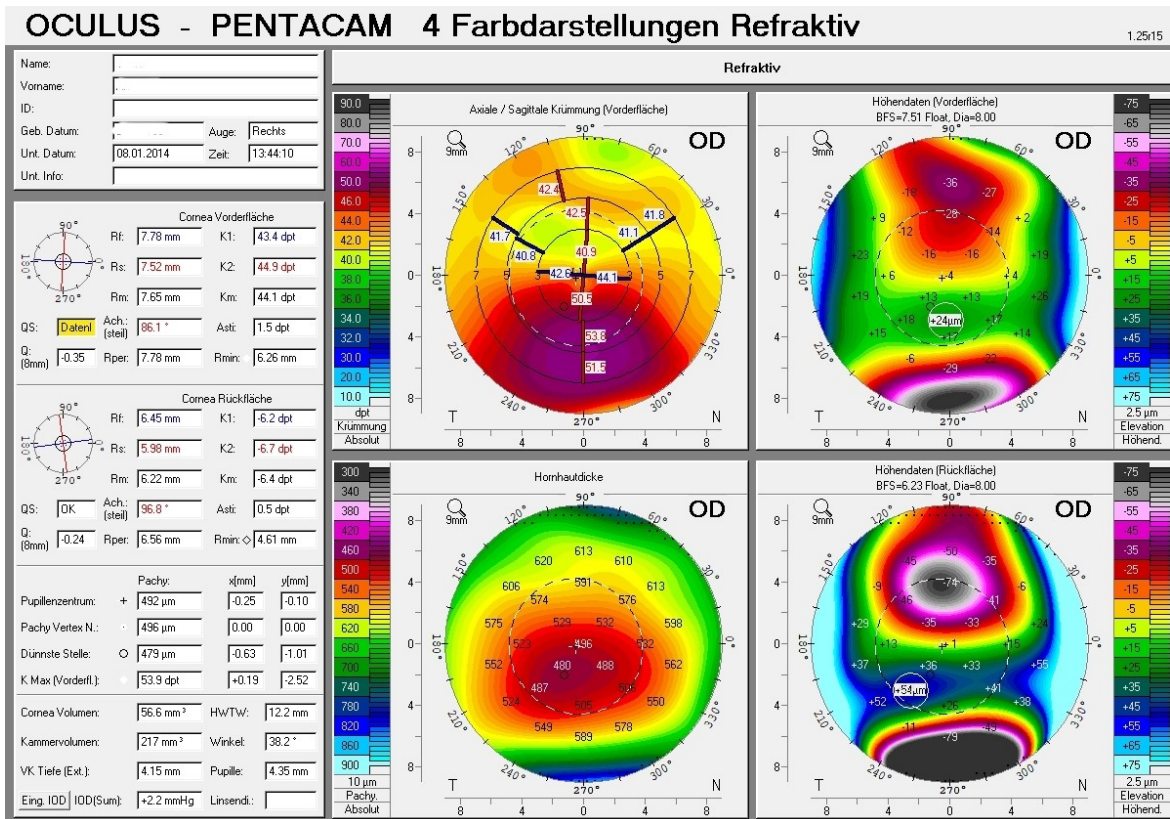


Abbildung 4: Pentacam-Aufnahme 6 Tage präoperativ

Wie geplant, werden ein korneales Crosslinking, sowie eine photorefraktive Keratektomie beim Patienten durchgeführt. Nach 5-tägigem stationären Aufenthalt, wird der Patient auf eigenen Wunsch entlassen. Bei der Entlassung ist das Epithel rechts noch zentral offen, von ärztlicher Seite wird ein stationäres Verbleiben, solange das Epithel offen ist, angeraten, der Patient verlässt das Krankenhaus trotzdem. Die lokale Therapie für das rechte Auge setzt sich zusammen aus Hyabak 0,15%, Betnesol, sowie Floxal, jeweils in Form von Augentropfen. Als orale Therapie werden Apremnison 25 mg Tabletten verordnet, dosiert als halbe Tablette täglich. Eine therapeutische Kontaktlinse verbleibt zusätzlich im rechten Auge.

Im weiteren Verlauf kommt der Patient im Jänner 2014 zu engmaschigen Kontrolluntersuchungen. Bei der zweiten Kontrolluntersuchung zeigt sich in der Spaltlampe am rechten Auge in der Hornhaut eine oberflächliche Gefäßeinsprossung von 11 bis 2 Uhr. Das Epithel ist bei 6 Uhr zentral weiterhin offen. Die Kontaktlinse wird gewechselt, die lokale und allgemeine Therapie bleiben gleich, Floxal Augentropfen

Im Oktober 2014 wird der Patient in der Ambulanz für Benetzungsstörungen vorstellig. Die Symptome bei der Aufnahme umfassen Augentrockenheit, Augenbrennen, eine Augenrötung, sowie eine Lidschwellung.

In der Spaltlampe zeigt sich rechts die Bindehaut injiziert und auf der Hornhaut ist unten, sowie temporal eine leichte Stippung ersichtlich, außerdem zeigen sich subepitheliale Trübungen parazentral oben. In der Peripherie werden fast zirkuläre Vaskularisationen und eine zarte stromale Trübung beschrieben. Auch die Bindehaut des linken Auges ist injiziert und die Hornhaut dieser Seite zeigt ebenso Stippchen und stromale Trübungen. Die Hornhaut des rechten Auges zeigte sich auf den Pentacamaufnahmen flacher als vor dem kornealen Crosslinking . Es bestehen keine Anzeichen einer Keratokonus-Progression des linken Auges. Der Patient erhält als Lokalthherapie Zaditen Ophtha ABAK 0,25mg/ml Augentropfen dreimal täglich. Die Dexagenta Augensalbe soll abgesetzt und durch Vita POS Augensalbe ersetzt werden. Außerdem sollen Cyclosporin A 0,4% Augentropfen in Erdnussöl einmal abends zur Anwendung kommen, wenn erneut Beschwerden auftreten. Bei den Folgeuntersuchungen im Dezember, sowie auch im Februar des Folgejahres, können keine wesentlichen Veränderungen verzeichnet werden und die Therapie wurde wie zuvor eingeleitet weitergeführt. Im Februar wird zusätzlich zu der medikamentösen Therapie eine Lidrandmassage zweimal täglich empfohlen.

Im Oktober 2015 wird eine Untersuchung in der Refraktivchirurgischen-Ambulanz durchgeführt. In der Spaltlampenuntersuchung kann eine gleichgebliebene Klinik beschrieben werden, rechts wird zusätzlich eine Pannusbildung ergänzt.

Die Pentacamaufnahmen zeigen Schwankungen des rechten Auges auf, der Konusbereich bleibt jedoch stabil. Zentral kommt eine Zunahme von +1.1 D, innerhalb des letzten Jahres, zustande. Außerdem hat sich der Visus des Patienten verschlechtert. Das linke Auge präsentiert sich weiterhin stabil.

Bei weiteren Kontrolluntersuchungen im Februar und November 2016 werden an beiden Augen stabile Werte ermittelt. Am rechten Auge kann bei beiden Untersuchungen ein korrigierter Visus von 63% erzielt werden und es zeigt sich somit auch hier wieder eine Verbesserung im Gegensatz zu Oktober 2015.

2.5.3 Patient 3

Dieser Patient ist männlich und zum Erstvorstellungszeitpunkt an der Ambulanz für refraktive Chirurgie im Juli 2013, 25 Jahre alt. Der Patient beschreibt, dass er Kontaktlinsen nicht vertragen würde, weshalb er eine Brille trägt. Er bemerkte bereits über einen längeren Zeitraum eine Sehverschlechterung, welche nun dazu führte, dass der Visus auch beim Tragen der Brille beeinträchtigt sei. Eine Visusprobe mit Korrektur wurde vorgenommen, außerdem eine Skiaskopie mit Einsatz von Cyclopentolat 1% Augentropfen. Am linken Auge konnte bei der Cyclorefraktion jedoch kein verwertbarer Visus ermittelt werden. Die Aufnahmen der Pentacam zeigten an beiden Augen einen fortgeschrittenen Keratokonus. Aufgrund der erhobenen Befunde wird ein mögliches weiteres Vorgehen, in Form eines stabilisierenden Crosslinking-Verfahrens mit sequenzieller Anwendung einer photorefraktiven Keratektomie am linken Auge überlegt und eine weitere Vorstellung des Patienten terminisiert.

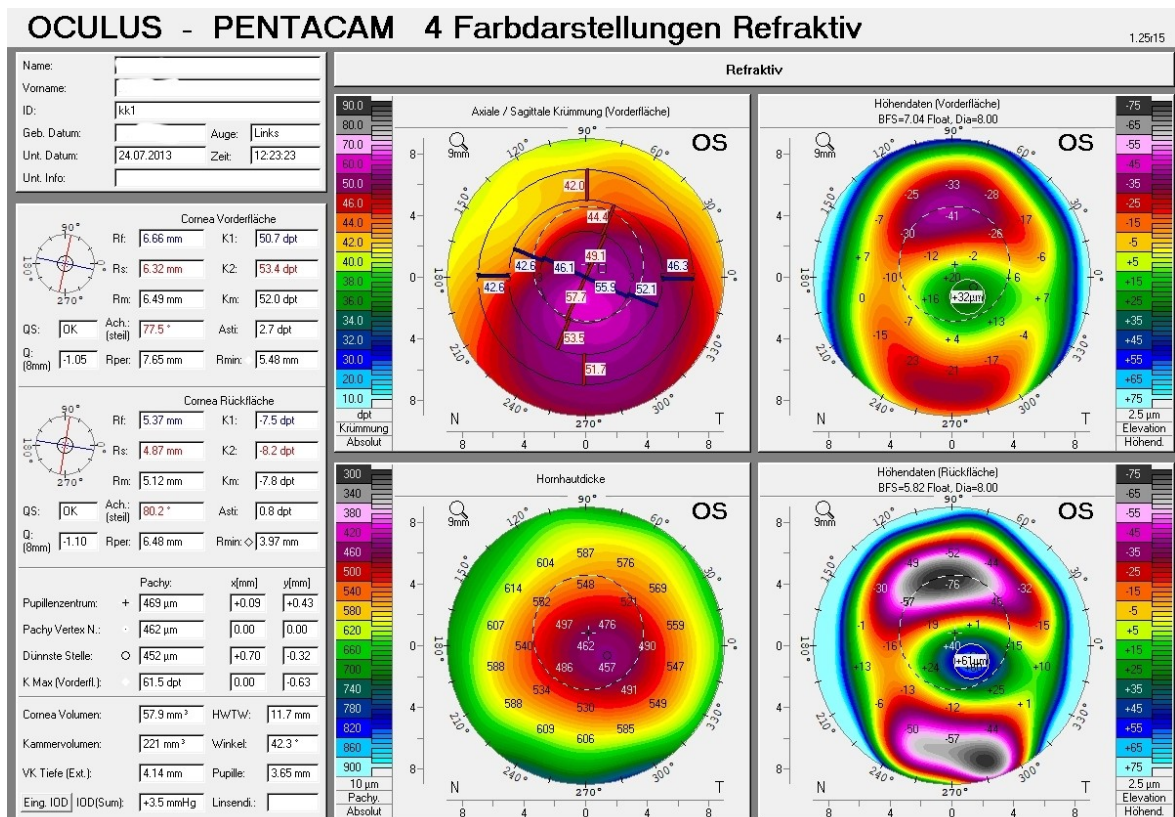


Abbildung 6: Pentacamaufnahme 2 Monate präoperativ

Die Durchführung eines CXL mit PRK erfolgt am linken Auge Ende September. Bei der Entlassung wird eine lokale Therapie des linken Auges, in Form von viermal täglich angewendeten Betnesol N Augentropfen, sowie Yellox 0.9% Augentropfen, welche zweimal täglich das Auge benetzen sollen, verschrieben. Außerdem kommen Vismed Augentropfen mindestens sechsmal täglich zur Anwendung. Als postoperativer Schutzverband wird eine Kontaktlinse in das Auge eingebracht.

Eine Woche später erscheint der Patient ohne Kontaktlinse, da er diese selbstständig entfernte. Subjektiv beurteilt sich der Patient bei dieser Vorstellung als zufrieden, das Epithel der Hornhaut erscheint jedoch noch unruhig. Eine intensiv benetzende Therapie wird angeordnet. Als Lokalthherapie des linken Auges bleiben Betnesol N Augentropfen dreimal täglich, sowie Hyabak 0,15% Augentropfen stündlich bestehen.

Im April 2015 berichtet der Patient von supraorbitalen Kopfschmerzen auf der linken Seite, welche gelegentlich auftreten würden. Visusveränderungen wären jedoch keine wahrgenommen worden. Die Hornhaut des linken Auges zeigt nasal eine Trübung in Form eines Hazes. Die K-Werte am linken Augen nahmen ab und es kann eine deutliche Besserung des Visus mit, sowie auch ohne Korrektur, verzeichnet werden. Die Werte des rechten Auges sind stabil.

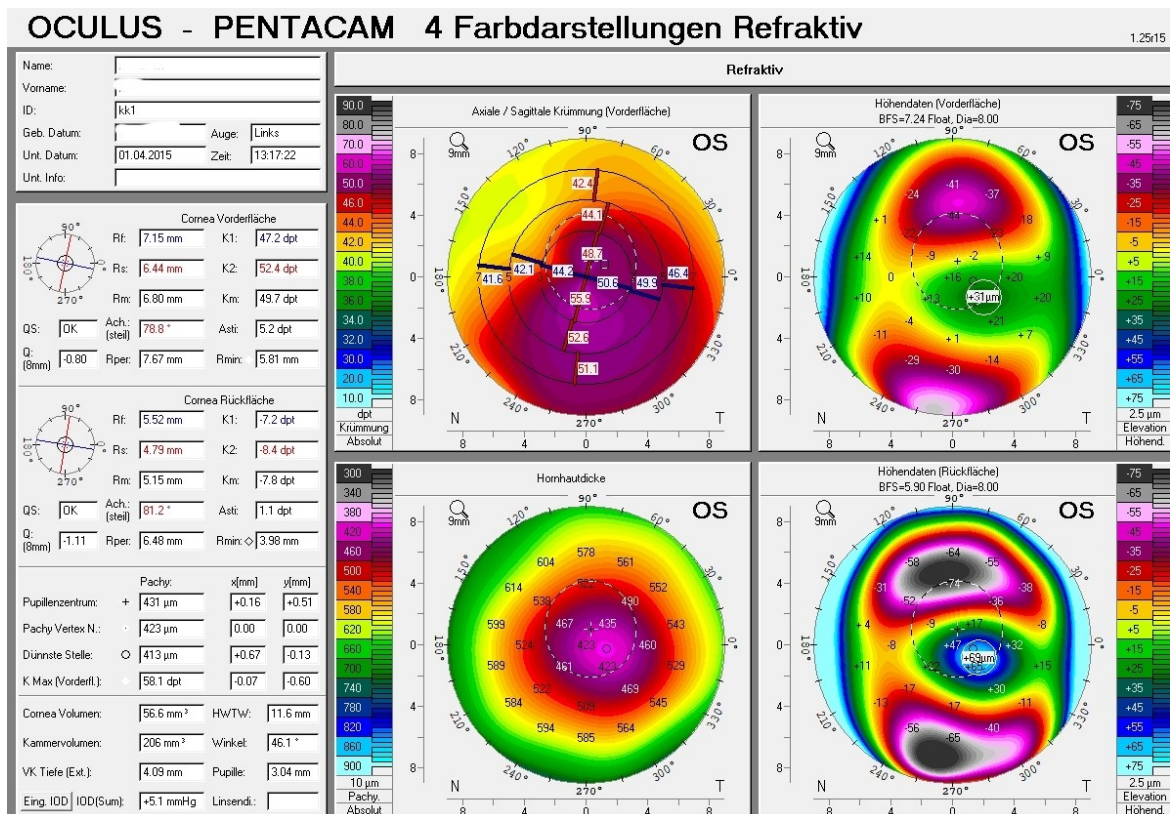


Abbildung 7: Pentacam-Aufnahme 6 Monate postoperativ

Bei einer weiteren Untersuchung im Oktober 2015 wird von Seiten des Patienten beschrieben, dass die im April wahrgenommenen Kopfschmerzen weiterhin fallweise auftreten, außerdem merke er eine Sehverschlechterung.

Durch die Pentacamaufnahmen kann ermittelt werden, dass am rechten Auge eine leichte Progression um +1.0D an einer einzelnen Stelle zustande kam. Die Werte des linken Auges blieben über die letzten 6 Monate stabil. Die Hornhaut zeigt noch leichte Anzeichen von Haze. Bei weiterer Progression des Keratokonus des rechten Auges, wird ein Crosslinking angestrebt. Als Lokaltherapie werden Hyabak 0.15% Augentropfen bei Bedarf angeordnet.

Im Februar 2016 wird eine weitere Progression am rechten Auge bestätigt. Womit es insgesamt in 10 Monaten zu einem Fortschritt von +1,4D kam. Der Patient gibt weiters an, dass er mit Kontaktlinsen eine Sehleistung von 85% erreichen könne. Das linke Auge zeigt weiterhin eine leichte Trübung der Hornhaut, bleibt jedoch ansonsten stabil.

Ein Crosslinking der Hornhaut des rechten Auges wird geplant.

Etwa 3 Wochen später wird die Kollagenvernetzung der Hornhaut des rechten Auges durchgeführt. Dabei wurde mittels eines Hockeymessers eine zentrale Abrasio der

Hornhaut von 10 mm durchgeführt. Riboflavin/Dextran werden alle zwei Minuten zentral für insgesamt 30 Minuten aufgetropft. Nach 15 Minuten wird außerdem Amethocain getropft. In der Spaltlampenkontrolle zeigt sich die Vorderkammer gefüllt mit Riboflavin. Wodurch eine 30-minütige UV-Bestrahlung über einen Durchmesser von 9 mm erfolgen kann. Alle zwei Minuten wird erneut Riboflavin getropft. Das Auge wird mit Kochsalzlösung gespült, anschließend werden Floxal Augentropfen aufgetropft und eine Kontaktlinse eingebracht. Der Patient kann am selben Tag entlassen werden und erhält dabei eine orale Bedarfsmedikation in Form von Voltaren rapid Tabletten. Außerdem wird eine lokale Therapie eingeleitet, welche vorsieht, dass der Patient am rechten Auge Tobradex Augentropfen viermal täglich und Hyabak 0.15% Augentropfen sechsmal täglich anwendet.

Ende April 2016 wird ein Kontrolltermin angesetzt. Bei diesem zeigt die Hornhaut des rechten Auges lamellar lines. In der Pentacam äußert sich bei beiden Augen noch eine Dynamik. Als lokale Therapie kommen Tobradex Augentropfen dreimal täglich und Thealoz Duo Augentropfen sechsmal täglich beim rechten Auge zur Anwendung. Dabei soll Tobradex jede Woche um einen Tropfen reduziert werden.

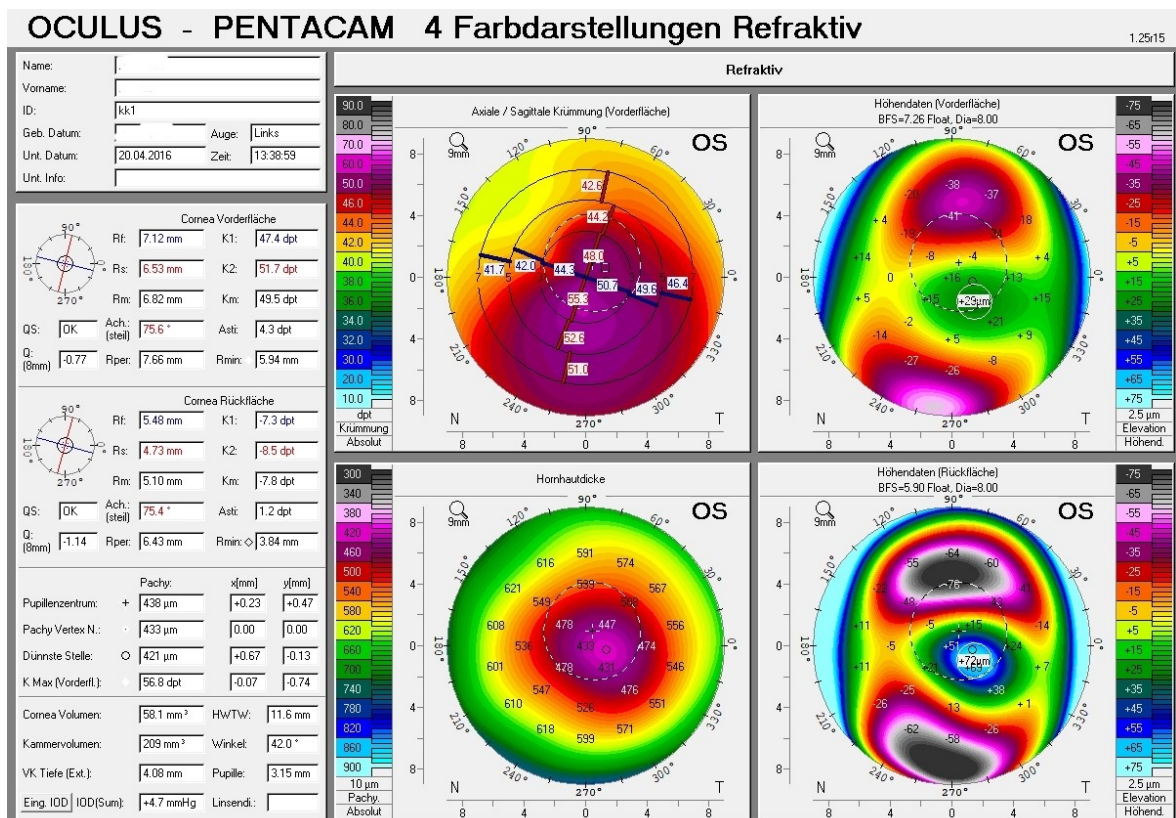


Abbildung 8: Pentacam-Aufnahme 30 Monate postoperativ

2.5.4 Patientin 4

Diese weibliche Patientin ist zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Keratokonusambulanz der Universitätsaugenklinik Graz am 29.01.2014, 23 Jahre alt. Bei bereits diagnostiziertem Keratokonus beider Augen wird die Dame vom Facharzt für Augenheilkunde an die Spezialambulanz der Augenklinik verwiesen, um eine weitere Therapieplanung, bezüglich des Keratokonus in die Wege zu leiten. Anamnestisch wird von Seiten der Patientin am Tag der Erstvorstellung angegeben, dass eine Kontaktlinsenverträglichkeit seit kurzer Zeit nicht mehr gegeben sei und aufgrund dessen ein Umstieg auf Brillenanwendung von Nöten war. Subjektiv wurde eine Sehverschlechterung an beiden Augen wahrgenommen. Diese sei jedoch links stärker als rechts. Bei dieser Erstvorstellung ergibt eine Sehprobe einen korrigierten Visus von 0.5 bei einer Korrektur mit $-1.0s -0.5c/40^\circ$ am rechten Auge. Das linke Auge erzielt mit einer Korrektur von $-3.5s -1.0c/120^\circ$ eine Sehschärfe von 0.25. In der Spaltlampenuntersuchung zeigen sich in den Hornhäuten beider Augen Vogt Striae. Am rechten Auge ist inferior außerdem ein Fleischer Ring beschrieben. Auch links zeigt die Hornhaut in der Spaltlampenuntersuchung einen Fleischerring, dieser ist im Gegensatz zum Partnerauge jedoch zirkulär ausgebildet.

Funduskopisch zeigen sich an beiden Augen Papille und Makula unauffällig, womit der gesamte Befund des hinteren Augenabschnittes als Normalbefund gestellt werden kann. Zur besseren Beurteilung des vorliegenden Keratokonus wurden Aufnahme mithilfe eines Pentacam-Scans angefertigt.

Dabei zeigt die Hornhaut des rechten Auges an der dünnsten Stelle eine Hornhautdicke von $435\mu\text{m}$, bei einem maximalen K-Wert von 63.8 dpt. Die Bildgebung am linken Auge ergibt eine stärkere Ausprägung mit einer Pachymetrie von $410\mu\text{m}$, wobei die Dicke an der dünnsten Stelle $409\mu\text{m}$ beträgt und ein K_{max} von 67.4 dpt ermittelt werden kann. Als weiterführendes Procedere wird die Durchführung einer sequenziellen Anwendung einer PRK und eines CXLs am linken Auge angedacht. Nach Aufklärung über mögliche Komplikationen der Eingriffe zeigt sich die Patientin einverstanden und die Terminisierung der geplanten operativen Interventionen wird für März 2014 vorgenommen.

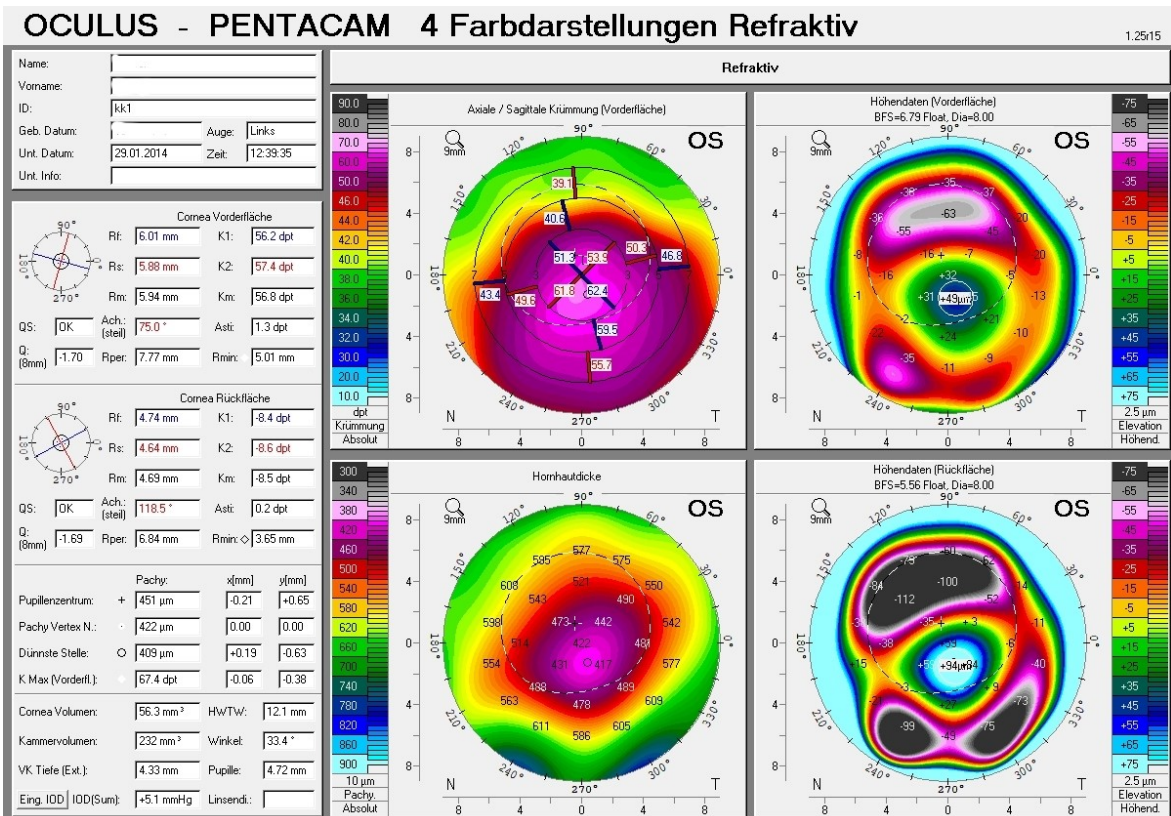


Abbildung 9: Pentacam-Aufnahme 1 Monat präoperativ

Bei der im März durchgeführten PRK des linken Auges wird eine Korrektur von -1.50 dpt sphärischen Wertes bei einer optischen Zone von 6.00mm und einer Ablationstiefe von 37 µm, vorgenommen. In weiterer Folge kann dann ein korneales Crosslinking bei einer zentralen Hornhautpachymetrie des linken Auges von 380 µm, durchgeführt werden. Postinterventionell wird das Auge nach reichlicher Spülung mit NaCl-Lösung mit Floxal-Augentropfen und einer Kontaktlinse versorgt. Nach komplikationslosem Operationsverlauf kann die Patientin die Universitätsaugenklinik am Tag des Eingriffes wieder verlassen mit einem korrigierten Visus von -1.0s -0.5c/40° = 0.5 am linken Auge. Die lokale Entlassungstherapie umfasst neben Dexagenta Augentropfen, Hyabak Augentropfen zur täglichen Anwendung links.

Bei der ersten postoperativen Kontrolle drei Tage später, kann die Kontaktlinse entfernt und bei der Visusbestimmung links eine unkorrigierte Sehschärfe von 0.05 bestimmt werden. Im weiteren Verlauf wird die lokale Tropftherapie, bei einer Reduktion von Dexagenta gleich beibehalten.

Pentacamaufnahmen zeigen bei einer Kontrolluntersuchung in der Keratokonusambulanz im Juni 2014 eine K-Wert-Abnahme am rechten Auge um 3.3 Dpt. Auch das linke Auge zeigt eine geringe Verbesserung der K-Werte. Am linken Auge ergibt sich ein Visus von 0.2 bei einer Korrektur mit $-2.0s -3.0c/110^\circ$. Rechts kann eine Sehschärfe von 0.5 erreicht werden, durch eine Korrektur mit $+1.0s -3.5c/72^\circ$. Subjektiv gibt die Patientin keine Beschwerden an, eine Sehveränderung wurde seit der letzten Vorstellung auch nicht wahrgenommen.

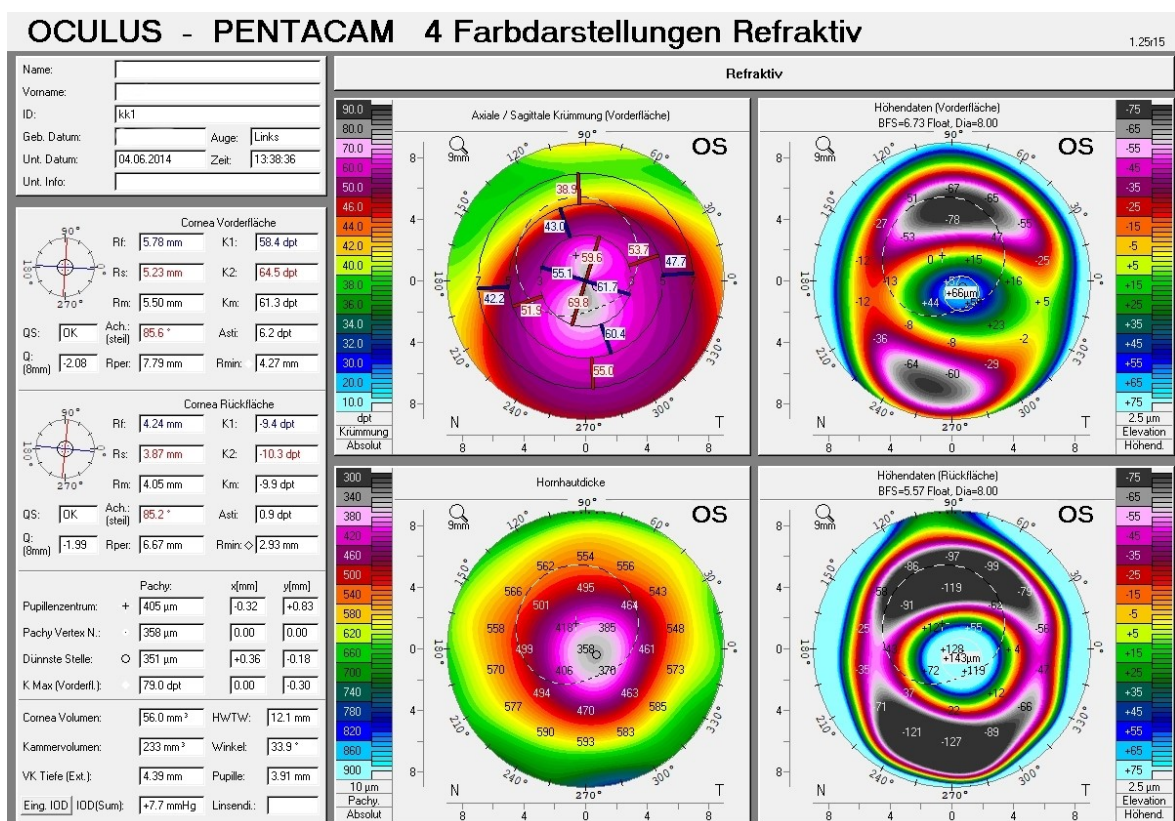


Abbildung 10: Pentacam-Aufnahme 3 Monate postoperativ

Eine erneute Vorstellung der Patientin erfolgt im November desselben Jahres. Bei dieser berichtet die Patientin von einer subjektiven Sehverschlechterung an beiden Augen. In der Pentacam zeigen sich verglichen zur letzten Voruntersuchung eine Progression des Keratokonus am rechten Auge. Die K-Werte am linken Auge nahmen neuerdings zu. Bei der Visusbestimmung erreicht das rechte Auge bei einer Korrektur mit $+1.5s -4.5c/75^\circ$ eine Sehschärfe von 0.4. Links ergibt sich ein Visus von 0.32p mit $-1.0s -5.0c/90^\circ$. Aufgrund der vorliegenden Befundkonstellation wird eine Durchführung für ein CXL für Dezember

2014 terminisiert. Bei diesem Termin kann ein korneales Crosslinking bei einer zentralen Hornhautpachymetrie des rechten Auges von 380 μm , durchgeführt werden.

Postinterventionell wird das Auge nach reichlicher Spülung mit NaCl-Lösung mit Floxal-Augentropfen und einer Kontaktlinse versorgt. Postinterventionell erfolgt die Entlassung in das häusliche Setting am gleichen Tag. Das rechte Auge erreicht bei einer Visusbestimmung einen Visus von 0.4 bei einer Korrektur mit $+1.5s -4.5c/75^\circ$.

Lokaltherapeutisch werden Dexagenta Augentropfen und Hyabak Augentropfen für das rechte Auge verordnet.

Bei der ersten Kontrolle am dritten postoperativen Tag, gibt die Patientin an verschwommen zu sehen. In der Spaltlampenuntersuchung zeigt sich am rechten Auge zentral ein geschlossenes, jedoch unruhiges Hornhautepithel. Korrigiert ergibt sich eine Sehschärfe von 0.125 durch $+1.5s -4.5c/75^\circ$. Die Schutzkontaktlinse kann aus dem rechten Auge entfernt werden und die Patientin wird bei Beibehaltung der Lokaltherapie für eine Kontrolle in einer Woche einbestellt. Bei dieser zweiten postoperativen Kontrolle wird von der Patientin angegeben, dass sie subjektiv weiterhin verschwommen sehe und auch lichtempfindlich sei. Die Hornhaut des rechten Auges zeigt neben der vorbeschriebenen zentralen Epithelunruhe, neuerdings auch kristalline Einlagerungen nasal, sowie ein Haze. Unter Einhaltung einer Dexagenta-Reduktion wird die Lokaltherapie bis zur nächsten Kontrolle beibehalten.

Bei der nächsten Vorstellung in der Keratokonusambulanz am 21.01.2015 wird von der Patientin eine Besserung am rechten Auge geschildert, am linken Auge konnten keine Veränderungen vernommen werden. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt an der rechten Hornhaut bei 6:00 Uhr eine sternförmige subepitheliale Trübung. Der Vergleich mittels Pentacamaufnahmen, zeigt rechts eine Abflachung, bei weiterhin vorhandener Dynamik am linken Auge. Die Patientin wird weiterhin ambulant in einem 3-Monats-Intervall versorgt. Jedoch erfolgt zunächst Ende Jänner eine Terminisierung für eine Vorstellung an der Ambulanz für refraktive Chirurgie. Hierbei erfolgt die Empfehlung einer lamellierenden Keratoplastik am linken Auge, aufgrund der dünnen Hornhaut und der schlechten Sehleistung.

OCULUS - PENTACAM 4 Farbdarstellungen Refraktiv

1.25/15

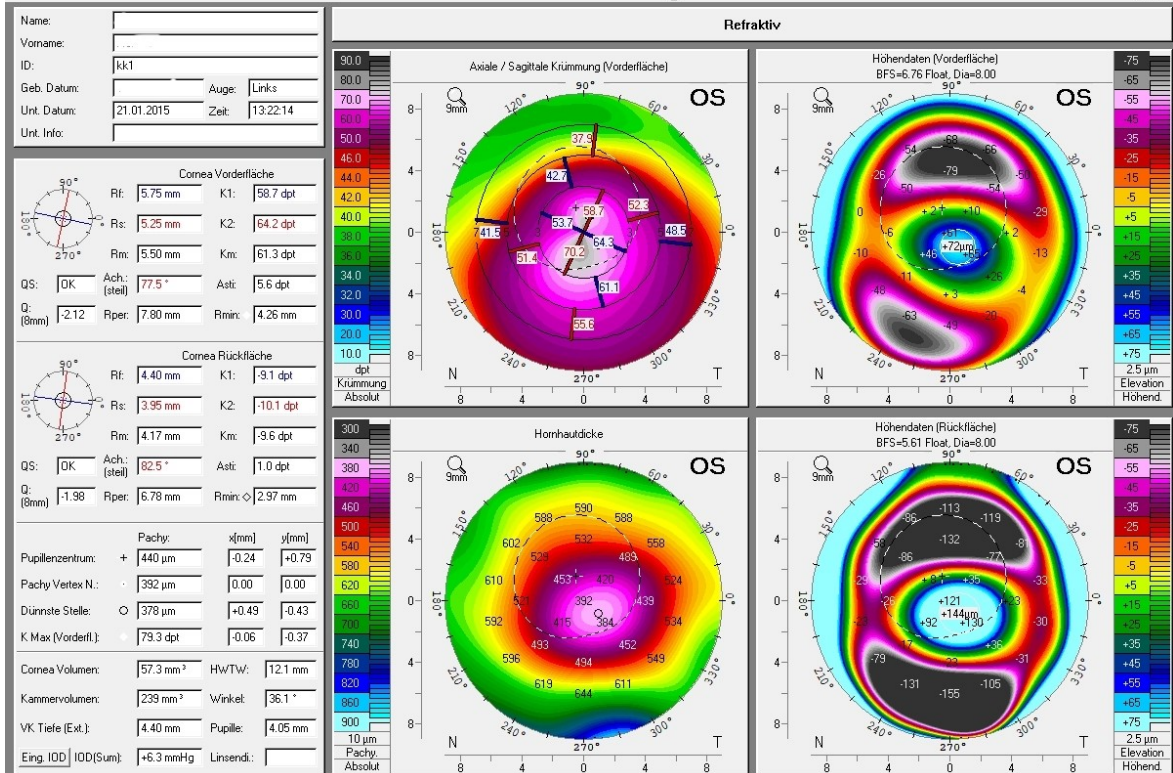


Abbildung 11: Pentacam-Aufnahme 11 Monate postoperativ

Am 19.02.2015 erfolgt die geplante Hornhauttransplantation komplikationslos und die Patientin kann nach stationärem Aufenthalt am 25.02. entlassen werden.

Die postoperativen Kontrollen wurden von der Patientin bis Dezember 2017 regelmäßig eingehalten und es zeigte sich ein durchgehend zufriedenstellender Befund. Das rechte Auge wurde in weiterer Folge an einer anderen Augenklinik betreut.

2.5.5 Patient 5

Bei vorbekanntem Keratokonusleiden an beiden Augen wird bei diesem Patienten im Dezember 2014 sowohl ein korneales Crosslinking, als auch eine PRK am rechten Auge durchgeführt. Der Patient ist zu diesem Zeitpunkt 19 Jahre alt und kann bei der Aufnahme mit einer Sehstärke von -5.0 Dioptrien, sphärischen Wertes am rechten Auge eine Sehleistung von 63% erzielen (RA: cc: -5.0s = 0.63) Links wird die gleiche Sehleistung mit einem sphärischen Wert von -2.0 Dioptrien und einem zylindrischen Wert von -1.5 Dioptrien bei 90° erreicht (LA: cc: -2.0s -1.5c/90° = 0.63). Bei der Entlassung am selben Tag wird eine lokale Therapie für das rechte Auge, in Form von Augentropfen angeordnet. Dabei ist das Tropfschema wie folgt vorgesehen: Betnesol N Augentropfen werden viermal täglich und Hyabak 0.15% Augentropfen sechsmal täglich eingetropfelt. Als allgemeine Schmerztherapie können Vom Patienten bei Bedarf Voltaren rapid Tabletten eingenommen werden.

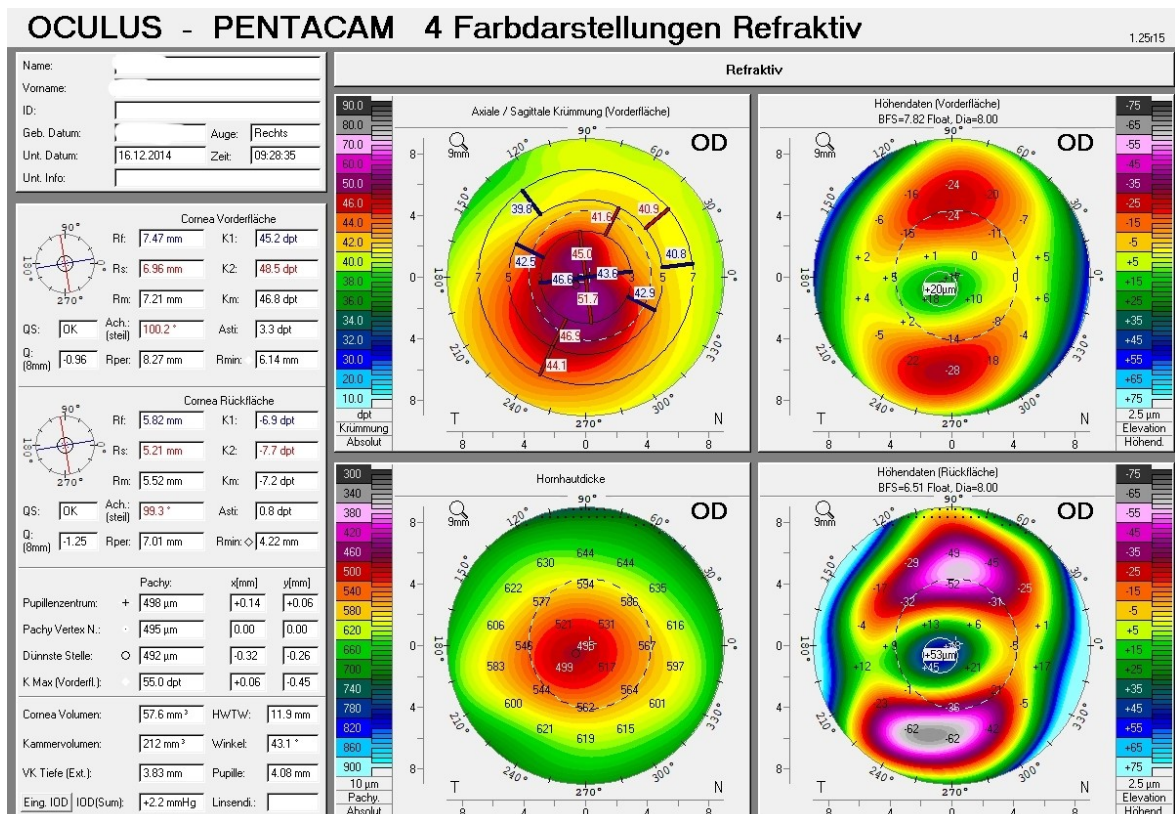


Abbildung 12: Pentacam-Aufnahme am OP-Tag präoperativ

Im Juli 2015 wird der Patient, im Zuge eines CXL des linken Auges, erneut stationär aufgenommen. Dabei kann ein korrigierter Fernvisus des rechten Auges mit einer sphärischen Korrektur von -2.25 Dioptrien und einem zylindrischen Wert von -0.5 Dioptrien bei 90°, eine Sehleistung von 80% erzielen (RA: cc: $-2.25s -0.5c/90^\circ = 0.8$). Das linke Auge kann mit einem sphärischen, -2.25 Dioptrien starken Glas und einem Zylinderglas mit -1.0 Dioptrien bei 90° auf 50% Sehleistung korrigiert werden (LA: cc: $-2.25s -1.0c/90^\circ = 0.5$).

Die Befunde der Spaltlampenuntersuchung des rechten Auges bleiben gleich wie im Jänner. Der Patient kann am Tag des Eingriffes wieder entlassen werden.

Bei einem abschließenden Follow-up erreicht der Patient sieben Jahre nach dem Eingriff einen korrigierten Visus von 0,9. Dafür ist eine Korrektur mit -1,75 dpt Sphäre und -2,0 dpt Zylinder bei 115° von Nöten ($-1,75s, -2,0c/115^\circ = 0,9$).

2.5.6 Patient 6

Ein männlicher Patient, welcher bei der Erstvorstellung am 21.08.2013, 25 Jahre alt ist. Laut Angaben des Patienten, trägt dieser im linken Auge seit fünf Jahren harte Kontaktlinsen. Auch bei der Untersuchung des 21.08.2013 wird links eine harte Kontaktlinse getragen. Es wird im Anamnesegespräch angegeben, dass eine Sehverschlechterung des rechten Auges vom Patienten subjektiv wahrgenommen wurde. Weiters wolle er auch nur eine Untersuchung des rechten Auges durchgeführt haben. Beide Augen werden mit der Spaltlampe eingesehen und dabei zeigt sich der vordere Augenabschnitt normal. Ein Befund des hinteren Augenabschnittes wurde nur links in Miosis durchgeführt.

Mithilfe des Orbiscans werden beide Augen untersucht und es kann beidseits eine Dickenabnahme der Hornhaut, im Vergleich zu vorliegenden Daten früherer Aufnahmen, festgestellt werden. Am rechten Auge wurde bei einer Voruntersuchung eine Pachymetrie von 536 μm ermittelt, bei der Untersuchung im August 2013 beträgt die Hornhautdicke nur mehr 477 μm . Am linken Auge reduzierte sich die Pachymetrie von 597 μm auf 522 μm . In der Pentacam zeigt sich bei beiden Augen ein Keratokonus, jedoch ist die Verwertbarkeit der ermittelten Daten des linken Auges, aufgrund der fehlenden Karenz der harten Kontaktlinsen fragwürdig.

Bei der Refraktion in der Ferne kann am rechten Auge bei planer Sphäre und einer zylindrischen Korrektur von -1.75 Dioptrien bei 80° eine Sehleistung von 100% erreicht werden und ohne Korrektur eine Sehleistung von 80% (RA: sc: 0.8p cc: plan -1.75c/ 80° =1.0). Das linke Auge erreicht eine Sehleistung von 80% mit einem zylindrischen Korrekturglas, welches -0.5 Dioptrien stark ist, und bei einer Achse von 50° positioniert wird, zusätzlich trägt der Patient hierbei auch noch die harte Kontaktlinse. (LA: cc: harte KL -0.5c/ 50° =0.8p). Es wird ein Kontrolltermin in der Keratokonusambulanz für Mitte Dezember 2013 vereinbart und außerdem wird im Jänner des Folgejahres ein Crosslinkingeingriff für beide Augen terminisiert. Der Patient soll bis zum Kontrolltermin eine Karenz der harten Kontaktlinse einhalten.

Am 11.12.2013 kommt der Patient zu der weiteren Verlaufskontrolle, dabei gibt er an subjektiv eine leichte Verschlechterung wahrgenommen zu haben. Weiters wurde die Kontaktlinsenkaenz nicht eingehalten und der Patient entfernte die Linse erst am Vortag. Bei der Sehschärfebestimmung der Ferne kann das rechte Auge auf eine Sehleistung von 100% korrigiert werden, dabei wurde keine sphärische Korrektur vorgenommen und ein zylindrisches Glas mit -2 Dioptrien bei 90° eingesetzt. Ohne Korrektur erreicht das rechte Auge erneut eine Sehleistung von 80% (RA: sc: 0.8p cc: plan -2.0c/90° = 1.0). Links können -2 Dioptrien sphärisch und -6 Dioptrien zylindrisch bei 130° eine Sehleistung von 40% erzielen. Ohne Korrektur werden 10% Sehleistung erreicht (LA: sc: 0.1 cc: -2.0s -6.0c/130° = 0.4). Bei der Spaltlampenuntersuchung beider Augen zeigen sich keine Auffälligkeiten des vorderen Augenabschnittes. Am linken Auge wird eine Skiaskopie durchgeführt, dafür werden Cyclopentolat 1%-Augentropfen verwendet. Bei der Skiaskopie ergibt sich eine Refraktion von -1.0 Dioptrien sphärisch und -6.0 Dioptrien zylindrisch bei 130°, womit eine Sehleistung von 50% erreicht werden kann (-1.0s - 6.0c/130° = 0.5). Da der Patient selbst mit dem PKW zur Untersuchung gekommen ist, wird das rechte Auge nicht weitgetropft. Der hintere Augenabschnitt des linken Auges kann jedoch eingesehen werden und zeigt sich normal. Es wird erneut eine Aufnahme mit der Pentacam gemacht. In dieser zeigen sich die K-Werte und Dicke der Hornhaut des rechten Auges stabil. Am linken Auge wurde die Hornhaut jedoch um 18 µm dünner und auch die K-Werte weisen eine deutliche Dynamik auf. Der zuvor terminisierte Crosslinking-Eingriff am 07. Jänner 2014 wird für das linke Auge fixiert.

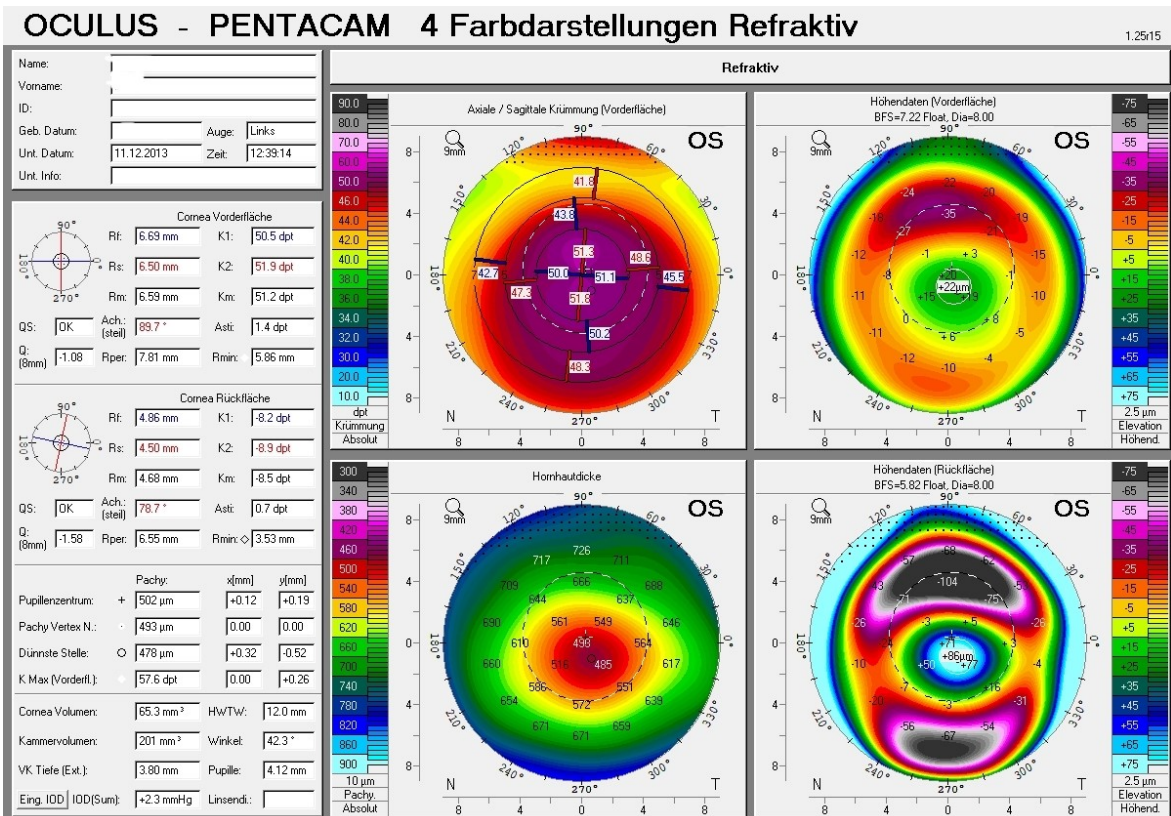


Abbildung 14: Pentacam-Aufnahme 1 Monat präoperativ

Am 07.01.2014 wird der Patient an der Universitäts-Augenklinik Graz aufgenommen, um am linken Auge eine Kollagenvernetzung der Hornhaut, sowie eine photorefraktive Keratektomie, vornehmen zu lassen. Die Entlassung kann am selben Tag mit einer Verbandslinse im linken Auge erfolgen. Dabei wird eine orale Bedarfsmedikation, in Form von Parkemed 500 mg Tabletten, sowie eine lokale Therapie des Auges verschrieben. Lokal kommen Betnesol N Augentropfen viermal täglich, sowie Hyabak 0.15% Augentropfen sechsmal täglich, zur Anwendung.

Bei der ersten postoperativen Kontrolle am 10.01.2014 kann die Kontaktlinse aus dem linken Auge entfernt und ein zufriedenstellender Befund gestellt werden. Das Epithel der Hornhaut zeigt sich zentral noch locker, sonst werden jedoch keine weiteren Auffälligkeiten in der Spaltlampe verzeichnet. Die lokale Tropftherapie wird wie am 07.01. angeordnet, weitergeführt, lediglich die Betnesol N-Augentropfen werden wöchentlich um einen Tropfen der Tagesdosis reduziert. Bei diesem Termin wird die Sehschärfenprüfung am linken Auge nur ohne Korrektur vorgenommen. Dabei wird eine Sehleistung von 5% erreicht.

Am 29.01.2014 wird der Patient im Zuge einer weiteren Kontrolle, erneut ambulant vorstellig. In der Refraktion kann das linke Auge mit einer sphärischen Korrektur von -2.0 Dioptrien 40% Sehleistung erbringen. Bei der Spaltlampenuntersuchung kann links eine zentrale Epithelleiste beschrieben werden, ansonsten wird ein normaler Befund gestellt. Die Augentropfenanwendung bleibt weiterhin gleich, die Betnesol N -Tropfen werden inzwischen nur mehr zweimal täglich getropft. Dem Patienten wird empfohlen vorerst eine Karenz der harten Kontaktlinsen am linken Auge einzuhalten, wobei eine Anwendung weicher Kontaktlinsen möglich wäre.

Drei Monate postoperativ, am 02.04.2014, gibt der Patient an, keine Sehverschlechterung bemerkt zu haben. Mit Korrektur kann am linken Auge 40% Sehleistung in der Refraktion erzielt werden, dafür ist ein sphärisches, -3.0 Dioptrien starkes Glas notwendig, außerdem muss ein zylindrisches Glas mit -6.0 Dioptrien, bei einer Achse von 65°, eingesetzt werden (cc: -3.0 -6.0/65° = 0.4+).

Bei der Spaltlampenuntersuchung ist ersichtlich, dass es am linken Auge zentral zu einer Hazebildung kam, aufgrund dieser sollen Monodex Augentropfen zweimal täglich angewendet werden.

Zur weiteren Abschätzung der Keratokonusprogredienz des rechten Auges wird eine weitere Pentacamaufnahme aufgezeichnet. Hier zeigen sich aber, im Vergleich zu den Aufnahmen von August 2013, keine signifikanten Änderungen. Das linke Auge weist in der Pentacam noch Dynamik auf.

Die zuvor schon erwähnte Anwendung der Monodex-Augentropfen soll nach 4 Wochen auf einen Tropfen täglich reduziert werden. Außerdem werden als Bedarfsmedikation Hyabak 0.15% Augentropfen weiterverordnet.

Eine erneute Vorstellung des Patienten, erfolgt am 25.06.2014. Dabei gibt er an, die Anwendung der Monodex-Augentropfen nach einem Monat eingestellt zu haben. Die Visusbestimmung des linken Auges ergibt eine Sehleistung von 63%. Dafür muss sphärisch mit -3 Dioptrien und zylindrisch mit -1.0 Dioptrien bei 65° korrigiert werden. (cc: -3.0 -1.0/65° = 0.63). Zentral ist am linken Auge auch bei dieser Untersuchung noch ein Haze der Hornhaut ersichtlich.

In der Pentacam zeigt sich das rechte Auge weiterhin stabil und auch beim linken Auge kann eine Regression verzeichnet werden. Die Bedarfsmedikation in Form von Hyabak 0.15% wird weiterverschrieben.

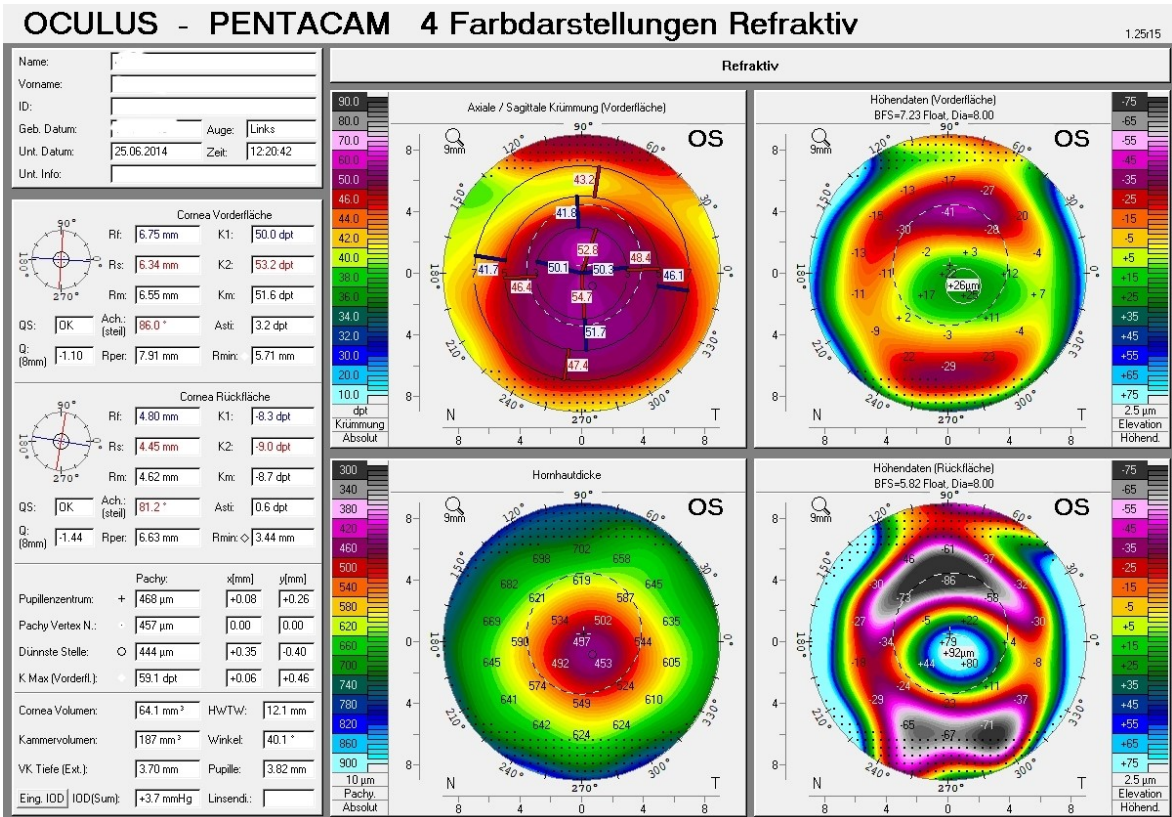


Abbildung 15: Pentacam-Aufnahme 5 Monate postoperativ

Am 03.09.2014 wird der Patient erneut vorstellig. Bei der Refraktion des linken Auges kann mit Korrektur von -4.5 Dioptrien sphärischen Wertes und -3.0 Dioptrien zylindrischen Wertes bei 83° ein Visus von 80% erzielt werden (cc: $-4.5 -3.0/83^\circ = 0.8$). Auch in der Spaltlampe ist zentral nur mehr eine zarte Trübung der Hornhaut ersichtlich. Die Pentacamdaten des rechten Auges sind weiterhin stabil und am linken Auge ist die Pachymetrie ebenfalls unverändert. Die K-Werte dieses Auges sind jedoch etwas steiler als bei Voruntersuchungen, dies ist vermutlich ein Artefakt, bedingt durch die zarte Hornhauttrübung. Dem Patienten wird empfohlen, eine Kontaktlinse anpassen zu lassen.

3 Ergebnisse

Die retrospektive Analyse von sechs Patient*innen mit fortgeschrittenem Keratokonus erfolgt mit Hilfe dieser Studie. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ergibt sich aus 2 weiblichen Patientinnen und 4 männlichen Patienten. Das mittlere Alter der Patient*innen beträgt zum Operationszeitpunkt 22,8 Jahre. Die Hälfte der Patient*innen leidet an einer atopischen Krankheit (Fall 1,2 und 6). Typische mit der Erkrankung in Verbindung stehende Merkmale, wie Vogt-Striae und Fleischerringe können in der Spaltlampen-Untersuchung bei einem Auge, welches in weiterer Folge operiert wurde, beschrieben werden (Fall 4). Zur Progressions-Beurteilung wurden präoperativ tomographische Hornhautaufnahmen angefertigt und im Verlauf miteinander verglichen.

In Tabelle 1 werden die wichtigsten erhobenen Daten der behandelten sechs Augen zusammengefasst dargestellt. Die Epithelentfernung der Hornhaut im Zuge der Operation erfolgte bei allen Augen mittels Hockeymesser. Nach Epithelentfernung wurde die PRK mit Zeiss Mel 80 Excimerlaser (ZEISS, Oberkochen, Deutschland) durchgeführt und in einem weiteren 2. Schritt erfolgte das CXL. Die Ablationstiefe bei der Excimerlaserabtragung betrug im Mittel $46,67 \mu\text{m}$ bei einer mittleren optischen Zone von $5,98 \text{ mm}$.

Es traten keine Komplikationen im Rahmen der Operation auf. In der Nachbeobachtungszeit konnte in zwei Augen in der Spaltlampenuntersuchung ein Haze beschrieben werden. Bei zwei Patient*innen zeigten sich größere K_{max} -Werte nach CXL (Fall 4 und Fall 6). Bei Fall 6 kam es postoperativ zu der Ausbildung eines Haze, welcher möglicherweise ein Artefakt in der Tomographie darstellen könnte. Lediglich der vierte Fall führte in der Nachbeobachtungszeit zu der Indikationsstellung einer Keratoplastik, welche in weiterer Folge auch durchgeführt wurde.

Bei postoperativen Wiedervorstellungen wurden erneut die korrigierten Visuswerte bestimmt. Der BCVA hat sich wie in Tabelle 1 dargestellt postoperativ deutlich verbessert, verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten.

Tabelle 1 : Die wichtigsten Eckpunkte zu den beschriebenen sechs Patient*innen

| Patient*in | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--------|--------|-------|----------------------------------|------|----------------|
| Geschlecht/Alter | W/19 | M/23 | M/25 | W/23 | M/19 | M/25 |
| BCVA präoperativ (dezimal) | 0,5 | 0,63 | 0,16 | 0,25 | 0,63 | 0,4 |
| BCVA 6-12 Monate postoperativ (dezimal) | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,32 | 0,8 | 0,8 |
| Kmax präoperativ(dpt) | 57,0 | 53,9 | 63,2 | 67,4 | 55,0 | 57,6 |
| Kmax postoperativ(dpt) | 52,5 | 51,1 | 58,1 | 79,0 | 52,7 | 59,1 |
| Ablationstiefe | 55µm | 57µm | 65µm | 30µm | 43µm | 30µm |
| 7-Jahre Follow-up BCVA (dezimal) | - | - | - | - | 0,9 | - |
| Besonderheiten | Atopie | Atopie | Haze, | KP, Vogt-Stria, Fleischerring | - | Atopie Haze |

4 Diskussion

Beim Keratokonus handelt es sich um eine ektatische Erkrankung der Hornhaut, welche unbehandelt immer weiter fortschreitet und durch die Ausdünnung der Hornhaut in weiterer Folge zur Erblindung führen kann. Ein Zusammenhang mit vereinzelt Syndromen und ein gemeinsames Auftreten der Erkrankung mit Erkrankungen aus dem ektopischen Formenkreis konnte bislang wissenschaftlich hergeleitet werden. Außerdem ergibt sich die Kausalität einer familiären Häufung der Erkrankung und somit ist eine genetische Komponente in der Pathogenese anzunehmen. Die genaue Aufschlüsselung dieses genetischen Aspektes, konnte jedoch noch nicht gelingen. Die Ausheilung eines Keratokonus durch konservative oder operative Eingriffe ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben und therapeutische Ansatzpunkte sind durch die unzureichend ausgeforschte Genetik noch rar. Umso wichtiger ist es die Krankheitsprogredienz frühzeitig zu erkennen und zu stoppen und den mit der Erkrankung einhergehenden, eingeschränkten Visus der Patient*innen bestmöglich zu verbessern. Typischerweise kommt es häufig zum Auftreten einer Hornhautverkrümmungen. Eine eindeutige Korrektur dieses Astigmatismus um eine bestimmte Achse ist häufig frustriert und führt zu keiner zufriedenstellenden Sehleistung der Patient*innen. Die daraus resultierenden Schlussfolgerungen sind häufig unzufriedene Patient*innen, welchen die Anwendung verschiedener Sehbehelfe im Alltag keinen eindeutigen Benefit liefert.

Im Jahre 2003 wurde erstmalig eine klinische Pilotstudie von Wollensak et al. (26) veröffentlicht, welche die Anwendung eines kornealen Crosslinkings mit Riboflavin und gezielter Applikation von UV-Strahlung an 23 humanen Augen mit moderatem bis fortgeschrittenem Keratokonus beschrieb. Man erhoffte sich nach bereits geglückten Hornhautstabilisierungen in Tieraugen, nach Crosslinking-Anwendung, den Krankheitsfortschritt in menschlichen Augen mit Keratokonus stoppen zu können. Die Progression konnte in allen Augen zumindest aufgehalten werden. (26)

Die Durchführung eines kornealen Crosslinkings bei Keratokonus-Betroffenen hat sich als eine effektive Methode etabliert, um das Krankheitsfortschreiten einzuschränken und die Kornea wieder zu verfestigen. Die mit der Krankheit einhergehende, herabgesetzte visuelle Funktionalität wird jedoch durch diesen Eingriff nicht verbessert. Die kombinierte Anwendung eines CXL mit einer PRK bietet betroffenen Patient*innen eine Möglichkeit,

um sowohl die Krankheit an einem weiteren Fortschreiten zu hindern, als auch die Sehleistung und somit die Alltagszufriedenheit der Patient*innen zu verbessern. Eine erstmalige Zulassung in der europäischen Union erhielt der Eingriff 2007 in den USA erfolgte die Zulassung der FDA 2016.

Ein neuartiges Verfahren, welches 2011 erstmalig von George D. Kymionis unter dem Namen CXL-Plus vorgestellt wurde, lässt darauf hoffen eine Therapieform für Keratokonuspatient*innen gefunden zu haben, durch welche sowohl eine verstärkte Stabilität der Hornhaut als auch eine Sehverbesserung erzielt werden können.(29) Bei der CXL-Plus wird zusätzlich zu der Durchführung eines kornealen Crosslinkings auch eine zweite Intervention am Auge ergänzt. Diese im Sinne eines refraktivchirurgischen Eingriffes, wie beispielsweise der Implantation von intrastromalen Hornhautringen oder photorefraktiver Keratektomie.

In der Literatur wird zwischen simultaner und sequenzieller Anwendung von CXL und PRK unterschieden. Simultane Anwendung meint in den meisten Quellen eine Anwendung beider Eingriffe innerhalb eines Tages. Dem hingegen wird eine zeitlich versetzte Durchführung der Interventionen als sequenziell bezeichnet. Bei den Patient*innen dieser Fallserie wurden beide Eingriffe nacheinander, also sequenziell an einem Tag, jedoch in einer Sitzung, durchgeführt. Dabei ergaben sich keine Probleme oder Komplikationen.

2007 wurde erstmalig ein Fall von Kanellopoulos präsentiert, bei welchem ein Patient mit Keratokonus, wovon beide Augen betroffen waren, behandelt wurde. In diesem Fall wurde an einem Auge ein CXL durchgeführt und in weiterer Folge nach 12 Monaten am gleichen Auge eine PRK. Das Partnerauge blieb unbehandelt. Voruntersuchungen zeigten ein stärker vom Keratokonus betroffenes linkes Auge, wodurch die Entscheidung zur Behandlung auf dieses, stärker Betroffene, fiel. Das Ergebnis der Fallstudie zeigte einen Fortschritt der Erkrankung im rechten unbehandelten Auge und im Gegensatz dazu verbesserte sich der unkorrigierte Visus des behandelten Auges von 20% (20/100) auf 100% (20/20) 18 Monate postoperativ. Der korrigierte Visus konnte sich in diesem Zeitraum am linken Auge von 20/50 ($-3.75s -4.50c \times 155^\circ$) vor dem Crosslinkingeingriff auf 20/15 (Plan $-0.50c \times 150^\circ$) 18 Monate nach PRK ändern. (30)

Im Gegensatz dazu wurden 2009 die Ergebnisse einer simultanen Anwendung von Topography-guided PRK mit anschließendem kornealen Crosslinking in 14 Augen von Kymionis, veröffentlicht. (31)

Diese deuteten auf eine vielversprechende Behandlungsmethode in Keratokonus Augen hin.

Eine weitere Studie verglich 2009 die simultane Anwendung von CXL und PRK mit den Ergebnissen einer sequenziellen Abfolge der beschriebenen Methoden. Insgesamt wurden dabei 325 Augen mit Keratokonus behandelt. Diejenigen, bei welchen der Eingriff simultan erfolgte, wurde in einem kombinierten Verfahren am selben Tag behandelt. 198 Augen waren dieser Gruppe zugeordnet. Bei den restlichen 127 Augen erfolgte zunächst ein CXL, gefolgt von einer Laserkorrektur 6 Monate später. Die Simultangruppe erzielte bei allen in der Studie miteinander verglichenen Ergebnissen statistisch besser ab ($P < .05$) als die Gruppe mit sequenzieller Anwendung. Verglichen wurden unkorrigierter, sowie korrigierter Visus, Keratometrie, Vorkommen von postoperativem Haze und das sphärische Äquivalent. (32)

Ein im Jahre 2019 veröffentlichtes Review stellte die kombinierte Anwendung von PRK und CXL als möglichen operativen Therapieansatz in der Keratokonusbehandlung dar. Mit dem Ergebnis, dass der Einsatz von CXL-Plus eine vielversprechende therapeutische Kombination bieten könnte, um die Notwendigkeit von Hornhauttransplantationen bei fortgeschrittenen Keratokonusausprägungen zu verringern. Außerdem bietet die Therapie eine Möglichkeit an zwei mit der Krankheit in Verbindung stehenden Aspekten anzusetzen. Somit könnte der Keratokonus nicht nur symptomatisch, sondern auch auf Basis der Krankheitskausalität behandelt werden. (33)

In der von uns angelegten retrospektiven Fallserie mit sechs Fällen konnte nach zuvor verifiziertem Krankheitsfortschritt, welcher ohne Intervention nicht sistierte, eine Progredienzeinschränkung des Keratokonus erreicht werden. Durch den additiven Einsatz einer Excimer-Laserkorrektur an den betroffenen Augen kam es außerdem zu einer Visusverbesserung. Präoperativ erreichten die Patient*innen einen medianen korrigierten Visus von 0,45 dezimal (0,16-0,63 dezimal). Im Vergleich dazu zeigte sich ein postoperativer medianer korrigierter Visus von 0.8 dezimal (0.32-0.8 dezimal). Bei

keinem Fall traten Komplikationen der PRK oder CXL auf, lediglich in 2 Augen zeigte sich ein postoperativer Haze.

Ziel der Behandlung war es außerdem, neben einer Visusverbesserung und Hornhautstabilisierung, die verlorengegangene Kontaktlinsenverträglichkeit bei den Patient*innen wiederherzustellen. Dadurch sollte sich die Alltagszufriedenheit und korrigierte Sehleistung wieder verbessern. Dieses Ziel konnte in fünf der sechs operierten Augen erreicht werden. Die Kontaktlinsen konnten in den behandelten Augen, durch die Laserabtragung der Hornhaut und der damit verbundenen Abflachung dieser, wieder getragen werden.

Auch sieben Jahre nach dem Eingriff zeigen sich bei dem Patienten, welcher im Zuge der Datenerhebung für diese Fallserie erneut vorstellig wurde, stabile Werte und eine erhaltene Kontaktlinsenverträglichkeit. Die fünf weiteren Personen, deren Daten im Zuge der Erstellung dieser retrospektiven Studie einbezogen wurden, erschienen nicht zu abschließenden Kontrollen.

In einem Fall konnte ein drohender Bedarf einer chirurgischen Versorgung mittels Keratoplastik nicht verhindert werden, da postoperativ keine Besserung der Sehleistung erzielt werden konnte. Auch eine Kontaktlinsenverträglichkeit war nur unzulänglich erreichbar. Nach erfolgter Keratoplastik stellte sich die Patientin für weitere zwei Jahre zu postoperativen Kontrolle vor. Jedoch erfolgte danach die Versorgung dieser Patientin extern und ein weiterführender postoperativer Verlauf ging verloren.

Vorteile der Anwendung beider Behandlungen am selben Tag, ergeben sich für uns unter anderem aus dem minimierten Zeitaufwand für die Patient*innen. Diese müssen nur für einen Eingriff vorstellig werden und insgesamt reduziert sich somit auch die Anzahl der postoperativen Kontrolltermine. Bei dem getrennten Verfahren ist die Gefahr eines spontanen Therapieabbruchs der Patient*innen zwischen den Behandlungen erhöht. Außerdem genießen die Patient*innen das endgültige Ergebnis mit verbessertem Visus und wiederhergestellter Kontaktlinsenverträglichkeit, bei gleichzeitig stabilem Keratokonus früher und die Verbesserung der Alltagszufriedenheit kann schneller eintreten.

In Anbetracht der heutigen chirurgischen Möglichkeiten, könnte sich eine topografiegesteuerte PRK gegenüber der 2013 und 2014 bei unseren Patient*innen angewendeten Lasertechnik, als überlegen erweisen. Diesbezüglich weiterführende Vergleichsstudien, könnten auf Basis dieser Arbeit vielversprechende Ergebnisse für die Weiterentwicklung refraktivchirurgischer Methoden in der Keratokonustherapie erzielen.

4.1 Limitationen

Eine geringe Fallzahl limitiert diese Studie neben dem retrospektiven Design maßgeblich. Eine prospektive wäre dem hier gewählten Design überlegen. Die Anwendung statistischer Methoden ist aufgrund der niedrigen Fallzahl limitiert sinnvoll.

Weitere größere Studien, welche auch die langfristigen Ergebnisse der kombinierten operativen Therapie des Keratokonus beurteilen könnten, wären notwendig, um eine genauere Aussage zu Sicherheit und Benefit der Ergebnisse treffen zu können.

5 Konklusion

Diese Studie zeigt, dass eine Kontaktlinsen- sowie Brillenverträglichkeit durch die kombinierte Anwendung von PRK und CXL bei Keratokonuspatient*innen wieder hergestellt werden kann.

Bei eingeschränktem Angebot refraktivchirurgischer Methoden zur Visusverbesserung in der Behandlung des Keratokonus, geht aus der durchgeführten sequenziellen Anwendung der beiden Interventionen auch diesbezüglich eine chirurgische Option hervor.

Die alleinige Anwendung eines kornealen Crosslinkings stabilisiert die geschwächte Hornhaut zuverlässig und zählt somit inzwischen zu den Standardprozeduren in der Therapie des Keratokonus. Die korrekturbedürftigen Brechungsfehler, welche aufgrund der Erkrankung entstehen, können dadurch jedoch nicht genügend korrigiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in dieser Fallpräsentation eine verbesserte postoperative Sehleistung, sowie eine verbesserte Korrigierbarkeit der Brechungsfehler durch optische Hilfsmittel, wie Brille und Kontaktlinsen, durch die Laserabtragung der Hornhaut.

Ektatische Hornhauterkrankungen, wie der Keratokonus stellen in der Literatur häufig eine Kontraindikation für Lasereingriffe an der Hornhaut dar, da das Risiko der Entstehung einer postoperativen Hornhautektasie höher ist als in gesunden Augen.(21) In dieser Studie kann bei fünf der sechs Augen eine Sehverbesserung ohne Keratoplastik erreicht werden. Lediglich ein Fall erzielte in einem postoperativen Zeitraum von einem Jahr keine Besserung des Visus, wodurch sich die Indikationsstellung zur Keratoplastik ergab.

Insgesamt stellt die sequenzielle Anwendung von PRK und CXL, wie sie in dieser Studie an sechs Augen zur Anwendung kam, eine gute Option dar, um eine durch den Keratokonus entstandene Kontaktlinsenunverträglich wieder zu begleichen und somit im Alltag eine verbesserte Sehleistung zu erzielen. Gleichzeitig kann das Anhalten der Progression des Keratokonus gewährleistet werden.

Eine limitierte Aussagekraft ergibt sich in dieser Studie aus der geringen Fallzahl und dem retrospektiven Studiendesign. Weitere Studien, welche vor allem Langzeitergebnisse nach kombinierter Anwendung von PRK und CXL hervorbringen, sind für signifikantere Aussagen von Bedarf. Diese Fallserie soll die Durchführung jener weiterführenden Studien veranlassen.

6 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F PF, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen. Friedrich A, Franz P, Johannes S, editors. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
2. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588-98.
3. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-42.
4. Espana EM, Birk DE. Composition, structure and function of the corneal stroma. *Exp Eye Res.* 2020;198:108137.
5. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2022;45(3):101559.
6. Lang SJ, Maier P, Böhringer T, Reinhard T. [Early diagnosis of keratoconus]. *Ophthalmologe.* 2022;119(2):209-18.
7. Ambekar R, Toussaint KC, Jr., Wagoner Johnson A. The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4(3):223-36.
8. Monteiro de Barros MR, Chakravarti S. Pathogenesis of keratoconus: NRF2-antioxidant, extracellular matrix and cellular dysfunctions. *Exp Eye Res.* 2022;219:109062.
9. Bulirsch LM, Weber C, Saßmannshausen M, Kohlhaas M, Holz FG, Loeffler KU, et al. [Histological changes in keratoconus and wound healing after corneal cross-linking]. *Ophthalmologe.* 2022;119(4):342-9.
10. Lahme L, Storp JJ, Diener R, Eter N, Hansen U, Leclaire MD, et al. [Corneal epithelial thickness in keratoconus patients compared to healthy controls]. *Ophthalmologie.* 2022;119(9):952-7.
11. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, et al. [Stage-appropriate treatment of keratoconus]. *Ophthalmologe.* 2021;118(10):1069-88.
12. Fan Gaskin JC, Patel DV, McGhee CN. Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):921-8.
13. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(12):2831-4.

14. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
15. Cursiefen C, Schaub F, Bachmann B. [Update: Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) for keratoconus. When, how and why]. *Ophthalmologie*. 2016;113(3):204-12.
16. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, Gaujoux T, Touzeau O, Laroche L. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(2):249-55.
17. Ardjomand N, Hau S, McAlister JC, Bunce C, Galaretta D, Tuft SJ, et al. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):228-35.
18. Yu AC, Spena R, Pellegrini M, Bovone C, Busin M. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Current Status and Future Directions. *Cornea*. 2022;41(5):539-44.
19. Kohnen T, Lubatschowski H, Oberheide U, Kook D, Mrochen M, Schumacher S, et al. Technische Prinzipien. In: Kohnen T, editor. *Refraktive Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 91-134.
20. Seiler T, Seiler TG. Geschichte der refraktiven Chirurgie. In: Kohnen T, editor. *Refraktive Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 77-88.
21. Pieh S. Oberflächenbehandlung. In: Kohnen T, editor. *Refraktive Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 135-50.
22. Kook D, Kohnen T. Patientenselektion und Indikationen. In: Kohnen T, editor. *Refraktive Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 55-65.
23. Lenk J, Herber R, Raiskup F, Pillunat LE, Spörl E. [Principles of corneal cross-linking : Presentation based on the development of the various treatment protocols]. *Ophthalmologie*. 2022;119(4):332-41.
24. Kohlhaas M. Update korneales Crosslinking. *Der Ophthalmologe*. 2022;119(4):330-1.
25. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97-103.
26. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
27. Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(5):1466-74.
28. Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, et al. Pentacam® Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery

Candidates: A Review of the Literature, Part I. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019;8(3):177-203.

29. Kymionis GD. Corneal Collagen Cross Linking - PLUS. *Open Ophthalmol J.* 2011;5:10.

30. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2007;26(7):891-5.

31. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S807-11.

32. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(9):S812-8.

33. Al-Mohaimed MM. Combined corneal CXL and photorefractive keratectomy for treatment of keratoconus: a review. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(12):1929-38.