

Diplomarbeit

**Pterygium – Chirurgie im Vergleich
Retrospektive Analyse verschiedener Operationstechniken
und adjuvanter Therapie**

eingereicht von

Clemens Nadvornik

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Angelika Klein-Theyer

und

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Jutta Horwath-Winter

Graz, März 2021

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 02. März 2021

Clemens Nadvornik eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Angelika Klein-Theyer bedanken. Durch Ihre wertvollen Hinweise, Ideen und Hilfestellungen hat Sie mit Ihrer fachlichen Kompetenz erheblich zur Erstellung dieser Studie und Diplomarbeit beigetragen. Herzlichen Dank für die zuvorkommende Unterstützung und Betreuung!

Zusätzlich gebührt mein Dank Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Jutta Horwath-Winter für Ihre Unterstützung zum Abschluss meiner Diplomarbeit.

Desweiteren ist es mir ein Anliegen, mich an dieser Stelle bei Herrn Mag. Gerold Schwantzer für seine Hilfestellung im Rahmen der statistischen Auswertung zu bedanken.

Ganz besondere Dankbarkeit und meine tiefste Wertschätzung gilt meiner Familie, speziell meinen Eltern und meinem Bruder. Sie haben mich von Beginn an in allen Belangen außerhalb und rund um das Studium maßgeblich unterstützt.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinen Studienkollegen Aron, Nico F., Martin, Nico R. und Marco für die angenehme gemeinsame Lernzeit über das gesamte Studium hinweg und die dadurch gewonnene Freundschaft herzlich bedanken.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>ii</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>iii</i>
<i>Abkürzungen</i>	<i>v</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>vii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>ix</i>
<i>Abstract</i>	<i>xii</i>
1 Einleitung	15
1.1 Ziel und Relevanz der Arbeit	15
1.2 Der vordere Augenabschnitt – Anatomie und physiologische Grundlagen	17
1.3 Das Pterygium	21
1.3.1 Definition.....	21
1.3.2 Klassifikationen.....	22
1.3.3 Epidemiologische Aspekte und Risikofaktoren.....	22
1.3.4 Ätiopathogenese	23
1.3.5 Symptomatik.....	30
1.3.6 Diagnostik/histologische Charakteristika	31
1.3.7 Differentialdiagnosen	32
1.3.7.1 Narbenpterygium/Pseudopterygium.....	32
1.3.7.2 Pingueculum/Lidspaltenfleck.....	33
1.3.8 Verlauf und Prognose	33
1.3.9 Therapiemöglichkeiten	34
1.3.9.1 Konservativ - präventiv.....	34
1.3.9.2 Operative Methoden.....	34
1.3.9.2.1 simple excision with bare sclera & simple excision with primary closure.....	35
1.3.9.2.2 Konjunktivales Autotransplantat (CAG).....	36
1.3.9.2.3 Fixierungen mittels Naht versus Fibrinkleber versus autologes Blut	40
1.3.9.2.4 Amnionmembrantransplantation (AMT).....	42
1.3.9.2.5 Komplikationen der Pterygium Operationen.....	44
1.3.9.2.6 Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der verschiedenen OP-Techniken	44
1.3.10 Das Rezidiv und die adjuvante Therapie	45
1.3.10.1 mini-SLET (Simple Limbal Epithelial Transplantation).....	45
1.3.10.2 Mitomycin C	48
1.3.10.3 5-Fluorouracil	49
1.3.10.4 Bevacizumab (anti-VEGF).....	50
1.3.10.5 Interferon alpha-2b.....	50
1.3.10.6 Beta-Irradiation/Strontium 90	51
1.3.10.7 Cyclosporin A	51
1.3.10.8 Multikinase-Inhibitoren	52
1.3.10.9 Zusammenfassung Vor- und Nachteile der verschiedenen adjuvanten Therapeutika	54
2 Material, Patient*innen und Methoden	55
2.1 Datenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien	55

3	<i>Ergebnisse</i>	57
3.1	präoperative Ergebnisse	57
3.2	postoperative Ergebnisse und Outcome	62
3.2.1	Ergebnisse der verschiedenen Operationstechniken hinsichtlich der Rezidivierung, des Auftretungszeitpunktes und Komplikationen	62
3.2.2	Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Strontium 90 und der Einfluss auf die Rezidivrate..	67
4	<i>Schlussfolgerung</i>	71
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	74

Abkürzungen

15-oxoEET:	15-oxo-eicosatetraenoic acid
5-FU:	5-Fluorouracil
AM:	Amnionmembran
AMT:	Amnionmembrantransplantation
AT:	Augentropfen
BCL:	Bandage Contact Lens, therapeutische Kontaktlinse
BHT:	Bindehauttransplantation
BSS:	Balanced Salt Solution
CAG:	Conjunctival Autograft
CAGT:	Conjunctival Autograft Transplantation
CMV:	Cytomegalievirus
CsA:	Cyclosporin A
DNA:	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
ETE:	Eicosatetraenoic acid
EMT:	Epithelial-mesenchymale Transition
EZM:	Extrazellulärmatrix
FDA:	Food and Drug Administration
FGF/bFGF:	Fibroblast Growth Factor, basic Fibroblast Growth Factor
FK:	Fremdkörper
GF:	Growth Faktor (Wachstumsfaktor)
Gy:	Gray
HD-AM:	Hyperdry-Amnionmembran
HET:	Hydroxyeicosatetraenoic acid
HLA:	Humanes Leukozyten-Antigen
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HSP:	Hitze-Schock-Protein
HSV:	Herpes Simplex Virus
IFN:	Interferon
IL:	Interleukin
ICAMs:	Intercellular Adhesion Molecule
KI-67:	Kiel-67
LA:	Linkes Auge

LESC:	Limbal Epithelial Stem Cells
LSCD:	Limbal Stem Cell Deficiency
LSCs:	Limbal Stem Cells
MMC:	Mitomycin C
MMP:	Matrix-Metalloprotease
miRNA:	microRNA (ribonucleic acid)
mSLET:	minor Simple Limbal Epithelial Transplantation
PDGF:	Platelet-Derived Growth Factor
P.E.R.F.E.C.T.:	Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplant
RA:	Rechtes Auge
SE+VP-Technik:	Simple Excision + Verschiebeplastik - Technik
SLET:	Simple Limbal Epithelial Transplantation
Str90/Sr90:	Strontium 90
TIMP:	Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase
UV(B)-Strahlen:	Ultraviolett(B)-Strahlen
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anatomie: Aufbau des Auges und schematischer Querschnitt des vorderen Augenabschnittes</i>	17
<i>Abbildung 2: Schichtaufbau der Hornhaut</i>	18
<i>Abbildung 3: (A): Foto vordere Ansicht äußeres Auge, (B): seitliche Ansicht; (C): schematische Darstellung Kornea inkl. Pallisades de Vogt</i>	20
<i>Abbildung 4: nasales Pterygium, linkes Auge</i>	21
<i>Abbildung 5: schematische Darstellung der Klassifikation eines Pterygiums; Grad 1- 4</i>	22
<i>Abbildung 6: beteiligte Faktoren in der Dysregulation</i>	24
<i>Abbildung 7: UV-induzierte Kaskade der Ätiopathogenese eines Pterygiums</i>	25
<i>Abbildung 8: limbale Architektur (Pallisades de Vogt & LESC)</i>	29
<i>Abbildung 9: schematische Darstellung der Lichtbündelung</i>	29
<i>Abbildung 10: "Fuchs-Flecken"</i>	32
<i>Abbildung 11: Stocker-Linie</i>	32
<i>Abbildung 12: schematische Darstellung der CAG-Technik; a: Entfernung; b: bare-sclera; c: Defektdeckung</i>	37
<i>Abbildung 13: schematische Darstellung Conjunctival Transpositional Flap</i>	38
<i>Abbildung 14: Amnionmembran auf einem Nitrocellulose-Träger</i>	43
<i>Abbildung 15: OP-Technik mini-SLET Verfahren</i>	48
<i>Abbildung 16: schematische Darstellung der Kinase-Hemmer</i>	52
<i>Abbildung 17: Geschlechterverteilung</i>	57
<i>Abbildung 18: Verteilung Auge (RA/LA)</i>	58
<i>Abbildung 19: Verteilung Lokalisation (nasal/temporal)</i>	58
<i>Abbildung 20: Verteilung OP-Techniken</i>	59
<i>Abbildung 21: präoperatives Grading insgesamt</i>	59
<i>Abbildung 22: präoperative Ausgangsbefunde (type) insgesamt</i>	60
<i>Abbildung 23: präoperatives Grading bezogen auf die OP-Technik</i>	61
<i>Abbildung 24: präoperativer Ausgangsbefund bezogen auf die OP-Technik</i>	61
<i>Abbildung 26: Outcome je nach OP-Technik</i>	62
<i>Abbildung 25: Rezidivrate insgesamt</i>	62
<i>Abbildung 27: Rezidivrate je nach OP-Technik</i>	63
<i>Abbildung 28: postoperative Zeitspanne des Auftretens des Rezidivs</i>	63
<i>Abbildung 29: Rezidive und deren präoperativer Ausgangsbefund (type)</i>	64
<i>Abbildung 30: Rezidive und deren präoperatives Grading</i>	65
<i>Abbildung 31: Vergleich Naht und Fibrinkleber</i>	66
<i>Abbildung 32: Komplikationsrate insgesamt</i>	66
<i>Abbildung 33: Outcome nach postoperativer Str90-Behandlung</i>	68
<i>Abbildung 34: Ausgangsbefunde der Str90-Gruppe</i>	68
<i>Abbildung 35: Ausgangsbefunde der Vergleichsgruppe (ohne Str90)</i>	69
<i>Abbildung 36: Ausgangsbefunde der Rezidive der Str90-Gruppe</i>	70

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Auflistung aberrante Expression von Faktoren in Pterygia.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 2: Auflistung der Vor- und Nachteile der BS, CAGT, AMT, transpositional flap</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 3: Auflistung der Vor- und Nachteile der verschiedenen Adjuvantien</i>	<i>54</i>

Zusammenfassung

Titel:

Pterygium-Chirurgie im Vergleich

Retrospektive Analyse verschiedener Operationstechniken und adjuvanter Therapie

Hintergrund:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, das Outcome der Pterygium-Operationen inkl. adjuvanter Therapie mit Strontium 90 hinsichtlich der Rezidivrate an der Universitäts-Augenklinik Graz zu analysieren und zu beurteilen.

Setting:

Universitäts-Augenklinik Graz, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz

Methoden:

280 Patient*innen haben sich im Zeitraum von 2012-2020 einer Pterygium-Operation an der Universitäts-Augenklinik Graz unterzogen. Davon haben 212 Patient*innen die Kriterien für die Einbeziehung in die retrospektive Studie erfüllt. Die Datenrecherche erfolgte in der elektronischen Datenbank (EyMeD) der Universitäts-Augenklinik Graz. Die erhobenen Parameter waren: Alter zum OP-Zeitpunkt, Geschlecht, betroffenes Auge inkl. Lokalisation des Pterygiums, Typ & Klassifikation des Pterygiums, angewendete OP-Technik, Komplikationen und das Auftreten eines Rezidivs in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten. Außerdem wurden vereinzelt die Auswirkungen einer postoperativen Bestrahlung mit Strontium 90 auf die Rezidivrate analysiert.

Ergebnisse:

212 Augen von 212 Patient*innen mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren (SD: 13,7) wurden in die Studie einbezogen. Davon waren 75 (35%) weiblich und 137 (65%) männlich. In 114 (54%) Fällen war das rechte und in 98 (46%) das linke Auge betroffen; 206 (97%) wiesen eine nasale und 6 (3%) eine temporale Lokalisation auf. Bei 50 (23,58%) Patient*innen kam die SE+VP-Technik, bei 122 (57,55%) die CAGT/BHT, bei 36 (16,98%) die AMT und bei 4 (1,89%) die mSLET zur Anwendung. Insgesamt ist von den 212 Operationen in 51 (24,06 %) Fällen ein klinisch relevantes Rezidiv zu verzeichnen. In der SE+VP-Gruppe ergab sich eine 26%ige; in der CAGT/BHT-Gruppe eine 19,67%ige; in der AMT-Gruppe eine 33,33%ige und in der mSLET-Gruppe eine 50%ige Rezidivrate. Ein

gehäuftes Rezidiv-Vorkommen ließ sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 7 Monaten feststellen. Insgesamt waren von den 212 Operationen bei 12 (5,66 %) Personen Komplikationen (intra- bzw. postoperativ) zu verzeichnen. Bei den 51 Rezidiven lag fast bei der Hälfte, nämlich bei 23 (45,1%) bereits präoperativ ein Rezidiv-Pterygium als Ausgangsbefund vor. Sofern präoperativ mindestens ein Primärrezidiv (≥ 1 . Rezidiv \rightarrow n=54) vorlag, ergab sich ein Rezidiv in 23 (42,6%) Fällen. Von den 158 präoperativen Primärpterygia sind im Gegensatz nur 28 (17,7%) rezidiviert. Bei reiner Betrachtung der Primärpterygia in der CAGT/BHT-Gruppe konnte sogar eine geringere Rezidivrate von 17% festgestellt werden. Von den insgesamt 11 präoperativen Grading 1-Pterygia ist eines (9,1%) erneut postoperativ rezidiviert. Von den insgesamt 22 präoperativen Grading 4-Pterygia sind 7 (31,8%) erneut postoperativ rezidiviert. Bei den 24 Rezidiven in der CAGT/BHT-Gruppe sind 14 (58,3%) ausschließlich mit Nähten als Fixationsmaterial versorgt worden; bei den restlichen 10 (41,7%) kam zusätzlich Fibrinkleber für die Fixierung des Bindehauttransplantats zur Anwendung. 20 Patient*innen (mit ungünstigeren Ausgangsbedingungen) erhielten postoperativ eine adjuvante Therapie mit Strontium90, davon bekamen 4 (20%) innerhalb eines Jahres ein Rezidiv; 16 (80%) Patient*innen entwickelten jedoch kein Rezidiv. Bei 15 Personen wurde erst direkt nach dem Auftreten eines Rezidivs mit der Bestrahlung begonnen. Davon verblieben alle 15 Rezidiv-Pterygia für ein Jahr in einem stabilen Zustand.

Schlussfolgerung:

Anhand der Ergebnisse der retrospektiven Datenauswertung konnte gezeigt werden, dass der Gold-Standard (CAGT/BHT) der Pterygium-Chirurgie die besten Ergebnisse in Bezug auf die Rezidivraten aufweist; diese konnte mit 19,67% eruiert werden. Sofern präoperativ ein Primärpterygium vorlag, konnte sogar eine niedrigere (17,7%) Rezidivrate verzeichnet werden; Primärpterygia in der CAGT/BHT-Gruppe sogar eine 17%ige. Die Datenauswertung zeigte zudem die Relevanz des präoperativen Ausgangsbefundes bzw. des präoperativen Gradings, sowie, ob es sich um ein Primärpterygium oder bereits um ein präoperatives Rezidivpterygium handelte. Denn Primärpterygia als Ausgangsbefund verzeichneten eine geringere Rezidivrate als Pterygia, die präoperativ ein höheres Grading hatten und vorallem bereits präoperative Rezidive waren; Letztgenannte neigen tendenziell eher zum Rezidiv als solche, die eine geringere Ausprägung haben und zuvor unbehandelt waren. Die hohen Rezidivraten der AMT- und mSLET-Gruppe sind sicherlich den präoperativen Ausgangsbedingungen und der geringen Fallzahl geschuldet und somit nicht

als ausreichend valide zu beurteilen. Anhand der Ergebnisse konnte auch gezeigt werden, dass der zusätzliche Einsatz von Fibrinkleber (und die daraus entstehende Reduktion der Anzahl an notwendigen Fixations-Nähten) weniger Rezidive zu verzeichnen hatte. Schlussfolgernd und anhand der Ergebnisse der postoperativen adjuvanten Therapie mit Strontium 90 lässt sich ein positiver Einfluss auf die Rezidivrate feststellen. Die Str90-Gruppe verzeichnete eine 20%ige Rezidivrate, die Vergleichsgruppe OHNE Str90 eine 23%ige. Dabei muss aber ausdrücklich festgehalten werden, dass es sich in der Str90-Gruppe in 45% der Fälle um ein präoperatives Rezidiv handelte; demgegenüber bestand in der Vergleichsgruppe in nur 21,8% der Fälle ein präoperatives Rezidiv. Trotz schlechterer Ausgangsbedingungen verzeichnete somit die Str90-Gruppe eine niedrigere Rezidivrate als die Vergleichsgruppe. Anhand dieser Ergebnisse kann der Schluss gezogen werden, dass der Rezidivrate der Str90-Gruppe (von 20%) noch zusätzlich positive (im Sinne einer weiteren potentiellen Rezidivraten-senkenden bei äquivalenten Ausgangsbedingungen) Bedeutung zugeschrieben werden müsste.

Abstract

Title:

The field of Pterygium surgery in comparison
Retrospective analysis of various surgical techniques and adjuvant therapy

Purpose:

The aim of this diploma thesis is to analyze the outcome of various surgical techniques and the linked adjuvant therapy with beta irradiation regarding to the recurrence rate, using the data of patients from the department for ophthalmology at the Medical University of Graz.

Setting:

University hospital Graz, department for ophthalmology, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Austria.

Methods:

280 patients underwent a pterygium surgery at the university hospital Graz between 2012 and 2020. 212 of those patients fulfilled the criteria to become involved into the retrospective study. For the data research the digital data basis called EyMeD of the department for ophthalmology was used. For this study the following parameters were collected: Age at date of surgery, gender, affected eye and location of the pterygium, type and grading, applied surgical technique, complications if appeared and whether a recurrence occurred in a follow-up period of 12 months. Moreover, occasionally the outcome of the adjuvant therapy with Strontium 90 with an impact on the recurrence rate got analyzed.

Results:

212 eyes of 212 patients with an average age of 60 years (standard deviation: 13,7) were part of the study. 75 (35%) of those patients are female and 137 (65%) are male. In 114 (54%) cases was the right eye affected and in 98 (46%) the left eye. 206 (97%) had a nasal localization and 6 (3%) a temporal. For 50 (23.58%) patients was the SE+VP technique used, for 122 (57.55%) the CAGT/BHT, for 36 (16.98%) the AMT and for 4 (1.89%) the mSLET. In total occurred 41 (24,06%) cases with a clinically relevant recurrence out of the 212 surgeries. The group of patients which were treated with the SE+VP techniques had a 26% recurrence rate. Patients within the CAGT/BHT group had a 19,67% recurrence rate. Patients within the AMT group had a 33,33% recurrence rate. Patients within the mSLET group had

a 50% recurrence rate. Most frequently a recurrence appeared in a post-surgical time span of 7 months. In 12 (5.66%) of the 212 cases there were complications (intra- and post-surgical) documented. Of all the 51 recurrences had been almost the half, namely 23 (45.1%) cases, a pre-surgical recurrent pterygium. If there was at least a pre-surgical single recurrent pterygium (\geq pre-surgical single recurrence \rightarrow n=54), then recurrences occurred in 23 cases (42.6%). In contradiction to primary pterygia, there were in 28 out of 158 cases (17.7%) a recurrence. In particular, pre-surgical primary pterygia in the CAGT/BHT group had a lower recurrence rate (17%). Of the 11 pre-surgical Grading 1-Pterygia was in 1 (9.1%) case again a post-surgical recurrence. Of the 22 pre-surgical Grading 4-Pterygia were in 7 (31.8%) cases a post-surgical recurrence. In the 24 recurrences in the CAGT/BHT group, 14 (58,3%) were treated with sutures as fixation material; in the remaining 10 (41,7%), fibrin glue was additionally used for fixation of the conjunctival graft. 20 patients (with worse initial conditions) received adjuvant therapy with strontium90 postoperatively; of these, 4 (20%) developed a recurrence within one year. For 15 patients, radiation was used after the recurrence occurred. All of these 15 recurrent pterygia remained in a stable condition for at least one year.

Conclusion:

The outcome of the retrospective data analyzes shows for the Gold-Standard (CAGT/BHT) the best results within the pterygium surgery regarding to the recurrence rates which could be determined with 19.67%. In case of pre-surgical primary pterygia, an even lower recurrence rate of 17.7% was detected; primary pterygia in the CAGT/BHT group even had a 17% recurrence rate. In addition, the initial pre-surgical conditions of the pterygium are relevant for recurrence rates. The analysis indicates the relevance and the importance of pre-surgical grading and whether the pterygium is a pre-surgical primary pterygium or a recurrent one. With a pre-surgical primary pterygium, the patient had a lesser risk to suffer a recurrence than pterygium with a pre-surgical higher grading or respectively pre-surgical recurrent pterygium, which tend more likely to recurrent once again. The high recurrence rate of the AMT- and mSLET group are certainly caused by the initial conditions and lower-case rates. Based on the results, it could be shown that the additional use of fibrin glue (and as a consequence the resulting reduction of necessary fixation sutures) resulted in fewer probability of recurrence. In conclusion, it could be observed that the postoperative adjuvant therapy with Strontium 90 has a positive impact on the recurrence rate. The Str90 group had a 20% recurrence rate, while the comparison group WITHOUT Str90 had a 23% recurrence

rate. However, it must be explicitly stated that in the Str90 group, 45% of the cases were preoperative recurrences; in contrast, only 21,8% of the cases in the comparison group were preoperative recurrences. Thus, despite worse initial conditions, the Str90 group had a lower recurrence rate than the comparison group. Based on these results, it can be concluded that the recurrence rate of the Str90 group (20%) should be attributed additional positive significance (in the sense of a further potential of recurrence rate reduction if there would be equivalent initial conditions).

1 Einleitung

1.1 Ziel und Relevanz der Arbeit

Das *Pterygium conjunctivae* ist eine benigne Erkrankung, die sich aus proliferierendem, fibrovaskulärem Gewebe zusammensetzt und meist von nasal triangulär auf die Hornhaut wächst sowie in enger Relation zur UV - Exposition steht. Pterygia lassen sich zwar meist primär leicht operativ entfernen, haben aber je nach Operationstechnik eine unterschiedlich hohe Rezidivrate (etwa bis zu 88% bei der Bare-Sclera-Technik) und können bei aggressivem Verlauf bis in die optische Achse wachsen, zu Visusbeeinträchtigungen, Astigmatismus und Doppelbildern führen. (1–3)

Wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate nehmen die Behandlung, die angewandte Operationstechnik und der Einsatz von Adjuvantien. Hier stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Gold-Standard bei Primär-Pterygia ist zurzeit eine Exzision des Pterygiums mit anschließender Transplantation eines freien Bindehauttransplantates (konjunktivales Autograft; CAG) vom ipsilateralen Auge (3,5 – 21 % Rezidivrate). Dieses kann angenäht oder mit einem Fibrinkleber fixiert werden. Fakultativ ist das Aufnähen oder Ankleben (mit Fibrinkleber) einer Amnionmembran anstelle des Autotransplantats über den Limbus möglich. (4–7)

In einzelnen Fällen kann eine limbale Stammzellentransplantation erforderlich werden, (mini-SLET = minor Simple Limbal Epithelial Transplantation), oder eine großflächige Entfernung des Pterygiums (P.E.R.F.E.C.T.), die mit einer nahezu 0%igen Rezidivierung einhergeht, notwendig sein. (8–10)

Im Falle von rezidivierenden Pterygia sind auch adjuvante Therapien intra-/postoperativ sinnvoll. Hier kommen Tropftherapien mit Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Interferon, VEGF-Inhibitoren oder die Anwendung neuerer Adjuvantia in Frage. Alternativ gibt es an der Universitäts-Augenklinik Graz auch die Möglichkeit der Brachy-Therapie mit Strontium 90. Diese Techniken gehen mit einer unterschiedlich großen Reduktion der Rezidivrate und Nebenwirkungen einher. (11)

Ziel dieser Diplomarbeit ist es nun, anhand einer retrospektiven Patient*innen - Analyse, die Erfolgs- bzw. Rezidivrate der verschiedenen Pterygium-Operationstechniken aus dem eigenen Patient*innenkollektiv der Universitäts-Augenklinik Graz zu beurteilen und vergleichen. Als verglichene Techniken findet sich die Exzision + einfachem Verschluss, konjunktivales Autograft mit/ohne Fibrinkleber (Fibringlue), optional zusätzlich in Kombination mit einer Amnionmembrantransplantation. Zusätzlich werden in speziellen Fällen mit Stammzellinsuffizienz die Technik der kornealen Stammzelltransplantation (mini-SLET) durchgeführt. Der derzeitige Gold-Standard ist ein konjunktivales Autograft, welches aber immer noch mit einer Rezidivrate von 3.5%-21% einhergeht. Daher wurden in den letzten Jahren zahlreiche Möglichkeiten zur weiteren Reduktion der Rezidivrate nach Pterygium - Exzision publiziert. (3–6,12,13)

Dieses Forschungsprojekt soll an der Universitäts-Augenklinik Graz die Ergebnisse der verschiedenen Pterygium-Operationen erfassen und hinsichtlich Rezidivwahrscheinlichkeit beleuchten.

1.2 Der vordere Augenabschnitt – Anatomie und physiologische Grundlagen

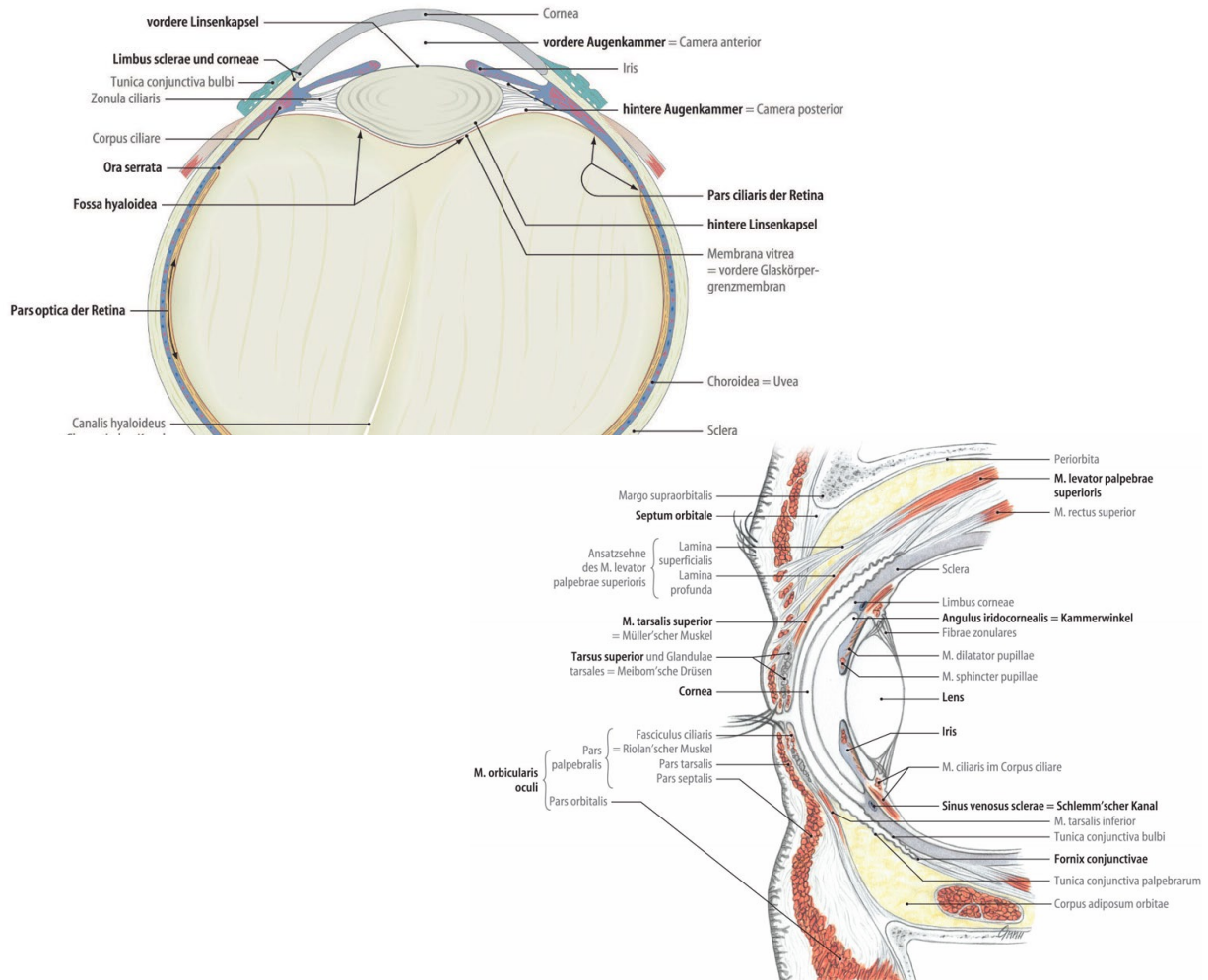


Abbildung 1: Anatomie: Aufbau des Auges und schematischer Querschnitt des vorderen Augenabschnittes

[Mit der Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Baumeister M., Kohnen T. (2011) Anatomie des Augenvorderabschnitts. In: Refraktive Chirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg]

Der vordere Augenabschnitt besteht aus der **Bindehaut** (Konjunktiva), der **Hornhaut** (Kornea), der **Lederhaut** (Sklera), der **Regenbogenhaut** (Iris) mit dem **Ziliarkörper** (Corpus ciliare), der **Linse** (Lens) und der vorderen/hinteren Augenkammer. (14)

Die **Konjunktiva** bedeckt den vorderen Bulbus und verbindet den Limbus corneae mit den Augenlidrändern. Die Konjunktiva palpebrale kleidet die Innenfläche der Augenlider aus und geht in ihrer Umschlagfalte (Fornix) in die Konjunktiva bulbi über, welche die vordere Lederhaut (Sklera) umkleidet und schließlich am Limbus in die Hornhaut übergeht. Jeweils nasal befinden sich die Plica semilunaris und die Karunkel. Es handelt sich um eine gut

durchblutete, nicht verhornende und transparente Schleimhautschicht mit Becherzellen und akzessorischen Tränendrüsen. Folgedessen übernimmt sie nicht nur eine Rolle für die Benetzung der Augenoberfläche, sondern trägt auch mit ihren lymphatischen Strukturen (hoher Anteil an Lymphozyten und Plasmazellen) zur Immunabwehr bei. (14–17)

Die **Kornea** ist eine sehr spezielle Struktur, die mehrere Eigenschaften innehat. Einerseits ist sie Teil des optischen Apparats des Auges mit einer Brechkraft von +43 dpt, andererseits dient sie auch als Schutzbarriere. Das besondere Merkmal ist ihre Transparenz und die fehlende Vaskularisation. Die Versorgung durch Nährstoffe erfolgt von vorne durch den Tränenfilm, an der Hinterseite durch das Kammerwasser. Der N. ophthalmicus, der 1. Ast des N. trigeminus, übernimmt die sensible Innervation und macht die Kornea zur innerviertesten Struktur des Menschen. Im Durchschnitt beträgt die Dicke zentral etwa 550 µm und peripher ca. 700 µm. (14–16)

→ **Histologisch** erfolgt eine Einteilung der Hornhaut **in fünf Schichten**.

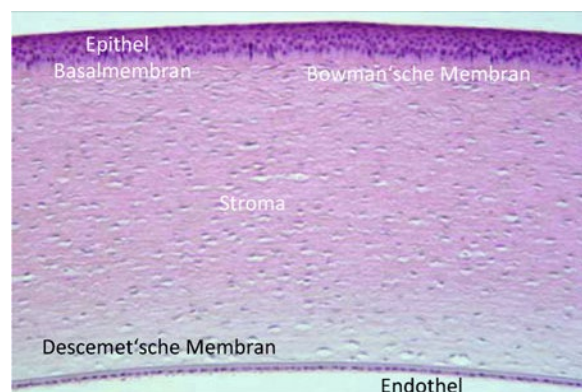


Abbildung 2: Schichtaufbau der Hornhaut

[Mit der Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Baumeister M., Kohnen T. (2011) Anatomie des Augenvorderabschnitts. In: Refraktive Chirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg]

- Die äußerste Schicht (**Epithel**) bildet ein unverhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel; es dient gemeinsam mit dem darauf haftenden Tränenfilm als Schutzbarriere vor Krankheitserregern und Umwelteinflüssen. Die oberflächlichen Zellen werden nach einigen Tagen in den Tränenfilm abgesondert (Desquamation). Die Zellerneuerung erfolgt aus der tiefsten Schicht des Epithels (Schicht der Basalzellen), wobei sich die Stammzellen am Limbus befinden. (14–16)

- Direkt unter der Basalmembran befindet sich – als weitere Schicht - die sogenannte **Bowman-Membran**, die für die Stabilität unabdinglich ist und aus einer azellulären Stromaschicht besteht. Sie weist einen hohen Gehalt von Kollagenfasern und Proteoglykanen aus. Bei Beschädigung der Bowman-Membran, kann sich diese nicht mehr regenerieren. (14–16)
- Anschließend befindet sich das **Stroma**, welches bis zu 90% der Korneadicke ausmacht und größtenteils aus Typ-I-Kollagenfibrillen besteht, die in Lamellen angeordnet sind und parallel verlaufen. Diese enge Anordnung ist Voraussetzung für die Transparenz der Kornea. Dazwischen finden sich Proteoglykane, Glykosaminoglykane und Keratozyten. Das Stroma besitzt ebenfalls keine Regenerationsfähigkeit. (14–16)
- Die **Descemet Membran** trennt das Hornhautstroma vom Endothel und bildet dessen Basalmembran. Sie ist reich an elastischen Fasern und wird im Laufe des Lebens immer dicker, da sie von den darunterliegenden Endothelzellen modifiziert wird. (14–16)
- Die zur vorderen Augenkammer gerichtete Hornhautschicht wird als **Endothel** bezeichnet. Dieses besteht aus einer einschichtigen polygonalen Zellreihe, die eine besondere Aufgabe erfüllt. Sie „pumpen“ aufgenommene und überschüssige Flüssigkeit aus dem Hornhautstroma in die Vorderkammer, um einen konstanten Wassergehalt zu erreichen und so eine Transparenzminderung zu verhindern. (14–16)

Der Übergang von Kornea zur Sklera bzw. die Randfurche der Hornhaut wird als **Limbus corneae** bezeichnet. Dieser spielt eine essentielle Rolle in der Regeneration des Hornhautepithels. Da es aufgrund der Desquamation zu einem Verlust der Korneaoberfläche kommt, müssen die Epithelzellen ständig erneuert werden. Der Ursprung dessen lässt sich auf den Limbus corneae zurückführen. Dort befinden sich die limbalen epithelialen Stammzellen (LESC). Man geht davon aus, dass ebenfalls dort befindliche Melanozyten (Schutz vor UV-Strahlung) und der sogenannte **Palisades de Vogt** eine gewisse (mechanische) Schutzfunktion der limbalen Stammzellen einnehmen. Neben der protektiven Limbus-Anatomie wird die Funktionsfähigkeit der Stammzellen auch durch andere

Vorgänge beeinflusst. Komponenten der extrazellulären Matrix (Laminine, Integrine, etc.) regulieren die Differenzierung und das Wachstum dieser Stammzellen. (18)

Bei Schädigung bzw. Unfähigkeit der proliferativen Selbsterneuerung der limbalen Stammzellen kommt es zu pathologischen Folgeerscheinungen der Kornea. Dies kann sich als Vaskularisation der Hornhaut und Aufwachsen von Bindehautgewebe manifestieren. (18)

Das Wissen über die physiologischen Eigenschaften und der Anatomie des Limbus corneae ist entscheidend für Therapieansätze diverser Erkrankungen, die mit einer Insuffizienz der Stammzellen und somit mit dem Verlust der Hornhautbarriere einhergehen. Diese benötigen eine stammzellbasierte Therapie. (18)

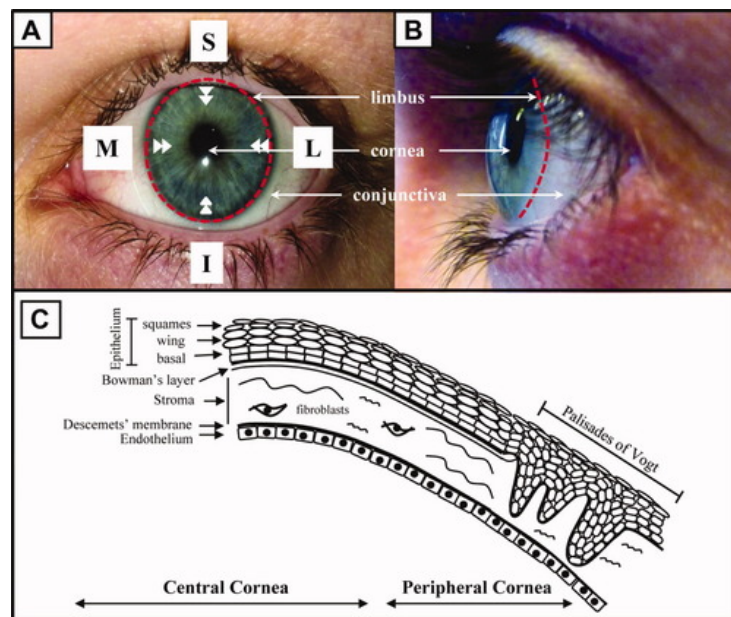


Abbildung 3: (A): Foto vordere Ansicht äußeres Auge, (B): seitliche Ansicht; (C): schematische Darstellung Kornea inkl. Pallisades de Vogt

[Mit der Erlaubnis von John Wiley and Sons übernommen aus: Ordonez, P. and Di Girolamo, N. (2012), Limbal Epithelial Stem Cells: Role of the Niche Microenvironment. *STEM CELLS*, 30: 100-107.]

Die **Sklera** (Lederhaut), bildet gemeinsam mit der Kornea die äußere Augenhülle und umgibt den Bulbus von der Hornhaut bis zur Eintrittspforte des N. opticus. Im Gegensatz zur Hornhaut sind die Kollagenfibrillen unterschiedlich angeordnet und präsentiert sich somit als porzellanweiß und undurchsichtig. Weiters haben die Sehnen der sechs äußeren Augenmuskeln in der Sklera ihren Ansatz. (14–17)

1.3 Das Pterygium

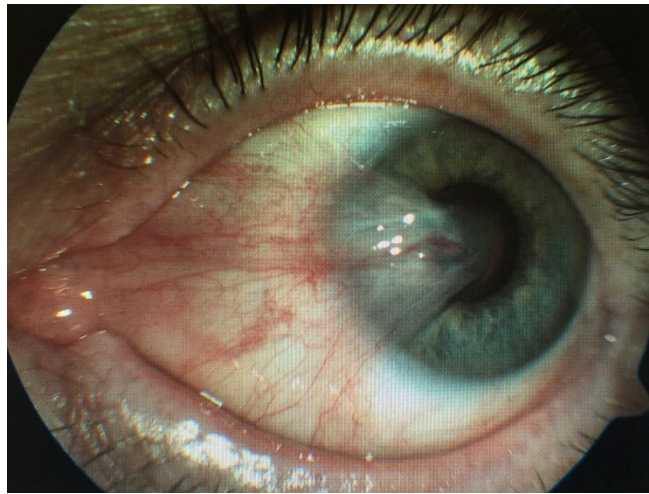


Abbildung 4: nasales Pterygium, linkes Auge

[Universitäts-Augenklinik Graz, 2020]

ICD 10 Code: H11.0 (19)

Synonyme: Flügelfell, Surfer's Eye (1,20)

Plural: Pterygia (2)

1.3.1 Definition

Der Begriff „Pterygium“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Flügel“. Beim Pterygium conjunctivae handelt es sich um eine üblicherweise flügelartige, trianguläre, fibrovaskuläre Bindehautfalte, welche großteils von nasal, aber auch vereinzelt von temporal, über den Limbus in Richtung Korneazentrum aufwächst. Die Spitze wird als Pterygium-„kopf“ und die Basis als „Körper“ bezeichnet. Der Kopf ist mit der Hornhaut (bis in die Bowman-Membran) verwachsen, der Rest nur leicht angelagert. Außerdem handelt es sich bei diesem degenerativen Prozess der Bulbuskonjunktiva um ein benignes Geschehen, welches sich in der Regel meist gut chirurgisch entfernen lässt, jedoch neigt es häufig zu Rezidiven. In seltenen Fällen kann es dann bei rezidivierenden Pterygia zur Ausprägung eines aggressiveren Verlaufes/Befundes kommen als das beim Primär-Pterygium der Fall ist. Entscheidend hierbei ist das entsprechende Behandlungsverfahren. (1,2,21)

1.3.2 Klassifikationen

Klassifikationen finden sich wie folgt:

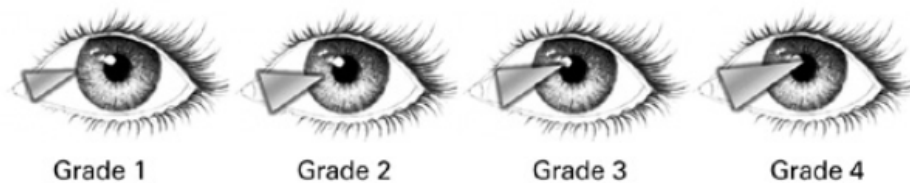


Abbildung 5: schematische Darstellung der Klassifikation eines Pterygiums; Grad 1- 4

[WANZELER, Ana Cláudia Viana et al. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. Arq. Bras. Oftalmol. [online]. 2019, vol.82, n.6 [cited 2020-12-14], pp.528-536.]

Grad 1: Fibrovaskuläres Gewebe erreicht den Limbus

Grad 2: Pterygium überragt den Limbus und breitet sich ca. 2mm über die Kornea aus

Grad 3: bis zur Pupillen-Grenze

Grad 4: überragt die Pupillen-Grenze und wächst auf Hornhaut-Zentrum;

(22)

Grad T1: Atroph; episklerale Gefäße unterhalb des Pterygiums sichtbar

Grad T2: Zwischenstadium

Grad T3: Inflammatorisch, fleischig; episklerale Gefäße verdeckt;

(23)

1.3.3 Epidemiologische Aspekte und Risikofaktoren

Das Pterygium ist eine Erkrankung, die weltweit auftritt, gehäuft aber in südlichen Regionen, die vermehrt UV-Strahlung ausgesetzt sind und wo vor allem eine erhöhte Wind-, Staub- und Sonnenexposition herrscht. Es ist ein vermehrtes Auftreten im sogenannten „Pterygium-Gürtel“ zu erkennen. Dieser befindet sich 30° nördlich bis 30° südlich des Äquators. (1,2,24,25)

Geschlechterbezogen sind 56,9 - 68,3 % der Pterygia-Patient*innen männlich und 32,7 – 43,1% weiblich, somit stellt das männliche Geschlecht einen Risikofaktor dar. (26,27)

Rezvan F et al. analysierte 2018 3.255 einschlägige Publikationen, um die weltweite Prävalenz des Pterygiums herauszufinden; davon konnten 68 herangezogen werden, die sich auf 415.911 Teilnehmer aus 24 verschiedenen Ländern beziehen; als Ergebnis diesbezüglich ist eine Prävalenz von 12% identifizierbar. (28)

Jedoch lassen sich demographische Schwankungen feststellen, die Prävalenz beträgt 9,84% in China (15-84a) (29); 2,3% in der Bevölkerung Russlands (30); 8,8% in Süd-Korea (<40a) (31); 3% in Australien; 23,4% in der schwarzafrikanischen und 10,4% in der weißen Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika; 30,4% in Japan (Süd-Westlicher Teil, >40a); 4,4% im nördlichen Teil Japans und 7% in Indien. Auch in Bezug auf das Alter ist eine unterschiedliche Häufigkeit feststellbar, wobei bei der Altersgruppe unter 45 Jahren besteht eine deutlich geringere Prävalenz, als in der Altersgruppe > 75 Jahren. Das durchschnittliche Alter beträgt 58,4 +- 14 Jahre. (26,32–36)

Laut Studien lassen sich weitere Risikofaktoren feststellen, die mit Pterygia assoziiert sind. Neben dem erhöhten Alter, dem männlichen Geschlecht und der geographischen Herkunft, stehen auch ein geringerer sozioökonomischer Status und ein geringeres Ausbildungsniveau als Risikofaktoren fest. (28,31,37)

1.3.4 Ätiopathogenese

Derzeit gibt es verschiedene Ansätze und Vermutungen über die Entstehung des Pterygiums. Der exakte Mechanismus ist aber noch ungeklärt, fest steht aber, dass mehrere messbare Faktoren eine involvierende Rolle in der Dysregulation spielen. Einerseits vermutet man einen multifaktoriellen degenerativen Prozess, verursacht durch den wichtigsten Trigger „UV-Strahlung“, die die Kollagenfasern modifiziert. Die UV-Strahlung führt zu einer erhöhten Expression von proinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren (38–40)

Andererseits fokussieren sich aktuellere Studien auf eine andere Ebene der Ätiologie. Dabei wird unterstellt, dass durch die ultravioletten Strahlen die limbalen Stammzellen geschädigt werden und es aufgrund einer Limbusstammzelleninsuffizienz (LSCD) zu einem Barriere-Verlust zwischen Kornea und Konjunktiva kommt. (39)

In der Literatur wird eine Reihe von verschiedenen Faktoren betrachtet, die im Zusammenhang mit der Entstehung und dem Fortschreiten eines Pterygiums stehen und mehr oder minder auch in direkter oder indirekter Relation zur erhöhten UVB-Exposition stehen. Dabei spielen Faktoren wie oxidativer Stress, virale Infektionen, genetische Aspekte, apoptotische und onkogene Proteine, DNA-Methylierung, Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren (GFs), Interleukine (ILs), Matrix-Metalloproteasen (MMPs), Epithelial-mesenchymale Transition (EMT), Cholesterin-Metabolismus und diverse Proteine eine Rolle. (22,41)

Im Folgenden möchte ich genauer auf die Faktoren und deren Zusammenhang mit der möglichen Entstehung eines Pterygiums eingehen.

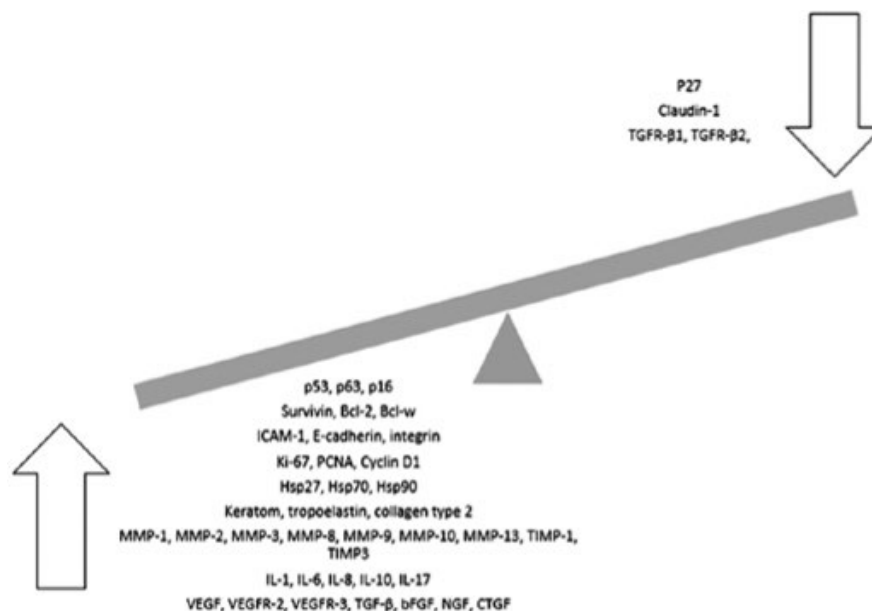


Abbildung 6: beteiligte Faktoren in der Dysregulation

[WANZELER, Ana Cláudia Viana et al. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. *Arq. Bras. Oftalmol.* [online]. 2019, vol.82, n.6 [cited 2020-12-14], pp.528-536.]

UVB-Strahlung spielt, auch aus epidemiologischer Sicht, die größte Rolle und löst eine Reihe von Kaskaden aus. Fakt ist, dass eine Wellenlänge von unter 300 nm die aktivste Form ist und von der Hornhaut absorbiert wird. Durch sie kommt es zu einer erhöhten Expression und Aktivierung von Entzündungsmediatoren (proinflammatorische Zytokine), Wachstumsfaktoren (vaskuläre und fibroblastische GFs) und anderen diversen Biomarkern. Durch die phototoxische Eigenschaft der UV-Strahlen werden DNA-Mutationen induziert. Folgedessen kommt es zu einer chronischen Entzündung und aufgrund der vermehrten GF-Produktion und Angiogenese zu einem fortschreitenden Wachstum und Remodelling des

Gewebes bis zur Entstehung eines Pterygiums. Außerdem zeigt sich dabei die Entstehung von reaktiven oxidativen Stress (ROS), der zu weiteren Schädigungen, durch Phosphorylierung von Proteinen und Lipiden, führt. Der genaue molekulare Mechanismus, wie die Einwirkung von UV-Strahlen die Entstehung eines Pterygiums auslöst, ist noch aktuelles Forschungsgebiet. Man geht auch davon aus, dass die ultravioletten Strahlen nur als Trigger fungieren und womöglich eine genetische Komponente im Hintergrund verborgen ist. (22,41,42) – vgl. dazu die folgende Abbildung:

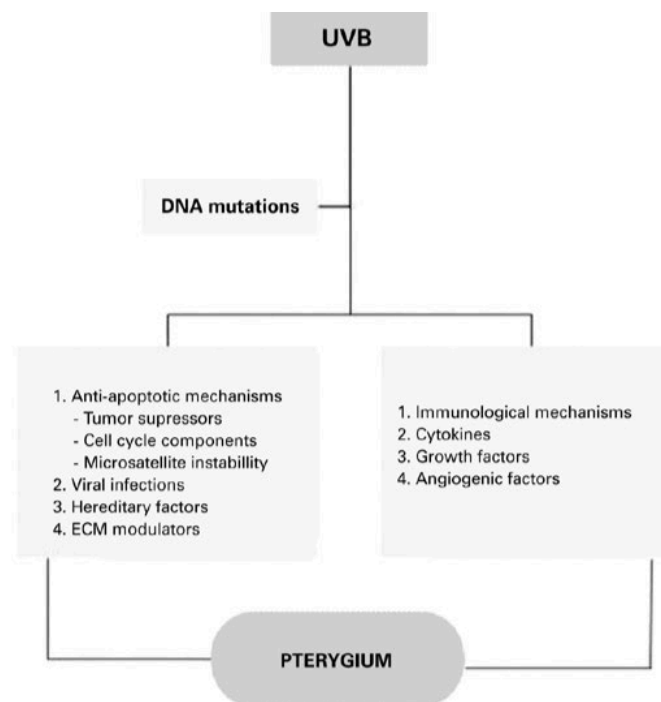


Abbildung 7: UV-induzierte Kaskade der Ätiopathogenese eines Pterygiums

[WANZELER, Ana Cláudia Viana et al. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. Arq. Bras. Oftalmol. [online]. 2019, vol.82, n.6 [cited 2020-12-14], pp.528-536.]

Durch die PCR-Methode ist es Forscherinnen und Forschern gelungen, verschiedene Virusarten (HPV, HSV, CMV) in Pterygium-Präparaten nachzuweisen, die an der Pathogenese, eventuell als Co-Faktor, beteiligt sind. Das **Humane Papilloma Virus (HPV)** wurde dabei am häufigsten gefunden. Diese Viren modifizieren Proteine, die eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 zur Folge haben. Dadurch könnte es ebenfalls zu einer Progredienz des Pterygiums kommen. Wenn sich die Theorie der Beteiligung von Viren bestätigen ließe, dann könnten Impfungen bzw. virostatische Medikamente in Zukunft einen therapeutischen Ansatz bilden. (22,41,43)

Bei genauerer Betrachtung des **Tumorsuppressorgens p53** konnte eruiert werden, dass - im Vergleich zur „normalen“ Bindehaut - eine erhöhte Konzentration von aberranten p53-Tumorsuppressorgenen in Pterygia vorhanden ist, die zu einer beschleunigten Entwicklung führen kann. Andere Tumorsuppressorgene wie p63 und p16 scheinen ebenfalls vermehrt in Pterygia exprimiert zu sein. Einzig und allein p27 zeigte eine geringere nukleare Immunreaktivität. (22,41,43)

Interleukine (ILs) spielen eine sehr entscheidende Rolle im inflammatorischen Prozess. Auch bei diesen Botenstoffen konnte man eine erhöhte Konzentration im Pterygium-Gewebe feststellen. Der Nachweis erfolgte mittels Immunfluoreszenz, die eine vermehrte Expression von IL1 zeigte. IL1 alpha war auch in rezidivierenden Pterygia stark erhöht. Weitere Studien ergeben, dass auch IL6 und IL8 im Vergleich zur gesunden Konjunktiva beträchtlich erhöht sind und somit ein Zusammenhang festgestellt werden kann, wonach UV-Strahlung eine Sekretion der IL veranlasst und so eine Vaskularisation der Hornhaut induziert. (22,41,44)

Auch diverse **Wachstumsfaktoren** wie z.B. VEGF, TGFbeta, bFGF, TGFbeta, Insulin-like-GF haben in der Ätiopathogenese eine Bedeutung. Dem VEGF wird hierbei besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Ein erhöhter Spiegel an vaskulären-endothelialen Wachstumsfaktoren wird nachgewiesen, der zur entsprechenden Angiogenese/Neovaskularisation und dem Wachstum der Gefäße führt, was eine Grundvoraussetzung für die Progredienz eines Pterygiums bildet. Die Inhibition der VEGF in Form von anti-VEGF Substanzen stellt eine adjuvante therapeutische Option dar. Andere Wachstumsfaktoren wie TGFbeta sind vor allem auch nach UVB Einwirkung überreguliert und vermehrt exprimiert, was zu einer Fibroblastenproliferation und zu einer pathologischen Gewebsveränderung führt. (22,41,43,44)

Sogenannte **Matrix Metalloproteinasen (MMPs)**, Enzyme die Proteine spalten (Proteinasen), sind in vielen physiologischen Prozessen (Gewebe-Proliferation Wundheilung, Differenzierung, etc.) involviert und verantwortlich für die Regulation der extrazellulären Matrix (EZM); diese wurden auch hinsichtlich der Entstehung eines Pterygiums genauer untersucht. Die Untergruppen MMP1, MMP2, MMP3, TIMP1 und TIMP3 (Inhibitoren der MMPs) wurden im Unterschied zum normalen konjunktivalen

Gewebe ebenfalls erhöht in Pterygia nachgewiesen. Einer Studie zufolge, bewirkt Cyclosporin A eine Reduktion der MMP3 Konzentration. (22,41,43,45)

Bei weiterer Untersuchung von Pterygia-Gewebe im Vergleich zur normalen Bindehaut, konnte festgestellt werden, dass eine erhöhte Anzahl an **Proteinen der extrazellulären Matrix** (Kollagen, Keratin, Elastin, Fibrin) in Pterygia vorhanden ist. Aufgrund des Nachweises von Kollagen Typ II, K8, K14, K16 und AE3 und dessen Fehlen in der übrigen Bindehaut konnte eine Assoziation zwischen Proteinen der EZM und des proliferativen Wachstums eines Pterygiums festgestellt werden. (22)

Auch **Hitze-Schock-Proteinen (HSP)**, die bei gewissen Stresssituationen (u.a. auch bei Einwirkung von UV-Strahlung) im Körper ausgeschüttet werden und am Gewebeumbau beteiligt sind, wird eine Assoziation nachgesagt. HSP27, HSP70, HSP 90 und HIF1alpha waren in erhöhten Konzentrationen nachweisbar. (22,43)

Im Rahmen eine Studie aus Singapur hat man auch die Konzentration von **Eicosanoiden**, die als lipophile Signalstoffe viele entzündliche Prozesse im Körper regulieren, im Pterygium mit jener in der normalen Konjunktiva desselben Auges verglichen. Dabei stellte man fest, dass pro-inflammatorische Eicosanoide wie PGF2, 15-HETE und 15-oxoETE erhöht waren; im Gegensatz dazu war das anti-inflammatorische Eicosanoid 5,6-EET vermindert. (46)

Zurzeit werden auch mögliche Interaktionen zwischen microRNAs (**miRNAs**) bzw. Pterygium bezogene messenger RNAs (**mRNAs**) und Pterygia betrachtet. Forscherinnen und Forscher differenzierten dabei im Vergleich zur gesunden Konjunktiva signifikante Veränderungen und unterschiedliche Expressionen von mRNAs, die entweder über- oder unterreguliert waren. Um diese dysregulierten mRNAs und deren Validität nachzuweisen, wurden quantitative Echtzeit-PCR Tests durchgeführt. Somit könnten mRNAs einen neuen molekularen Therapieansatz darstellen. (47,48)

Vielen weiteren Biomarkern wird in der aktuellen Forschung Aufmerksamkeit geschenkt. Proteine in der Apoptose-Regulation (**Bcl-2**), **Tight-junctions**, **KI-67**, **PCNA** und Zelladhäsionsmoleküle (**ICAMs**) sollen in der Ätiopathogenese involviert und vermehrt bzw. vermindert exprimiert sein. (22,43)

Genes/proteins	Upregulated	Downregulated	Invariant
Growth factors	VEGF, VEGFR-2, VEGFR-3, TGF- β , bFGF, IGFBP2, NGF, TrkA, CTGF	TGFR- β 1, TGFR- β 2, IGFBP3	
MMPs and TIMPs	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13, TIMP-1, TIMP-3		
ILs	IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17		
Tumor suppressor genes	P53, p63, p16	P27	
Proliferation related proteins	Ki-67, PCNA, cyclin D1		
Apoptosis related proteins	Survivin, Bcl-2, Bcl-w		Bax
CAMs	ICAM-1, VCAM-1, E-cadherin, integrin		
Extracellular matrix proteins	Keratin, tropoelastin, collagen type II		
HSPs	Hsp27, Hsp70, Hsp90		
Tight junction proteins		Claudin-1	

Tabelle 1: Auflistung aberrante Expression von Faktoren in Pterygia

[Feng, Qing-Yang et al. "Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis." *International journal of ophthalmology* vol. 10,6 973-981. 18 Jun. 2017]

Entscheidend ist, dass künftig die pathophysiologischen Mechanismen auf molekularer Ebene identifiziert werden bzw. besser zu verstehen sind, um gezielt potente therapeutische und auch präventive Maßnahmen setzen zu können. (22)

Einen weiteren wichtigen Stellenwert haben die **limbalen epithelialen Stammzellen** (LESC). Die Hornhaut, mit ihrer natürlichen Wölbung und Transparenz, repräsentiert nicht nur eine refraktive Funktion, sondern stellt im Bereich des Limbus corneae auch die Grenze zwischen der vaskularisierten Bindehaut und der avaskulären Hornhaut dar, die eine gewisse Barriere-Funktion mit sich bringt. Die Kornea, mit ihrer epithelialen Schicht, unterliegt einer ständigen Revitalisierung, die ihren Ursprung in den limbalen epithelialen Stammzellen hat. Diese finden sich in der basalen Epithelschicht, in den sogenannten „Pallisaden de Vogt“, die als eine Art Nische des Limbus corneae fungieren und eine nachweislich erhöhte Dichte an limbalen epithelialen Stammzellen beherbergen. Bei Schädigung dieser Stammzell-Nische durch z.B. UV-Strahlung, Verätzung, Verbrennungen oder etwa Traumata, kann es zu einem limbalen Stammzellen-Defizit/Insuffizienz (LSCD) kommen, was ein Aufwachsen von Bindehaut auf die Hornhaut zur Konsequenz hat („Konjunktivalisierung“). Limbale Stammzellen haben wie alle anderen adulten Stammzellen die Eigenschaft sich zu differenzieren, um abgestorbene oder beschädigte Zellen zu erneuern. Insbesondere ein Gewebe, das einer andauernden Erneuerung unterliegt, wie z.B. das korneale Epithelium, das sich alle 3-10 Tage komplett neu regeneriert, ist auf funktionierende Stammzellen angewiesen. Aktuellen Berichten zufolge besitzen die LSCs einen physiologischen

Schutzmechanismus vor UV-Strahlung, indem sie Melanin beinhalten. Melanozyten haben nachweislich eine vorbeugende Wirkung gegenüber UV-Strahlen. (15,39,44,49–51)

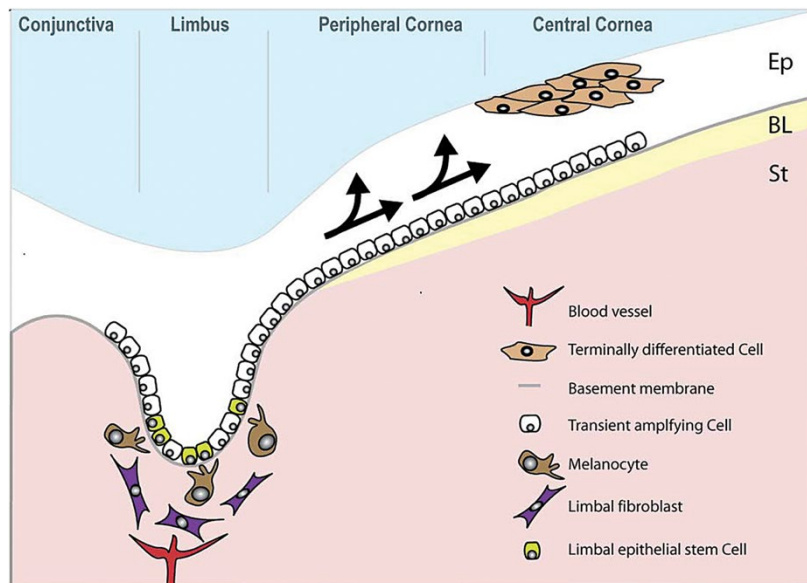


Abbildung 8: limbale Architektur (Pallisades de Vogt & LESC)

[Secker, G.A., and Daniels, J.T., *Limbal epithelial stem cells of the cornea* (June 30, 2009), *StemBook*, ed. The Stem Cell Research Community, *StemBook*]

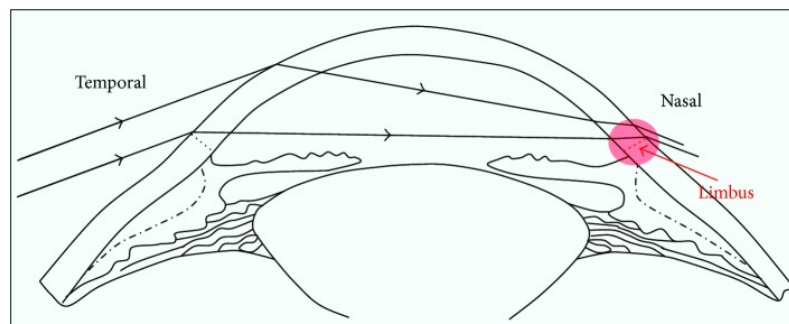


Abbildung 9: schematische Darstellung der Lichtbündelung

[Notara, M et al. "The Role of Limbal Epithelial Stem Cells in Regulating Corneal (Lymph)angiogenic Privilege and the Micromilieu of the Limbal Niche following UV Exposure." *Stem cells international* vol. 2018 8620172. 8 May. 2018.]

Die oben angeführte Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung der peripheren Lichtbündelung an der nasalen Seite der Hornhaut, genau im Bereich des Limbus corneae. Diese Lokalisation (nasal) weist eine erhöhte Inzidenz des Pterygiums auf. Aufgrund der physiologischen Krümmung der Kornea kommt es in diesem Bereich zu einer 20-fachen Verstärkung bzw. Intensität der UV-Strahlung. (39,49)

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass seit der Entdeckung der limbalen Stammzellen, das Pterygium als eine Erkrankung, infolge eines Barriere- und Integritätsverlust der LESC's, induziert durch schädigende ultraviolette Strahlung, angenommen werden muss. Den limbalen Stammzellen kommt demnach eine relevante Eingriffskomponente im Therapievorgehen zu. Die unterschiedlichen Arten des Einsatzes von Stammzelltransplantationen sind somit konsequenterweise ein sehr akribisches gegenwärtiges Forschungsgebiet. (39,44)

1.3.5 Symptomatik

Das Pterygium kann, je nach Wachstum, einen variablen Befund annehmen. Einerseits kann das Pterygium bei milder Verlaufsform, abgesehen von einer kosmetischen Beeinträchtigung, asymptomatisch verlaufen, andererseits bei sehr aggressivem Wachstum zu einer kornealen Erblindung führen. (2)

Je nach Größe verspürt die Patientin/der Patient ein unterschiedlich starkes Fremdkörper- und Trockenheitsgefühl aufgrund des Dellen-Effektes. Durch die einwirkenden Zugkräfte des Pterygiums kann ein Hornhaut-Astigmatismus entstehen und es können sich Doppelbilder bei Abduktion des Auges (im Falle eines nasalen Pterygiums) bilden. Außerdem wird durch das fibrovaskuläre Wachstum der Konjunktiva die Bulbusmotilität behindert bzw. reduziert. Sofern die Bindehaut bis in die optische Achse des Auges und somit auf das Hornhautzentrum aufwächst, führt dies zu erheblichen Visusbeeinträchtigungen. (1,2,52)

Patient*innen, die Kontaktlinsenträgerinnen bzw. Kontaktlinsenträger sind, verspüren meist Irritationen durch die Abhebung der Linse über dem Pterygium. (52)

1.3.6 Diagnostik/histologische Charakteristika

Das Pterygium ist ein eindeutiger klinischer Befund und die Diagnose wird im Rahmen einer ophthalmologischen Spaltlampenuntersuchung gestellt. Üblicherweise erfolgt keine Probeexzision und keine histologische Aufbereitung zur Diagnosestellung. Es sollte bei klinischer Erstmanifestation eine Fotodokumentation durchgeführt werden. Jedoch weist das Pterygium typische histologische Charakteristika auf. (2)

Wie in Abschnitt 1.1. und 1.3.1. bereits erwähnt, handelt es sich um ein epitheliales und fibrovaskuläres Gewebe, das durch eine vermehrte Vaskularisation und eine veränderte basale epitheliale Zellproliferation gekennzeichnet ist. Bei histologischer Betrachtung zeigt sich eine basophile Degeneration der subepithelialen Substantia propria, die durch eine aktinische Elastose entsteht. Außerdem zeigt das oberflächliche Epithel diverse Veränderungen, wie Dyskeratose, Akanthose und Orthokeratose. Weiters lassen sich in Pterygia eine höhere Anzahl an Mastzellen und dendritischen Zellen, als in der normalen Bindehaut finden. Auch eine verminderte Dichte des Hornhaut-Endothels ist bei länger bestehenden Pterygia beschrieben. (49,53)

Typisch für das Pterygium ist auch die sogenannte „**Stocker-Linie**“. Eine braun-gelbliche Eisenablagerung (Hämosiderin), die als vertikale Linie vor dem Kopf des Pterygiums auftritt. Der Grund für dessen Entstehung ist noch nicht genau geklärt, jedoch wurde publiziert, dass die Konzentration von Eisen im Gewebe des Pterygiums höher ist als im gesunden Bindegewebe. (54–56)

Weiters lassen sich (nach Ernst Fuchs beschriebene „**Fuchs-Flecken**“), kleine grau-weißliche Flecken am Rand des Pterygium-Kopfes erkennen. Darunter versteht man kleine inselartige epitheliale Zell-Cluster. Diese können im Rahmen der Spaltlampenuntersuchung gesehen werden, lassen sich aber besser mikroskopisch darstellen. Es wird vermutet, dass es sich bei diesen Zell-Clustern um limbale Stammzellen-ähnliche Zellen handelt, die sich als Folge von UV-Strahlung modifizierten. In Anbetracht der Hypothese, dass die limbale Stammzellendefizienz die Entstehung des Pterygiums beeinflusst, könnten diese Zell-Cluster eine entscheidende Rolle in der Pathogenese einnehmen. Dies ist aber noch unklar, da bei nur ca. 20% der Gewebe-Proben diese epithelialen Zell-Cluster vorhanden sind. (2,52,57)

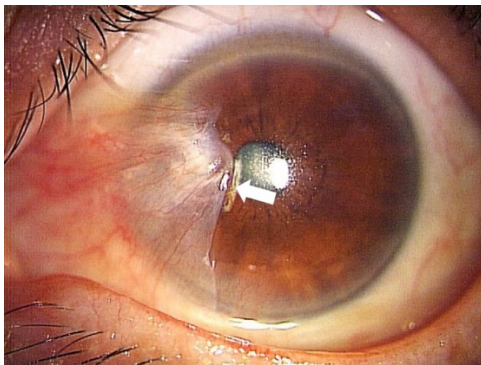


Abbildung 11: Stocker-Linie

[Arai Y, Makino S, Obata H. Stocker's line in pterygium. *Journal of General and Family Medicine*. 2017 Apr;18(2):92-93]

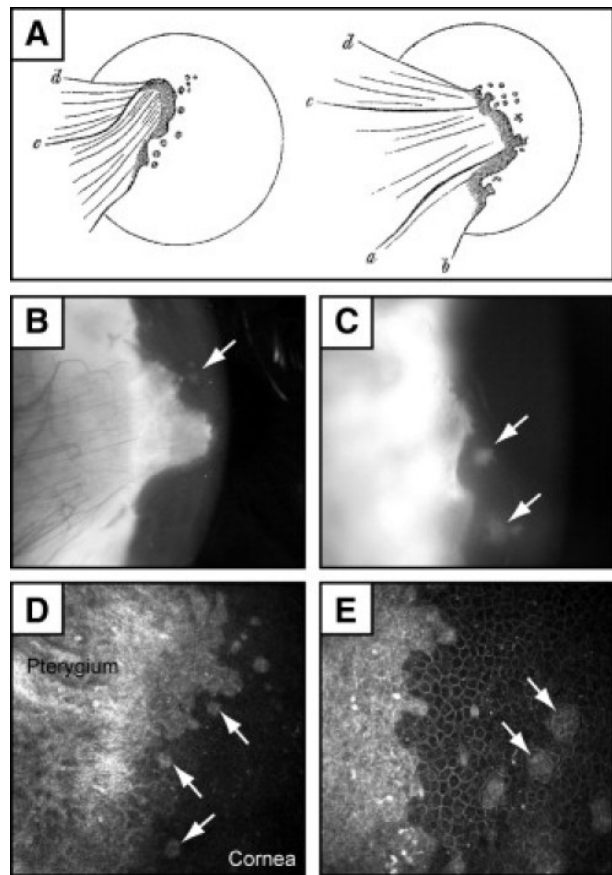


Abbildung 10: "Fuchs-Flecken"

[Chui, Jeanie et al. "Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features." *The American journal of pathology* vol. 178,2 (2011): 817-27]

1.3.7 Differentialdiagnosen

1.3.7.1 Narbenpterygium/Pseudopterygium

Das Narbenpterygium lässt sich aufgrund seiner Ätiologie vom typischen primären Pterygium unterscheiden. Dieses entsteht üblicherweise als Folge eines traumatischen Geschehens wie z.B. nach Verbrennungen, Verletzungen oder Verätzungen. Charakteristisch findet sich eine flächige, narbige Verwachsung der Konjunktiva, mit fester Verhaftung in der Kornea und Sklera. Das narbige Wachstum kann ebenfalls zu Schmerzen und Doppelbildern führen. Üblicherweise ist das Narbenpterygium nicht progredient. Die operative Entfernung bei Symptomatik erfolgt äquivalent zum herkömmlichen Pterygium. (1,14)

1.3.7.2 Pingueculum/Lidspaltenfleck

Das Pingueculum ist ein weiß-gelblicher, teilweise erhabener, konjunktivaler Fleck (am häufigsten nasal), der eine gutartige, hyaline und elastotische Bindehautdegeneration darstellt. Im Unterschied zum Pterygium überschreitet es nicht den Limbus und wächst nicht auf die Hornhaut auf, da man hier von einer intakten limbalen Barriere ausgeht. Histologisch gesehen ist das Pingueculum mit der des Pterygiums ident. Bei ausgeprägten Formen können auch Verkalkungen sichtbar sein. Ursächlich geht man hier, neben genetischen Aspekten, auch von einer vermehrten UV-Exposition aus. Symptomatisch kann ein Sicca-Gefühl auftreten, ansonsten handelt es sich hier eher um ein kosmetisches Problem und bedarf, bis eventuell auf Tränenersatzmittel, keiner weiteren Therapie. Falls eine Exzision erforderlich ist, sollte eine histologische Untersuchung hinsichtlich des Malignitäts-Ausschlusses (Bindehautkarzinom) durchgeführt werden. (1,2,14,58)

1.3.8 Verlauf und Prognose

In der modernen Augenheilkunde soll das Ziel der Pterygium-Therapie nicht die Entfernung dessen allein sein, sondern auch gleichzeitig die Prävention einer Rezidivierung höchste Priorität haben. Das Pterygium hat den Trend, zum Rezidiv zu neigen, welches meist aggressiver und ausgeprägter als die Primärerkrankung ist. Dieses aggressive Wachstum kann erhebliche Symptome hervorrufen und bis zur Erblindung führen. Es ist zwar von einer benignen Erkrankung auszugehen, jedoch hat das Pterygium diverse kanzerogene Merkmale vorzuweisen. Einerseits wird die Entstehung mit UV-Strahlung assoziiert, andererseits wurde nachgewiesen, dass das Tumorsuppressor Protein p53 im Pterygium-Gewebe vermehrt exprimiert ist. Dieses Protein ist dafür bekannt, bei vielen neoplastischen Vorgängen beteiligt zu sein. In vereinzelten Fällen war bei Pterygia gleichzeitig eine **konjunktivale intraepithelale Neoplasie (CIN)** vorhanden. Hinsichtlich exprimierten Faktoren hat die CIN eine enge Beziehung zum Pterygium, denn beide Erkrankungen sind mit erhöhter Sonnenexposition und HPV assoziiert. Eine Studie berichtet über eine CIN Inzidenz von 2,33% in Pterygia. Um nicht von einem irregulären Pterygium auszugehen, das realiter eine Neoplasie ist, sollten Pterygia nach Exzision histopathologisch untersucht werden. (2,38,39,59)

Aus prognostischer Sicht variieren die Rezidivraten, je nach OP-Technik und adjuvanter Therapie von 0 – 88%. (3,10)

1.3.9 Therapiemöglichkeiten

Patient*innen erwarten im gegenständlichen Fall eine erfolgreiche Therapie, die das Problem der Rezidivierung möglichst geringhält und zudem die Faktoren „postoperatives kosmetisches Ergebnis“ und „Komplikationen“ berücksichtigt. Die Reduzierung der Rezidivrate alleine ist nicht das einzige Ziel und auch in den Studien, bei der verschiedene Techniken verglichen werden, findet sich nicht nur die Rezidivrate als Vergleichsgröße, sondern auch eben genannte Faktoren. Zusammenfassend legen Patient*innen weniger Wert auf die OP-Dauer bzw. Komplexität der Technik, sondern priorisieren Faktoren wie: „geringe Rezidivrate“, „geringeres Risiko von Komplikationen“ und kosmetisches Ergebnis. (60,61)

1.3.9.1 Konservativ - präventiv

Die einzige konservative Maßnahme im Rahmen der Pterygium-Behandlung ist die Prävention von UVB-Strahlen und die Vermeidung von Noxen wie Wind und Staub. Auch nach stattgehabter Operation wird präventiv die Reduktion der UV-Exposition empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu vermindern. Präventiv ist das Tragen einer Sonnenbrille zum UV-Schutz empfohlen und die symptomatische Therapie mit entzündungshemmenden bzw. befeuchtenden Augentropfen bei Fremdkörpergefühl hilfreich. Auch Kontaktlinsen mit integriertem UVB-Schutz schützen die limbalen Zellen. (24,62,63)

1.3.9.2 Operative Methoden

Die Hauptindikation, um ein Pterygium chirurgisch entfernen zu lassen, ist eindeutig die Beeinträchtigung der Sehleistung, wenn dadurch die optische Achse unterbrochen ist. Eingeschlossen sind dabei auch ein dadurch induzierter Astigmatismus und eine durch die Traktionen entstehende Diplopie. Aber auch kosmetisch-ästhetische Gründe und der Wunsch der Patientin bzw. des Patienten sind als OP-Indikationen zulässig. (24)

Im Folgenden werden eine Reihe der angewandten Operationstechniken beschrieben; dabei wird auch auf deren Vor- und Nachteile, mit besonderer Berücksichtigung, hinsichtlich Erkenntnisse der jeweiligen Rezidivrate, eingegangen.

1.3.9.2.1 simple excision with bare sclera & simple excision with primary closure

Die Bare Sclera Technik wurde erstmals 1948 von D’Ombrain beschrieben und ist heutzutage aufgrund der hohen Rezidivrate (bis zu 89%) nicht mehr zeitgemäß und somit obsolet. Es ist eine technisch sehr einfache OP-Methode, die mit einem geringen Aufwand und kurzer Operationszeit verbunden ist. Dabei werden der Kopf und der Körper des Pterygiums in toto chirurgisch exzidiert und zusätzlich auch die direkt angrenzende Bindehaut inkl. der darunterliegenden Tenonschen Membran mitentfernt. Anschließend wird die gesunde Bindehaut mit der Sklera vernäht, wobei ein sogenanntes „Bare-Sclera-Bett“ neben dem Limbus zurückgelassen wird. Diese Methode wird im Hinblick auf die bis zu 89%ige Rezidivrate meist in Kombination mit einer adjuvaten Therapie wie z.B. durch intraoperative Applikation eines MMC-Schwamms oder postoperative Applikation von MMC-Tropfen angewandt, um so die Rezidivrate zu reduzieren. (39,64)

Weiters besteht die Möglichkeit, die o.g. Methode mit einem primären Wundverschluss zu adaptieren (**simple excision with primary closure**). Die überschüssige Bindehaut wird nach Exzision über der „bare-sclera“ vernäht. Diese Prozedur wird als obsolet diskutiert und weist eine erhöhte Rezidivrate, im Vergleich zu neueren Verfahren, auf. (39,65)

Eine aktuelle Publikation von Eisenmann et al. stuft diese Operationstechnik (simple Exzision mit primären Bindehautverschluss) unter gewissen Voraussetzungen (präoperativ mild ausgeprägter Ausgangsbefund) und Umständen (Einfluss der chirurgischen Fertigkeiten) nicht als obsolet ein. Bei einem fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum konnte eine Rezidivrate von 20% erhoben werden. (66)

1.3.9.2.2 Konjunktivales Autotransplantat (CAG)

Hierbei handelt es sich zurzeit um den therapeutischen „GOLD-Standard“ in der Pterygium-Chirurgie. Nach Entfernung des Pterygiums wird der Defekt durch ein freies Bindehauttransplantat vom ipsilateralen Auge der Patientin bzw. des Patienten gedeckt. Dieses Verfahren hat große Beliebtheit unter den Chirurg*innen und wird als first-line OP-Technik sowohl für Primär-Pterygia als auch für Rezidive angewandt. Der Grund für dessen Etablierung und Erfolg ist nicht nur die niedrige Rezidiv- und Komplikationsrate, sondern der Umstieg von den zuvor durchgeführten destruktiven OP-Techniken zu einem rekonstruktiven Ansatz mit guten kosmetischen Ergebnissen. (4,12,39,67,68)

Das Transplantat (CAG) wird meist von der superioren Bulbusbindehaut (exkl. Tenon'sche Membran) freipräpariert, kann aber vereinzelt auch inferior oder temporal, und bei mangelnder Verfügbarkeit, auch vom kontralateralen Auge der Patientin bzw. des Patienten gewonnen werden. Entscheidend ist aber, dass man durch Abmessen des entstandenen Defekts auf eine ausreichende Lappengröße achtet und dessen Ausrichtung markiert. Um das Transplantat lösen zu können, wird es mit einer Injektionslösung unterspritzt, um es anschließend von der Tenon'schen Kapsel abpräparieren zu können. Das somit gewonnene freie Autotransplantat wird auf die bare-sclera aufgelagert und in die richtige Position gebracht (epitheliale Seite nach oben und limbale Seite in Richtung Kornea). Anschließend wird das CAG fixiert (siehe Kapitel 1.3.9.2.3.). Die Entnahmestelle wird belassen und nicht verschlossen, da sie sich selbst reepithelisiert. (3,4,39,67,68)

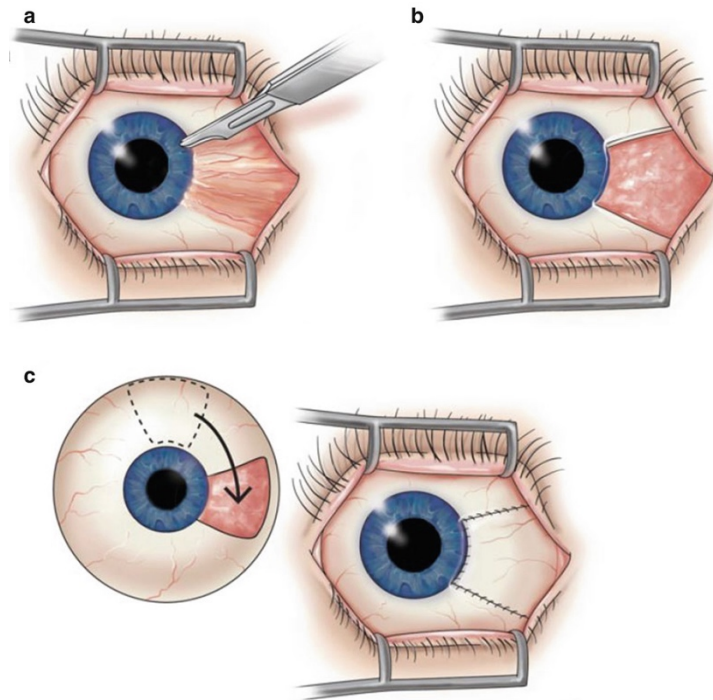


Abbildung 12: schematische Darstellung der CAG-Technik; a: Entfernung; b: bare-sclera; c: Defektdeckung

[Mit der Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Koplín R.S., Ritterband D.C., Schorr E., Seedor J.A., Wu E. (2020) Pterygium Surgery. In: The Scrub's Bible. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44345-0_30]

1.3.9.2.2.1 limbal-konjunktivales Autotransplantat (CLAG)

Optional besteht die Möglichkeit, einen limbalen Hornhautteil (0,5 – 1 mm klare Hornhaut) in das Transplantat miteinzuschließen (CLAG). Der Grund dafür ist, dass die dadurch miteinbezogenen limbalen Stammzellen an der Empfängerposition eine Barriere-Funktion einnehmen und als Schutz vor einer Rezidivierung dienen. Bei dieser Technik hat sich herausgestellt, dass eine noch geringere Rezidivrate zu erwarten ist, als ein reines CAG. Jedoch sind damit ein erhöhter operativer Zeitaufwand und eventuelle Komplikationen an der Entnahmestelle verbunden. (39,69,70)

1.3.9.2.2.2 Verschiebeplastik

Eine weitere Defektdeckungsmöglichkeit, die mit einer kürzeren Operationsdauer einhergeht, bietet die lokale Verschiebe-/Rotationsplastik (**sliding oder roational flap** → **conjuntival transpositional flap**) von superiorer oder inferiorer Bindehaut in den Defekt. (6,39,67)

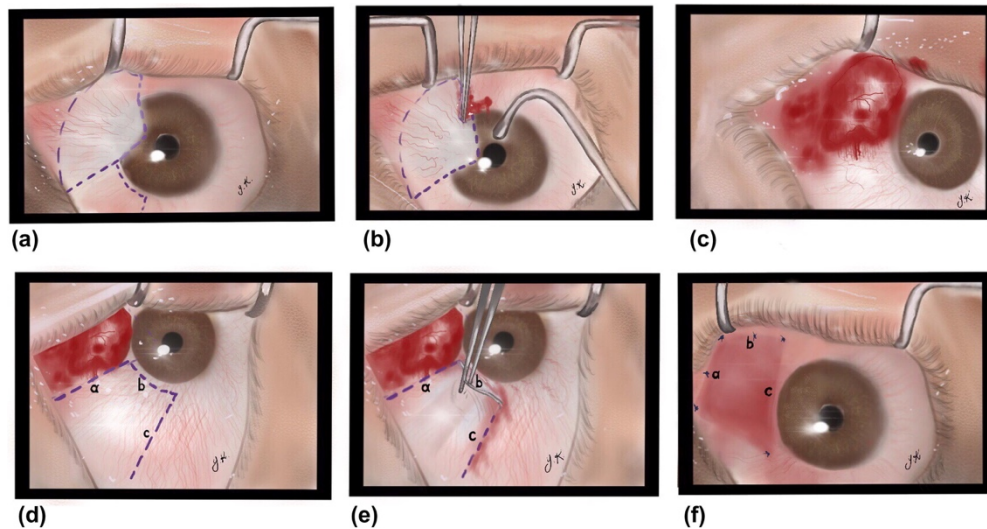


Abbildung 13: schematische Darstellung Conjunctival Transpositional Flap

[Bilge AD. Comparison of conjunctival autograft and conjunctival transposition flap techniques in primary pterygium surgery. Saudi J Ophthalmol. 2018 Apr-Jun;32(2):110-113.]

Es gibt zahlreiche Studien, die CAG mit anderen Techniken vergleichen und es stellte sich heraus, dass es sich um eine sehr effektive und sichere Variante hinsichtlich Rezidiv- und Komplikationsrate handelt. In der Literatur werden Rezidivraten von 2,6 – 39% (CAG) und 0-14,6% (CLAG) beschrieben. Einfluss auf die Differenzen in der Erfolgsrate der publizierenden Autor*innen, hat aber sicher auch die Sorgfalt und Genauigkeit der Ausführung der Operation durch die Chirurgin bzw. den Chirurgen. (39,69)

1.3.9.2.2.3 P.E.R.F.E.C.T.

Es handelt sich um eine **modifizierte Technik der Standard CAGT-Methode**, jedoch ist sie umfassender und geht mit einer längeren OP-Dauer einher. Außerdem sind erhöhte postoperative Komplikationen, wie vermehrte Schmerzen und Diplopie beschrieben. (60,71)

Die “P.E.R.F.E.C.T. for *PTERYGIUM* (Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplant)” Technik wurde 2008 von Lawrence W. Hirst, MD,

erstbeschrieben und im Rahmen einer prospektiven Studie veröffentlicht. Diese OP-Technik verspricht eine extrem geringe (nahezu 0%ige, 0,1 - 1,6%) Rezidivrate und kann für Primär- und rezidivierende Pterygia angewandt werden. Sie weist somit eine der geringsten Rezidivraten auf, die weltweit in der Literatur beschrieben sind. (9,60,71).

Diese Operation wird wie auch die CAG-Technik in zwei Stufen eingeteilt: Zuerst erfolgt die P.E.R. (Pterygium Extended Removal), bei der, im Vergleich zur konventionellen Methode der CAGT, eine erweiterte Entfernung des Pterygiums durchgeführt wird. Es folgt ein E.C.T. (Extended konjunktival Transplant), wobei ein vergrößertes Transplant mobilisiert wird. Anschließend wird die Tenon'sche Membran großflächig entfernt bis man ein „bare-sclera-Bett“ erschaffen hat. Um das Transplantat superior am ipsilateralen Auge zu präparieren wird der Bulbus mit Hilfe der Fixierungen maximal nach unten rotiert (der M. rectus medialis wird mit einer Naht unter dem Muskel fixiert und der M. rectus lateralis mit einer Naht durch die Bindehaut). Nach Markierung wird das Transplantat großflächig vom Fornix superior bis zum Limbus reichend (mit einem Sicherheitsabstand von 1 - 2 mm) entfernt. Außerdem muss ein Sicherheitsabstand (5 – 7 mm) zum transplantierten Ort eingehalten werden, sodass sich gesunde Bindehaut inkl. Tenon-Membran zwischen den zwei Bereichen befindet. Dann wird das konjunktivale Transplantat nach Ballonierung (mit einer Salz- (BSS) oder Lidocain - Lösung) ganz oberflächlich von der Tenon-Membran separiert, sodass das Transplantat ganz dünn und fast transparent ist und sich keine Tenon-Membran am Transplantat befindet. Nach Entnahme wird das Transplantat **ident zur CAG-Technik** auf die Empfänger-Fläche mit einem Abstand von ca. 1 - 2 mm zum Limbus genäht (Limbusseite zu Limbusseite), wobei der Bulbus maximal nach temporal rotiert werden muss. Die Ecken des Transplantats werden jeweils mit der Bindehaut und der oberflächlichen Sklera vernäht. Das vertikale nasale Ende des Transplantats wird mit einer durchgehenden Naht über dem M. rectus medialis versorgt. (9,60,61,71)

Um genauere Ergebnisse in Bezug auf die Rezidivrate zu bekommen verglich die Studie von Sahitya Podila, BS (University of New Mexico Health Sciences Center) die eben beschriebene Methode (P.E.R.F.E.C.T.) mit der Variante, dass anstelle des konjunktivalen Transplantats eine Amnionmembran verwendet wird. Es stellte sich dabei für die P.E.R.F.E.C.T. eine 1,3%ige Rezidivrate heraus, für die modifizierte Version mit Amnion eine solche von 4,1%; jedoch ist diese modifizierte Methode mit einer kürzeren OP-Dauer und einer kürzeren Gebrauchsdauer von postoperativen Steriolen verbunden. (72)

In einer europäischen Studie von Allam im Jahre 2016 wurde für eine ähnliche Technik, nämlich, dass beim Transplantat zusätzlich einen limbalen Bereich miteinbezieht (anstatt einen 1 – 2 mm Abstand zu lassen) und keine Fixierungsnähte durchführt, eine 0%ige Rezidivrate publiziert. (60,73)

Zusammenfassend handelt es sich hier um eine vielversprechende OP-Technik, die mit einer extrem geringen Rezidivrate (unter 2%) und mit vertretbaren postoperativen Komplikationen einhergeht. Großteils ist die Literatur dazu von Hirst (Australien), Curtis R. Cornelius (New Mexico) und Allam (Ägypten) geprägt. Hirst publiziert eine 0,1%ige, Cornelius eine 1,6%ige und Allam eine 0%ige Rezidivrate nach einem 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraum. (9,60,61,71,73)

1.3.9.2.3 Fixierungen mittels Naht versus Fibrinkleber versus autologes Blut

Die **Fixierung** des CAG kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen.

Die Fixierung des Transplantats mittels **Nahtmaterial** stellt die klassische konventionelle Methode dar und überzeugt vorallem durch geringere Kosten und eine verlässliche Stabilität bzw. Haltevermögen. Nachteile sind eine längere OP-Dauer und postoperative Komplikationen wie Irritationen, Abszess- oder Granulombildungen. (39)

Eine bereits sehr gut etablierte Fixierungsmethode ist die mittels Gewebekleber (**Fibrinkleber**). Dieser besteht aus zwei Komponenten (Thrombin und Fibrinogen), die von gescreenten und bearbeiteten menschlichen Blutplasma-Proben gewonnen werden, um die Gefahr von übertragbaren Krankheiten (HIV, Hepatitis, etc.) zu verhindern. Vorteile des Fibrinklebers, sind der geringere operative Zeitaufwand und die reduzierte Invasivität bzw. Manipulation. Der Fibrinkleber wird auf die „bare-sclera“ angebracht, anschließend wird das Transplantat aufgelegt (epitheliale Seite nach oben, limbale Seite in Richtung Hornhaut) und für 1 bis 2 Minuten leicht angedrückt, bis der Kleber trocknet. Nachteilig ist anzumerken, dass es sich um ein teureres Produkt handelt und die Gefahr, dass sich das Transplantat lockert, verschiebt oder sogar ablöst, ist erhöht; auch können allergische Reaktionen auftreten. Um das theoretische Risiko von übertragbaren Krankheiten auf null zu setzen, gibt es die Möglichkeit, körpereigenes Fibrin durch Zentrifugation zu gewinnen.

Es gibt etliche Studien, **Nahtfixierung** und **Fibrinkleber** bezüglich der Auswirkung auf die **Rezidivrate** und **Komplikationen** miteinander zu **vergleichen**. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Verwendung von Fibrinkleber positiv auf die Rezidivrate auswirkt. Bei CAGT inkl. Fibrinkleber wird eine 3,3 - 14%ige und bei CAGT inkl. Nähte eine 8 – 20%ige Rezidivrate beschrieben. Möglicherweise könnte das geringere postoperative Entzündungsgeschehen dafür verantwortlich sein, da vermutet wird, dass Nähte einen vermehrten mechanischen postoperativen Stress auslösen. (5,7,39,74)

Eine Alternative und relativ rezentere Fixierungstechnik bietet die mittels **autologen Blut**. Nach Entfernung des Pterygiums und bevor das Transplantat in Position gebracht wird, wird die bare-sclera wenig bis gar nicht kauterisiert, sodass sich ein kleiner „Blut-Film“ bildet. Anschließend wird das freie Transplantat darübergelegt und für 6 bis 7 Minuten durch leichten Druck fixiert, bis das darunter befindliche Blut koaguliert. Durch diese Technik hat man - somit im Vergleich zum Fibrinkleber - kein potentiell Risiko von übertragbaren Krankheiten und allergischen Reaktionen, sie stellt außerdem eine billige und schnelle Alternative dar. Auf der anderen Seite hat aber nahezu jede Studie gezeigt, dass das Risiko einer Transplantatdehiszenz/-verlust/-dislokation signifikant erhöht ist. Im Hinblick auf die Rezidivrate ist aber von einem annähernd gleichen senkenden Einfluss wie bei Einsatz von Fibrinkleber auszugehen. (5,39)

Einen eher untergeordneten Stellenwert weisen die Fixierungstechniken mit **ReSure** und die durch **Elektrokauterisation** auf. (39)

1.3.9.2.4 Amnionmembrantransplantation (AMT)

Eine Amnionmembran ist mit einer Dicke von 0,02 - 0,05 mm die innerste Eihaut der Plazenta und wird als Substrat für Epitheldefekte, sowohl in der Augenheilkunde als auch in anderen Fachgebieten genutzt. Um das Amnion in der regenerativen/rekonstruktiven Medizin einsetzen zu können, unterläuft sie nach der Gewinnung aus Kaiserschnitt-Spender-Plazentas einem speziellen Verfahren. Die Amnionmembran wird unter aseptischen Bedingungen von der Plazenta abpräpariert, in unterschiedlich große Stücke geschnitten, auf einen Nitrocellulose-Träger aufgelegt und anschließend kryokonserviert (-80°C) in einem Glycerin- oder Dimethylsulfoxid -Medium gelagert. Das besondere an einer Amnionmembran ist, dass sie keine Blutgefäße besitzt, keine Immunogenität aufweist (fehlende bis geringe HLA-Expression), annähernd transparent ist und als Basalmembran fungiert, die eine Epithelisierung zulässt. Zusätzlich weist sie, besonders für die Pterygium-Therapie, förderliche Eigenschaften auf. Die AM wird dazu intraoperativ auf die bare-sclera appliziert und mittels Nähte oder Fibrinkleber fixiert. Sie kann statt der Bindehaut oder zusätzlich im Limbus-Bereich appliziert werden. Es ist davon auszugehen, dass sie eine antifibrotische (unterdrückt TGF-beta), antiangiogene und vernarbungshemmende Wirkung hat. Weiters hat sich herausgestellt, dass die AM, durch Freisetzung von entzündungshemmenden Zytokinen (IL10 & IL1 - Rezeptorantagonisten), eine antiinflammatorische Komponente besitzt und postoperative Schmerzen reduziert. (12,39,67,68)

In Bezug auf die Rezidivrate, wird der AMT ein Benefit gegenüber der bare-sclera Technik zugeschrieben. Im Vergleich zur bare-sclera Technik, hat sie sich als eine sichere, effektive und Rezidiv-senkende Technik herausgestellt. In der Literatur variieren die Rezidivraten zwischen 3,8 und 40,9%. In Studien wurde die AMT mit der CAG-Technik verglichen; dabei stellte sich heraus, dass die Patient*innen, die mit CAG behandelt wurden, ein geringeres Risiko der Rezidivierung hatten. Die Verwendung von Amnionmembran ist aber auch dann sinnvoll, wenn es sich um große Pterygia oder Rezidive handelt, die einen Defekt hinterlassen, der mit einem autologen Bindehaut-Transplantat größtmäßig nicht gedeckt werden kann, keine ausreichend adäquate Bindehaut zur Verfügung haben, oder Bindehaut als Reserve (Filterkissen bei Glaukompatient*innen) aufgespart werden muss. (12,39,67,68,75)

Eine Studie aus 2018 bezieht sich auf die Verwendung eines neuen Amnionmembrantyps, welcher einem Hyperdry-Verfahren (Bearbeitung mit Infrarotstrahlen und Mikrowellen, Hyperdry amniotic membrane = HD-AM) unterlaufen ist und verglich die HD-AMT mit CAG; sie detektierte eine geringere Rezidivrate (5,06%) in der HD-AMT Gruppe als in der CAG-Gruppe (20,97%). (76)

Die AMT kann aber auch in Kombination mit CAG/CLAG und mit Transplantation von limbalen Stammzellen zur Anwendung kommen, die eine weitere Senkung der Rezidivrate zur Folge haben (siehe Kapitel 1.3.10.1.). Die Amnionmembran kann also in unterschiedlicher Art und Weise zum Einsatz kommen und als Inlay, Overlay oder kombiniert (Sandwich-Technik) verwendet werden. (39,67,68,75)



Abbildung 14: Amnionmembran auf einem Nitrocellulose-Träger

[Mit Erlaubnis von Springer Nature übernommen aus: Jirsova, K., Jones, G.L.A. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting—a review. Cell Tissue Bank 18, 193–204 (2017)]

1.3.9.2.5 Komplikationen der Pterygium Operationen

Komplikationen können entweder durch die Operationstechnik selbst oder durch die Nebenwirkungen der angewandten Adjuvantia entstehen. Die Einteilung erfolgt in intra- und postoperative Komplikationen. **Intraoperativ** kann es aufgrund des vermehrt vaskularisierten Gewebes zu einer gesteigerten Blutung kommen, die sich durch entsprechendes kauterisieren stoppen lässt. Bei exzessivem Entfernen kann es zu Verletzungen im Bereich des Muskels (M. rect. med.) kommen und durch das Setzen von Nähten ist eine Verletzung der Hornhaut gefürchtet. **Postoperativ** kann ein Ödem der Bindehaut bzw. des Transplantats entstehen oder es auch zu einer Dislokation bzw. Retraktion und Nekrose des Transplantats kommen. Weiters werden Zystenbildungen, Dellen, Ulcera, gigantopapilläre Konjunktividen, Astigmatismus, Narben in der Hornhaut, Doppelbilder und Vernarbungen berichtet. (39,67)

Die Nebenwirkungen und die dadurch entstehenden Komplikationen der Adjuvantia werden in den jeweiligen Kapiteln genauer behandelt.

1.3.9.2.6 Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der verschiedenen OP-Techniken

Technique	Advantages	Drawbacks
Bare sclera technique	<ul style="list-style-type: none"> • Easy to perform • Short surgical time 	<ul style="list-style-type: none"> • High recurrence rates • Possible discomfort and pain (related to pterygium extension)
Conjunctival autograft	<ul style="list-style-type: none"> • Low recurrence rates • Easy to perform (in comparison with transpositional flap) • Good cosmetic results 	<ul style="list-style-type: none"> • Long surgical time (especially in suture-assisted fixation) • Possible discomfort and pain (especially in suture-assisted fixation) • Cannot be applied in patients with insufficient conjunctiva • Risk of graft loss/displacement (sutureless fixation) • Possible conjunctival cicatrization • Difficulty in covering of large defects
Amniotic membrane	<ul style="list-style-type: none"> • Easier to perform (in comparison with conjunctival autografting) • Useful to cover large defects • Conjunctival sparing • Short surgical time • Can be applied in patients with insufficient conjunctiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Higher recurrence rates (in comparison with conjunctival autografting) • Risk of graft loss/displacement (sutureless fixation) • Possible discomfort and pain (suture-assisted fixation)
Conjunctival transpositional flap	<ul style="list-style-type: none"> • Low recurrence rates • Low risk of graft loss or necrosis • Better graft healing due to vascular pedicle • Short surgical time • Better postoperative cosmetic results (in comparison with conjunctival autografting) • Can be applied in patients with insufficient conjunctiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Challenging technique (in comparison with conjunctival autografting) • Difficulty in covering of large defects • Possible discomfort and pain (suture-assisted fixation)

Tabelle 2: Auflistung der Vor- und Nachteile der BS, CAGT, AMT, transpositional flap

[Nuzzi, Raffaele, and Federico Tridico. "How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives." *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* vol. 12 2347-2362. 19 Nov. 2018, doi:10.2147/OPTH.S186543]

1.3.10 Das Rezidiv und die adjuvante Therapie

Definitionsgemäß handelt es sich bei einem kornealen Rezidiv um das Vorwachsen von fibrovaskulärem Gewebe über den Limbus auf die Hornhaut und es stellt somit einen limitierenden Faktor des postoperativen Outcomes dar. Ein Rezidiv kann sich innerhalb von Monaten bis Jahre entwickeln. Als Ursache vermutet man eine teilweise limbale Stammzellendefizienz mit begleitendem Entzündungsgeschehen. (39)

Laut Hirst et al. wird beschrieben, dass das Auftreten eines Rezidivs innerhalb eines Jahres am wahrscheinlichsten ist und somit ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr als empfehlenswert gilt. Zu 50% soll ein Pterygium innerhalb der ersten vier Monate auftreten und sogar zu 97% nach spätestens einem Jahr. (77). Auch Avisar et al. publizierte einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr, um ein Rezidiv zu erkennen, als ideal. (78)

Wesentliche Therapie-Methoden werden in der Folge beschrieben.

1.3.10.1 mini-SLET (Simple Limbal Epithelial Transplantation)

Bei der **mini-SLET** Technik handelt es sich um ein vom Prinzip her ähnliches, aber minimaleres bzw. adaptiertes Verfahren wie bei der „Simple limbal epithelial transplantation“. Sie stellt eine neuartige und immer beliebter werdende OP-Technik dar, die 2012 von Sangwan erstbeschrieben wurde. Sangwan beschrieb den Nutzen von autologer limbaler Stammzellentransplantation bei unilateraler Blindheit aufgrund von limbaler Stammzelleninsuffizienz (LSCD) z.B. nach Verätzungen, wo es zu Hornhautschädigungen und einer Pannus-Bildung kommt. (79–81)

Dabei wird ein limbales Transplantat vom gesunden oder optional auch vom erkrankten Auge, falls ein genügend großer gesunder Bereich vorhanden ist, entnommen, in mehrere Stücke (ca. 4 - 10) geschnitten und auf eine Amnionmembran, welche auf die erkrankte Hornhaut nach erfolgter Peritomie und Pannus-Entfernung geklebt wurde, transplantiert. Diese Stücke werden dann mit Fibrinkleber fixiert und mit einer weiteren Amnionmembran oder alternativ mit einer Bandage Kontaktlinse überlagert. (13,82)

Mit dieser Methode konnten bei Patient*innen mit konjunktivalisierter, undurchsichtiger und vaskularisierter Hornhaut gute Ergebnisse erzielt werden, indem nach ca. 6 Monaten die Hornhaut ausreichend transparent wurde und es zu Visusverbesserungen führte, ohne nennenswerten Schaden an der Entnahmestelle anzurichten. (81)

Das **mini-SLET** Verfahren macht sich somit die Vorteile der limbalen Stammzelltransplantation zu nutze. Diesem Verfahren ist inhärent, die durch UV-Strahlen geschädigten lokalen limbalen Stammzellen – in Folge derer ja auch eine erhöhte Rezidivneigung vermutet wird - durch körpereigene, gesunde limbale Stammzellen zu ersetzen. (13)

Ein weiterer Vorteil ist, dass weniger gesundes Bindegewebe verbraucht wird, wie es etwa bei einem konjunktivalen Autotransplantat von Nöten ist; dieses kann für die Zukunft aufgespart werden, falls eventuell eine Trabekulektomie erforderlich sein sollte. (8)

Die mini-SLET Technik wird meist in Kombination und mit Gebrauch einer Amnionmembran angewandt. Durch diese OP-Methode können die Rezidivrate gesenkt und die postoperativen Komplikationen reduziert werden und somit erhebliche Vorteile gegenüber einem konjunktivalen Autotransplantat aufweist. (13)

Das Pterygium wird konventionell entfernt und der Pterygium-Kopf von der Hornhaut abgetragen. Nachdem ein „bare-sclera-Bett“ geschaffen wurde, wird eine Amnionmembran mit Fibrin-Kleber auf dieser fixiert, wobei die Amnionmembran die Fläche mindestens um einen Millimeter überragen muss. (8)

Dann wird ein limbales Stammzelltransplantat mit einem Tunnel-Messer entnommen (entweder 2x2 mm oder 4x2 mm) und mit einer Vannas Schere in 8 - 10 oder 4 - 5 Stücke geschnitten. Danach appliziert man diese Stücke auf die vorher aufgelegte Amnionmembran und fixiert diese Stücke wiederum mit Fibrinkleber und überlagert dies mit einer weiteren Amnionmembran und/oder alternativ mit einer therapeutischen Kontaktlinse (BCL). (8,82)

Einer Studie zufolge, bei der sich Patient*innen einer Primär-Pterygium Operation unterzogen haben, bei der diese Methode Anwendung fand (Amnionmembran → 8-10

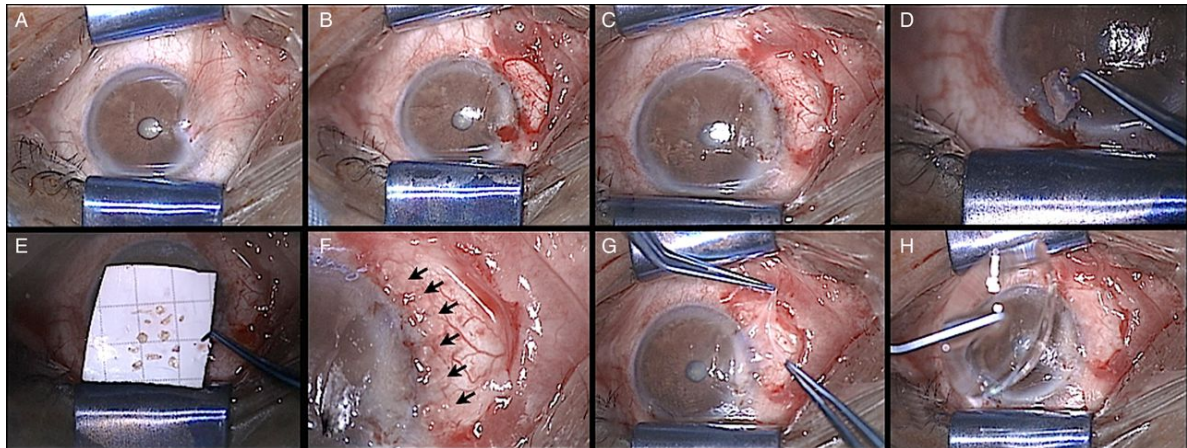
Stücke → Amnionmembran) wurde kein Rezidiv nach einer 8-monatigen Nachbeobachtungszeit erhoben. (8)

Bei einer anderen randomisierten Kontroll-Studie, die gezielt die mini-SLET Methode (40 Augen) und die CAGT Technik (42 Augen) mit Fibrin-Kleber Fixation verglich, evaluierte man bei der mini-SLET Behandlung eine 2,5%ige und bei der CAG-Gruppe eine 9,5%ige Rezidivrate nach einem 6-monatigen Nachbeobachtungszeitraum. Hier wurde zum Unterschied zur o.g. Studie die Methode angewandt, dass man wieder eine Amnionmembran + 4 bis 5 Stücke aber diesmal keine 2. AM, sondern eine Verbandskontaktlinse aufsetzt. Weiters wurde beobachtet, dass die mini-SLET Gruppe deutlich geringere postoperative Komplikationen aufwies, jedoch in Verbindung mit einer verlängerten OP-Dauer steht. Auch hier ist man von Primär-Pterygia ausgegangen. (13)

Anders stellen sich die Ergebnisse bei der Operation von rezidivierenden Pterygia dar. Eine Studie beobachtete die Ergebnisse von 8 Patient*innen (8 Augen). Bei Patient*innen, die ≤ 2 Pterygium-Operationen hatten, wurden keine Rezidiverscheinungen festgestellt, bei Patient*innen mit > 2 Operationen wurde bei 2 Patient*innen ein Rezidiv nach 3 und 5 Monaten festgestellt. (82)

Jedoch kommen die meisten Studien zu dem gleichen Ergebnis, nämlich; dass diese Methode eine sehr vielversprechende ist, vorallem in der Behandlung von aggressiven und schon rezidivierenden Pterygia. Außerdem weist sie einen weiteren Benefit auf, nämlich die Reduktion von postoperativen Symptomen und ein besseres kosmetisches Ergebnis. (8,13,79,82)

Ausdrücklich ist aber darauf hinzuweisen, dass im Hinblick auf die geringe Rezidivrate zu unterscheiden ist, ob es sich um eine Primär-Pterygium-Entfernung oder um ein rezidivierendes Pterygium mit mehreren Voroperationen handelt, abhängig davon variieren auch bei der mini-SLET Technik die Rezidivraten. (82)



A...Pterygium; **B**...Resektion, bare sclera; **C**...Auflegen einer Amnionmembran; **D**...Resektion eines 2x2mm limbalen Stammzelltransplantats; **E**...8-10 geschnittene Stücke; **F**...Die limbalen Transplantate werden auf die Amnionmembran nahe des limbalen Areals platziert; **G**...Auflegen einer zweiten Amnionmembran; **H**...Verschluss mit einer weichen therapeutischen Kontaktlinse; (8)

Abbildung 15: OP-Technik mini-SLET Verfahren

[Hernández-Bogantes E, Amescua G, Navas A, et al Minor ipsilateral simple limbal epithelial transplantation (mini-SLET) for pterygium treatment *British Journal of Ophthalmology* 2015;99:1598-1600.]

1.3.10.2 Mitomycin C

Beim Wirkstoff Mitomycin C (MMC) handelt es sich grundsätzlich um ein Antibiotikum, das sich vom Bakterium *Streptomyces caespitosus* ableitet, aber als ein Alkylierungsmittel agiert und mitunter die DNA-, RNA- und Protein-Synthese inhibiert. Deshalb wird es aufgrund seiner antitumoralen Aktivität als Zytostatikum bei Chemotherapien verwendet. MMC verhindert die Proliferation von Fibroblasten, die Ablagerung von Kollagen und beeinflusst auch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor. Außerdem wird eine verminderte Narbenbildung nach Pterygium-Exzision diskutiert. Diese Effekte reduzieren somit das Risiko einer Rezidivierung und es wurde folgedessen von der FDA als off-label Medikament in der Pterygium-Chirurgie zugelassen. Studien haben gezeigt, dass der adjuvante Einsatz von MMC die Rezidivrate, sowohl bei der bare-sclera Technik, als auch bei der CAG-Methode und Amnionmembrantransplantation erheblich senkte. MMC kann prä-, intra- und postoperativ eingesetzt werden. Am häufigsten kommt MMC intraoperativ zur Anwendung. Dabei wird ein mit MMC getränkter Schwamm für ca. 3 - 5 Minuten auf den Exzisions-Bereich aufgelagert. Üblicherweise verwendet man eine Konzentration von 0,02%. Wirkungspotential und Nebenwirkungen sind jeweils von der Konzentration und der Dauer der Applikation abhängig. Vereinfachend kann man sagen, dass je länger die

Applikation und je höher die Konzentrationen sind, umso geringer die Rezidivrate wird, aber desto ausgeprägter die Komplikationen werden. Somit wird die Meinung vertreten, dass man MMC in einer so geringen Dosis wie möglich und nur bei rezidivierenden bzw. bei sehr ausgeprägten Pterygia anwenden sollte. Präoperativ besteht die Möglichkeit einer subkonjunktivalen Injektion direkt in das Pterygium. Studien zeigten aber keinen signifikanten Unterschied zur intraoperativen Applikation. Einen geringeren Stellenwert hat die postoperative topische Tropftherapie. Trotz des gleichen Effekts auf die Senkung der Rezidivrate wie intraoperativ, schreibt man dieser Applikationsart eine erhöhte Komplikationsrate zu und sie wird deshalb nicht empfohlen. Mögliche Komplikation und Nebenwirkungen sind u.a.: Ausdünnung der Sklera, Horthauttrübungen, Hornhautulzera, Skleradefekte, Iritis und Ausbildung einer Katarakt. Es wurden etliche Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von MMC zu überprüfen, die in Summe alle nahezu auf ein statistisch signifikantes Potential der Reduktion der Rezidivrate kamen. Dabei beobachtete man die Dauer, Konzentration und die Kombination mit verschiedenen OP-Techniken. Als Beispiel möchte ich eine Studie aus 2012 von Kareem et al. anführen, bei der gezeigt wurde, dass der zusätzliche Einsatz von MMC als Adjuvans bei bare sclera Exzision eine Reduktion von 32% auf 8% erzielte. Die meist verwendete Konzentration von MMC beträgt 0,02% (0,2 mg/ml) und die üblicherweise intraoperative verwendete Anwendungsdauer wird mit 3 Minuten beschrieben. Diese hat sich als gut tolerabel und annähernd komplikationsfrei herausgestellt. Jedoch sind noch weitere Studien erforderlich, um die effizienteste Dosierung und Dauer herauszufinden. (39,67,83,84)

1.3.10.3 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Antimetabolit (Pyrimidinanalogikum) und findet wie auch MMC als Zytostatikum in der Chemotherapie Anwendung. Es inhibiert die DNA-Synthese und verhindert folgedessen die Replikation von schnell proliferativen Zellen. Weiters soll 5-FU die Apoptose von Fibroblasten der Tenon'schen Membran fördern. Diese anti-fibroblastische/anti-proliferative Aktivität kommt der adjuvanten Therapie des Pterygiums bei einer Rezidivierung zu gute. Es besteht die Möglichkeit der intraoperativen Applikation (z.B. mittels Keiltupfer) oder postoperativ, wenn ein Pterygium rezidiviert, durch subkonjunktivale Injektion oder topisch eine Reduktion des Gewebewachstums und der Neovaskularisation zu erzielen. Obwohl die Rezidivrate dadurch deutlich gesenkt werden kann, darf man deren „toxisches“ Nebenwirkungsprofil nicht außer Acht lassen. Dazu

gehören z.B. Augeninnendruckerhöhungen, Katarakt-Ausbildung, Epitheldefekte und Ausdünnung der Lederhaut. Deshalb sollte 5-FU bei Patient*innen mit zusätzlichen ophthalmologischen Begleiterkrankungen sehr überlegt eingesetzt werden. (39,62,67,84)

1.3.10.4 Bevacizumab (anti-VEGF)

Bei dem Wirkstoff Bevacizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der als VEGF-Inhibitor wirkt. Bevacizumab wurde erstmals 2004 für die Behandlung von Karzinomen zugelassen, um deren Wachstum durch Hemmung der Angiogenese und Neovaskularisation einzudämmen. Dieses Nutzens bedient man sich auch bei diversen Erkrankungen in der Augenheilkunde. Nachdem auch in Pterygia eine erhöhte Expression von VEGFs nachgewiesen wurde, wurde die Nützlichkeit dieses Antikörpers auch als adjuvante Therapieform bei Pterygia eingesetzt, vor allem bei rezidivierenden Pterygia. Die Applikation kann einerseits als subkonjunktivale Injektion (intraoperativ, postoperativ) oder andererseits topisch, in Form von Augentropfen, erfolgen. Es wurden mehrere RCTs durchgeführt, bei denen sich herausstellte, dass es schließlich einen statistisch signifikanten Bezug auf die Reduktion der Rezidivrate gibt, insbesondere in Kombination mit der Pterygium-Exzision mittels CAG-Methode. Laut einer Studie, bei der eine Gruppe ein Placebo, eine Gruppe eine 5mg/ml Dosis und die dritte Gruppe eine 10mg/ml Konzentration 24h postoperativ und jeweils für eine Woche 4x täglich als Tropftherapie appliziert bekamen, konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration von 10mg/ml am effektivsten in der Prävention eines Rezidivs war. (39,85,86)

1.3.10.5 Interferon alpha-2b

Interferone zählen zu den Zytokinen, die bei Einwirkungen von diversen „Stressoren“, insbesondere bei Entzündungen, von Zellen exprimiert werden. IFN alpha-2b ist ein rekombinanter biologischer Wirkstoff, der nicht nur eine antivirale, antitumorale sondern auch eine antiproliferative und antiangiogene Funktion besitzt. Nachdem Interferon alpha-2b erfolgreich bei Malignomen und viralen Hepatitiden eingesetzt wurde, wurde auch begonnen, bei Pathologien des äußeren Auges davon Gebrauch zu machen. Studien haben bewiesen, dass die topische Anwendung von Interferon alpha-2b Augentropfen eine antiproliferative Wirksamkeit besitzt und Vernarbungen verhindern kann. Bei einer

prospektiven Studie aus 2019 untersuchte man die Wirksamkeit von Interferon alpha-2b-AT hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs. Beide Gruppen erhielten eine bare-sclera Exzision und postoperativ für drei Monate (4 x tägl.) eine Levofloxacin und Fluoromethalon Tropftherapie. Eine Gruppe (Behandlungsgruppe) davon jedoch erhielt zusätzlich Interferon-alpha-2b AT für drei Monate (4 x tägl.). In einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten konnte in der Behandlungsgruppe eine 7,4%ige und in der Kontrollgruppe eine 33,3%ige Rezidivrate ermittelt werden. (39,87)

1.3.10.6 Beta-Irradiation/Strontium 90

Die Radiotherapie des Pterygiums mit Strontium 90 ist eine sehr effektive Methode, um die Rezidivrate zu reduzieren und ist seit 1950 im Gebrauch. Diese radioaktiven Strahlen inhibieren die Proliferation von Zellen, haben eine geringe Reichweite und treten nur minimal in das Gewebe ein, wodurch Schäden in darunterliegenden Gewebeschichten verhindert werden. Es gibt verschiedene Schemata mit unterschiedlichen Dosis-Empfehlungen und Applikationsdauer/-frequenz. Vorzugsweise verwendet man eine Gesamtdosis von 20 bis 60 Gy, die üblicherweise in drei Sitzungen, beginnend meist am 1. postoperativen Tag, verabreicht wird. Das Sr90 befindet sich in einem schalenförmigen Applikator, welcher direkt dem „Pterygium-Bett“ aufgesetzt wird. (39,67,88,89)

Viani et al. publizierte 2012 eine prospektiv randomisierte klinische Studie, bei der präoperative Primärpterygia in zwei Gruppen aufgeteilt worden sind, eine erhielt eine CAGT alleine, die andere zusätzlich postoperativ Beta-Irradiation (einmalig 10 Gray Sr90). Als Ergebnis stellte sich heraus, dass die CAGT + Sr90 – Gruppe eine geringere Rezidivrate (9,2%) aufwies und mit einem besseren kosmetischen Outcome verbunden war als die CAGT-Gruppe (22%). (90)

1.3.10.7 Cyclosporin A

Cyclosporine sind Immunsuppressiva, die in der Transplantationschirurgie verwendet werden. Sie wirken gegen T-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen), indem sie das Enzym Calcineurin inhibieren. Deshalb schreibt man **CyclosporinA (CsA)** eine potentielle anti-inflammatorische Wirkung zu. Es kommt dadurch zur Syntheseminderung von Interleukinen. Außerdem wird durch die Hemmung von Calcineurin die MMP vermittelte

Entzündungskaskade herunterreguliert, was wiederum den Abbau von Kollagen und die Proliferation von Fibroblasten verhindert. Weiters soll CsA eine Wirkung als VEGF-Inhibitor zukommen. Bei Betrachtung der Studienlage zu CsA als adjuvante Therapiemöglichkeit, finden sich unterschiedliche Meinungen. Eine Studie aus 2011 zeigte, dass die Gruppe von Patient*innen mit einer bare-sklera Exzision allein, eine 44,4%ige Rezidivrate aufwies, im Gegensatz zu jener Gruppe, die zusätzlich postoperativ CyclosporinA 0,05% appliziert bekam, die eine Rezidivrate von 22,2% hatte. Einer anderen Studie zufolge, die sich auf bilaterale Pterygia konzentrierte, bei der jeweils nach beidseitiger bare-sclera-Exzision immer nur das RA mit CsA postoperativ behandelt wurde und das LA als Kontrollgruppe definiert wurde, konnte rechts eine 12,9%ige und links 45,2%ige Rezidivrate nachgewiesen werden. Somit lässt sich zusammenfassend der Schluss ziehen, dass eine zusätzliche adjuvante postoperative Anwendung von CyclosporinA bei einer Pterygium-Exzision allein, eine relativ effektive Variante ist, um die Rezidivrate zu senken. Ergänzend sei aber darauf hingewiesen, dass eine weitere Literaturrecherche keinen signifikanten Unterschied ergibt, wenn die Exzision mittels CAG-Methode erfolgt. In diesem Fall kam es bei zusätzlicher Anwendung von CsA zu keiner Reduktion der Rezidivraten führen. (39,91,92)

1.3.10.8 Multikinase-Inhibitoren

Multikinase-Inhibitoren hemmen mehrere Kinasen und haben dadurch antiproliferative und antiangiogenetische Charakteristika. (93)

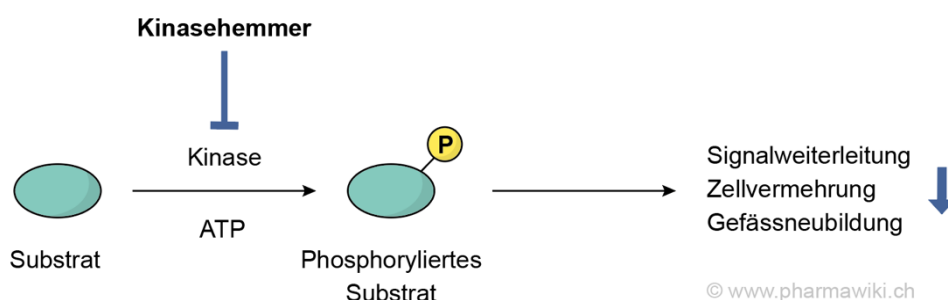


Abbildung 16: schematische Darstellung der Kinase-Hemmer

[Kinasehemmer. In: pharmawiki [Internet]. 2020 [zitiert 3. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Kinasehemmer>]

Nintedanib (AG-86893) wird bereits zur Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms angewendet und könnte in Zukunft auch zur Behandlung des Pterygiums eingesetzt werden. Es handelt sich um einen triple Tyrosinkinase/Angiokinase-Hemmer, der die VEGF-, FGF- und PDGF-Rezeptoren inhibiert. (94,95)

In einer Studie, bei der an sechs Ratten-Augen eine Naht durch die Kornea platziert wurde, um die korneale Neovaskularisation zu stimulieren, beobachtete man das Potential von Nintedanib, das Wachstum des Pterygiums durch Suppression der Neovaskularisation zu reduzieren. (95)

Ein rezentes Forschungsgebiet bzw. ein noch in der Studienphase befindliches Arzneimittel stellt der Multikinase-Inhibitor (VEGF, PDGF, FGF) „**CBT-001**“ dar. Diesbezüglich wird es möglicherweise in Zukunft einen weiteren Ansatz in der adjuvanten und präventiven Therapie von Pterygia und Rezidiven geben. CBT-001 konnte in der 2. Phase der klinischen Studie eine signifikante Reduktion der Vaskularisation und eine verkürzte Länge der Hornhaut-Läsion bewirken. (96)

1.3.10.9 Zusammenfassung Vor- und Nachteile der verschiedenen adjuvanten Therapeutika

Adjuvant treatment	Advantages	Drawbacks
Topical mitomycin C	<ul style="list-style-type: none"> • Significant recurrence rate reduction 	<ul style="list-style-type: none"> • Low tolerability • Risk of severe toxicity (eg, corneoscleral necrosis) • Cannot be applied in case of thin sclera or preexisting corneal disease
Radiation	<ul style="list-style-type: none"> • Significant recurrence rate reduction 	<ul style="list-style-type: none"> • No unified fractioning schemes • Corneoscleral toxicity • Possible late-onset toxicity (eg, infections and scleral ulceration)
Subconjunctival anti-VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Significant recurrence rate reduction • Good tolerability • Possible repeated injections 	<ul style="list-style-type: none"> • High costs • Transient effect • No unified injection timing
Topical 5-fluorouracil	<ul style="list-style-type: none"> • Minor toxicity in pterygium surgery • Useful in recurrent pterygium 	<ul style="list-style-type: none"> • Controversial efficacy • Limited evidence for pterygium surgery • No significant recurrence reduction when compared with simple surgery with conjunctival graft • Cannot be applied in case of thin sclera or preexisting corneal disease
Topical cyclosporine A	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanism of action on multiple pathological processes • Good tolerability 	<ul style="list-style-type: none"> • High costs • Limited evidence for pterygium surgery • Cannot be applied in case of thin sclera

Tabelle 3: Auflistung der Vor- und Nachteile der verschiedenen Adjuvantien

[Nuzzi, Raffaele, and Federico Tridico. "How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives." *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* vol. 12 2347-2362. 19 Nov. 2018, doi:10.2147/OPTH.S186543]

2 Material, Patient*innen und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, nicht randomisierte und retrospektive Datenerhebung/-analyse, die im Rahmen einer Diplomarbeit durchgeführt wurde.

Als Studienzentrum fungierte die Universitäts-Augenklinik Graz, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz.

Als zuständige Ethikkommission ist auf die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, 8036 Graz hinzuweisen.

2.1 Datenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien

Bevor mit der Datenerhebung begonnen wurde, wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Das positive Votum wurde am 17.03.2020 erteilt; es bestanden keine Einwände gegen die Durchführung des eingereichten retrospektiven Forschungsvorhabens. Die EK-Nummer lautet 32-090 ex 19/20. Ausdrücklich wird festgehalten, dass die Studie in keiner Verbindung mit einer kommerziellen Nutzung steht und weder finanzielle noch akademische Interessenskonflikte bestehen.

Es erfolgte eine Datenrecherche in der elektronischen Datenbank (EyMeD) der Universitäts-Augenklinik Graz von 2012 bis 2020. Dabei wurde gezielt nach relevanten Datenmaterial betreffend Pterygium, OP Berichten („OP Pterygium“; „OP andere“), erweiterten Ambulanzbefunden, Arztbriefen und Bilddateien (Fotodokumentationen) gesucht.

Erhoben wurden **präoperativ**: primäre Pterygia und Rezidive, rechtes oder linkes Auge, die Lokalisation, Grading (siehe Schema), Geschlecht und das Alter zum Operationszeitpunkt.

Intraoperativ die angewandte OP-Technik, Komplikationen und ob die Fixation eines Transplantats mit Nähten oder Fibrinkleber erfolgte.

Postoperativ verfolgte man mögliche Rezidive über eine follow-up Periode bis zu etwa 12 Monaten. Außerdem wurden etwaige Komplikationen, die postoperativ aufgetreten sind,

erhoben. Darüberhinaus verfolgte man postoperativ bzw. nach Auftreten eines Rezidivs den möglichen Einfluss von adjuvanter Therapie mit Strontium 90 auf das postoperative Outcome und Rezidivaufreten.

Bei Patient*innen, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraum an der Universitäts-Augenklinik Graz keine Kontrollen hatten, wurde eine telefonische Kontaktaufnahme durchgeführt und Zufriedenheit und extern durchgeführte Kontrollen abgefragt.

Ausschlusskriterien waren in der gegenständlichen Studie:

- (1) Nicht ausreichendes Datenmaterial, fehlende Informationen für die statistische Auswertung, ungenügende/ungenauere Dokumentation
- (2) Patientin/Patient verstarb innerhalb der postoperativen 12 Monaten
- (3) Keine postoperativen Kontrollen, kein Erscheinen an der Universitäts-Augenklinik Graz im follow-up Zeitraum von 12 Monaten, keine Kontaktaufnahme möglich (Telefonnummer existiert nicht bzw. nicht erreichbar)

Zur Datenanalyse wurden insgesamt 280 Patient*innen nach Pterygium-Operation zwischen 2012 und 2020 aus dem Kliniksystem „EyMeD“ der Universitäts-Augenklinik Graz herangezogen.

Da laut Hirst et al. und Avisar et al. ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr, um das Auftreten eines Rezidivs zu identifizieren, als ideal und empfehlenswert diskutiert wurde (77,78), wurden die Patient*innen postoperativ in Follow-up Intervallen: 1-3 Monate; 5-7 Monate; 10-12 Monate untersucht.

Die Erhebung der Daten erfolgte aus den erweiterten Ambulanzbefunden, Operationsberichten („OP Pterygium“, „OP andere“), Arztbriefen und Bilddateien aus dem Patient*innenmanagement-System (EyMeD) der Universitäts-Augenklinik Graz. Die so gewonnenen Daten wurden anschließend anonymisiert in einer Tabelle (Microsoft Excel, Version 16.30) gesammelt und mittels SPSS Statistics (Version 26, IBM, Chicago, IL, USA) statistisch ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 präoperative Ergebnisse

Insgesamt haben sich **280 Patient*innen** im Zeitraum von 2012 bis 2020 einer Pterygium-Operation an der Universitäts-Augenklinik Graz unterzogen.

68 Patient*innen wurden vor der statistischen Auswertung aus der Studie ausgeschlossen. Bei 43 Personen lagen nicht genug Daten vor, eine Person verstarb innerhalb der Kontrollen und 24 Personen konnten nicht kontaktiert werden.

Schlussendlich wurden **212 Patient*innen in die Studie aufgenommen**, davon waren 75 (35 %) weiblich und 137 (65 %) männlich.

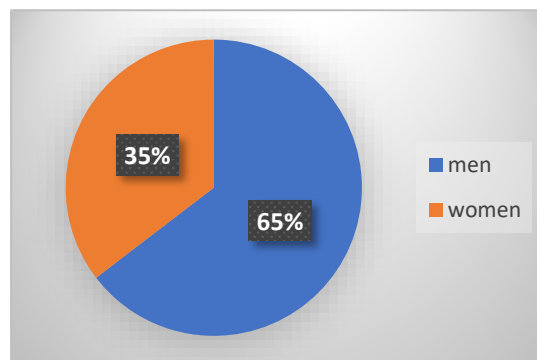


Abbildung 17: Geschlechterverteilung

Das **durchschnittliche Alter** zum Operationszeitpunkt beträgt **60 Jahre**, mit einem Minimum von 24 Jahren und einem Maximum von 90 Jahren. Die Spannweite beläuft sich auf 66 Jahre.

Mittelwert	60,42
Std.-Abweichung	13,726
Minimum	24
Maximum	90

Die Studie umfasst 212 Augen, 206 (**97 %**) Pterygia wiesen eine **nasale** und 6 (**3 %**) eine **temporale** Lokalisation des betroffenen Auges auf. In 114 (**54 %**) Fällen war das **rechte** Auge, in 98 (**46 %**) Fällen das **linke Auge** betroffen.

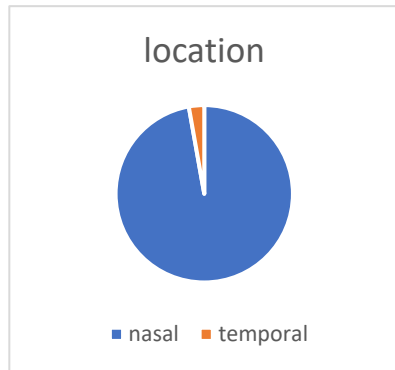


Abbildung 19: Verteilung Lokalisation (nasal/temporal)

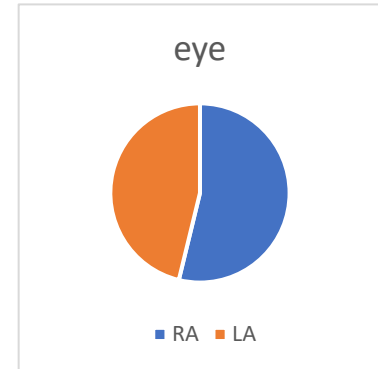


Abbildung 18: Verteilung Auge (RA/LA)

In Summe kamen **vier verschiedene Operationstechniken** zur Anwendung. Welche Technik schlussendlich verwendet wurde, war die Entscheidung der jeweiligen Operateurin bzw. des jeweiligen Operateurs. Beeinflussend war u.a. jedoch der Ausgangsbefund (Ausdehnung, Aggressivität und Rezidivneigung des Pterygiums) und ob es sich um ein Primär- oder Rezidivpterygium handelte. Es erfolgte, je nach angewandter Operations-Technik, eine Einteilung der Patient*innen in **vier Gruppen**:

Die **Gruppe 1** beinhaltet Patient*innen, die mittels einer lokalen Verschiebeplastik bzw. einer simplen Exzision (**SE+VP**) mit anschließendem primären Wundverschluss operiert wurden.

Die **Gruppe 2** beinhaltet Patient*innen, die mittels einer freien Bindehautlappen-Transplantation (**CAGT/BHT**) operiert wurden.

Die **Gruppe 3** beinhaltet Patient*innen, bei denen eine Amnionmembrantransplantation (**AMT**) alleine bzw. **zusätzlich** zur CAGT- oder VP- Technik (Verschiebeplastik) die Verwendung einer **Amnionmembran** erfolgte.

Die **Gruppe 4** beinhaltet Patient*innen, die mit einer CAGT-, MSH-TX-(Mundschleimhaut-Transplantat) oder einer AMT-Technik **UND** zusätzlichem Einsatz von **limbalen Stammzellen** (-transplantation; **mSLET**) behandelt wurden.

Statistisch betrachtet sind von den 212 Patient*innen 50 (23,58%) der Gruppe 1, 122 (57,55%) der Gruppe 2, 36 (16,98 %) der Gruppe 3, 4 (1,89%) der Gruppe 4 zuzuordnen.

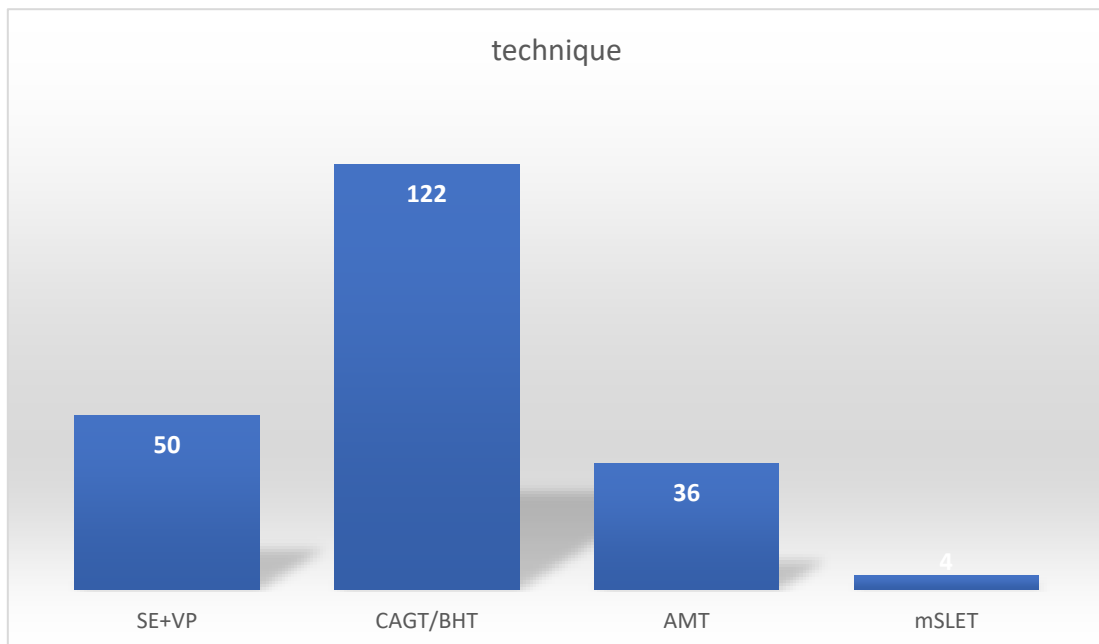


Abbildung 20: Verteilung OP-Techniken

Der Operation vorangehend wurde das entsprechende Ausmaß des Wachstums bzw. die Klassifikation des Pterygiums durch die Ambulanzbefunde bzw. vereinzelt durch die Fotodokumentationen erfasst. Davon ausgehend wurde eine Grading-Skala von 1 – 4 definiert (1: Pterygium < 2 mm; 2: > 2 mm & < 4 mm; 3: > 4 mm, ohne die visuelle Achse zu bedecken; 4: Pterygium bedeckt die visuelle Achse).

Dabei wiesen 11 (5,19 %) Pterygia ein Grading von 1, 90 (42,45 %) eine Grading von 2, 89 (41,98 %) ein Grading von 3 und 22 (10,38 %) ein Grading von 4 auf.

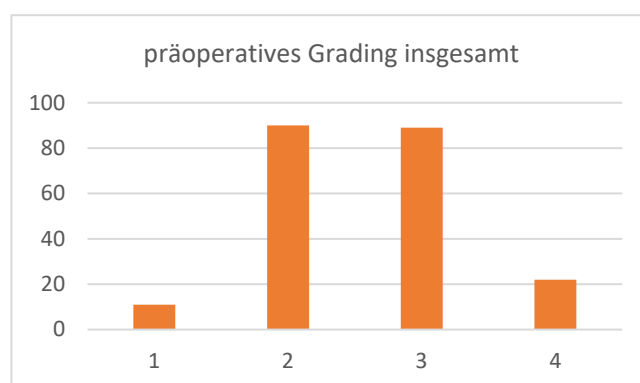


Abbildung 21: präoperatives Grading insgesamt

In 158 (74,53 %) Fällen handelte es sich um ein primäres Pterygium, in 37 (17,45 %) Fällen um ein 1. Rezidiv, in 11 (5,19 %) Fällen um ein 2. Rezidiv, in 4 (1,89 %) Fällen um ein 3. Rezidiv, in einem (0,47 %) Fall um ein 4. Rezidiv und in einem (0,47 %) Fall um ein 5. Rezidiv.

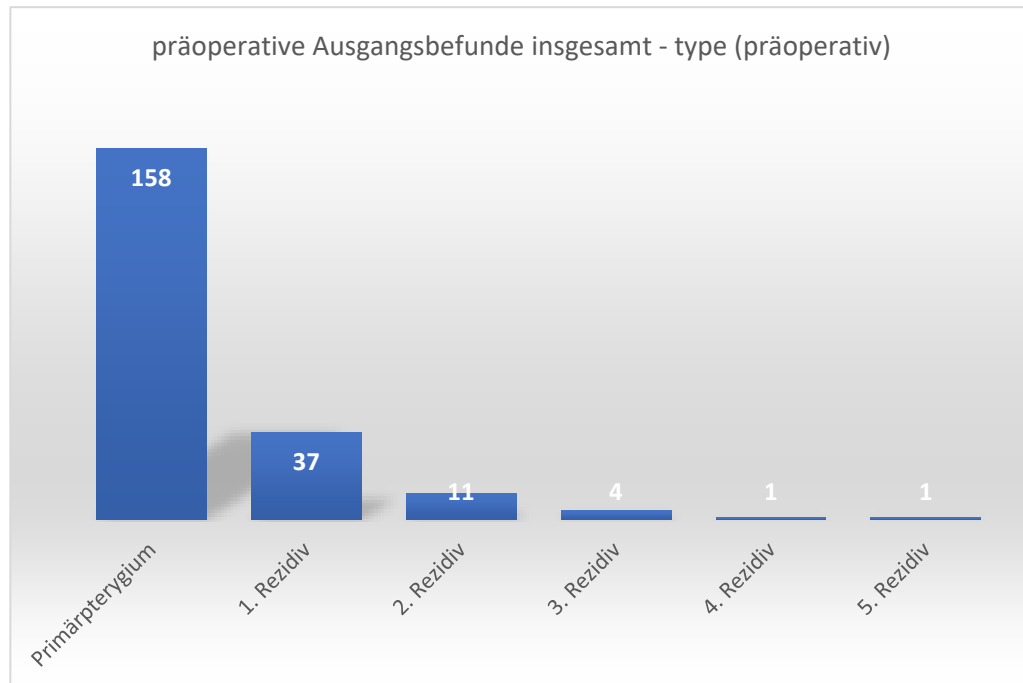


Abbildung 22: präoperative Ausgangsbefunde (type) insgesamt

Bei Betrachtung der jeweiligen Techniken mit dem präoperativen Grading und Ausgangsbefund (type), lässt sich näherungsweise feststellen, dass die AMT- und mSLET-Technik verhältnismäßig häufiger bei präoperativ höhergradigen und präoperativen Rezidivpterygia zur Anwendung kam.

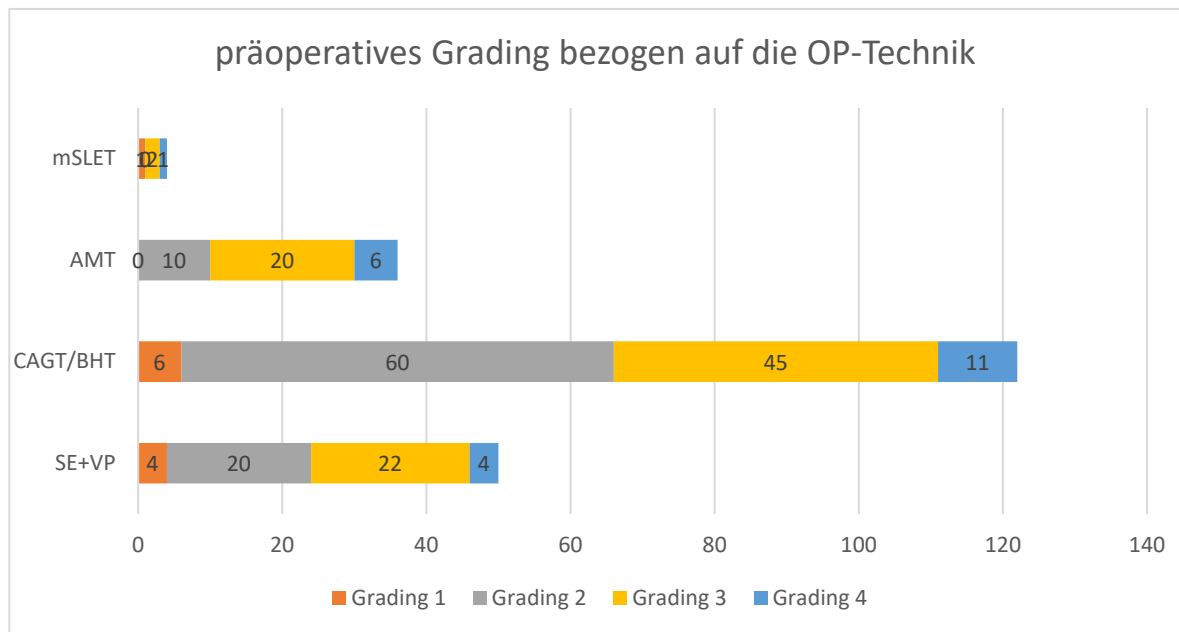


Abbildung 23: präoperatives Grading bezogen auf die OP-Technik

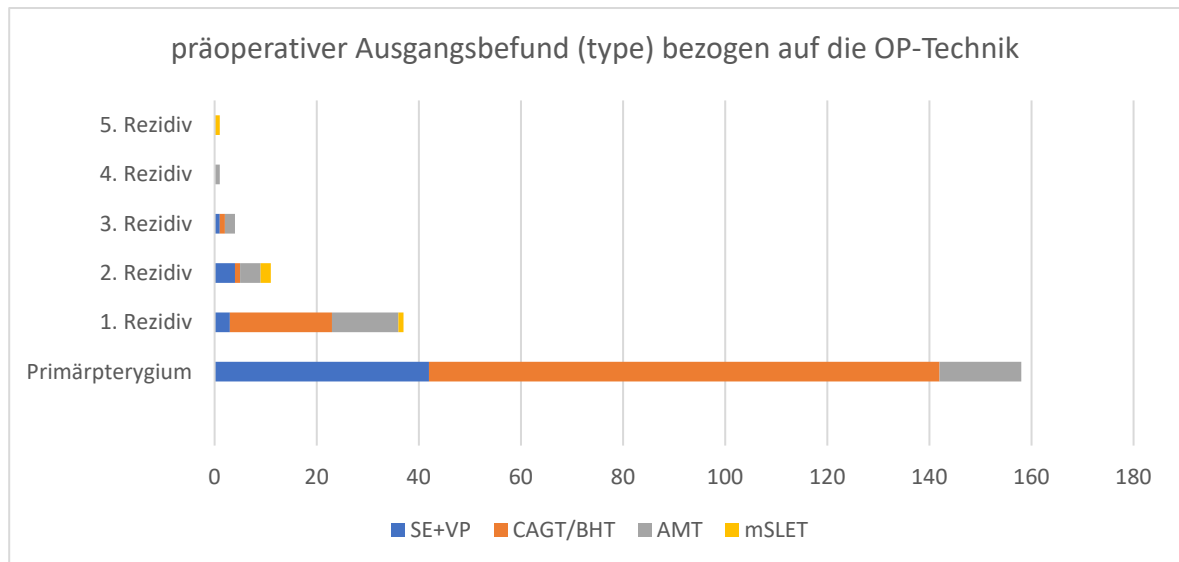


Abbildung 24: präoperativer Ausgangsbefund bezogen auf die OP-Technik

3.2 postoperative Ergebnisse und Outcome

3.2.1 Ergebnisse der verschiedenen Operationstechniken hinsichtlich der Rezidivierung, des Auftretungszeitpunktes und Komplikationen

Insgesamt ist von den 212 Operationen in 51 (24,06 %) Fällen ein klinisch relevantes **Rezidiv** zu verzeichnen.

Als Rezidiv wird dabei „jegliche Art von fibrovaskulärem Gewebe über dem Limbus auf die Hornhaut wachsend“ definiert.

Danach ergibt sich in Gesamtbetrachtung bzw. in Abhängigkeit von der OP-Technik folgender Outcome:

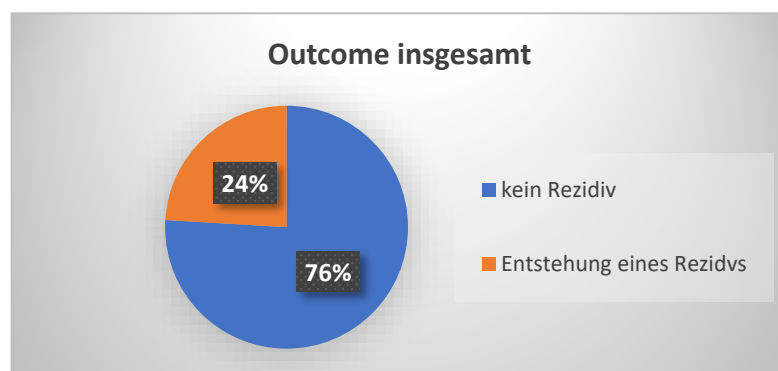


Abbildung 26: Rezidivrate insgesamt

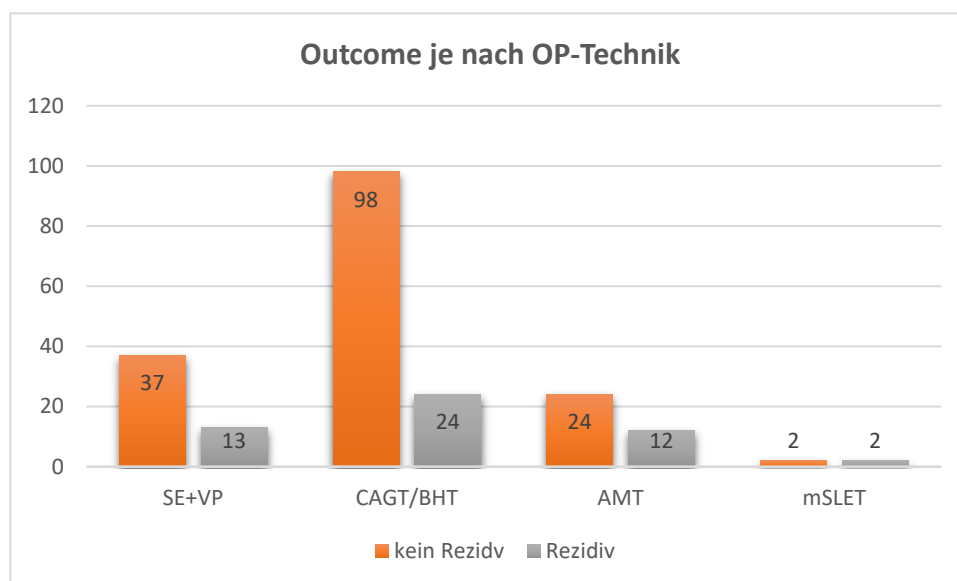


Abbildung 25: Outcome je nach OP-Technik

Gruppe 1 (SE+VP)	→ 50 Personen	→ 13 Rezidive	→ 26%
Gruppe 2 (BHT, CAGT)	→ 122 Personen	→ 24 Rezidive	→ 19,67 %
Gruppe 3 (AMT)	→ 36 Personen	→ 12 Rezidive	→ 33,33%
Gruppe 4 (mSLET)	→ 4 Personen	→ 2 Rezidive	→ 50%

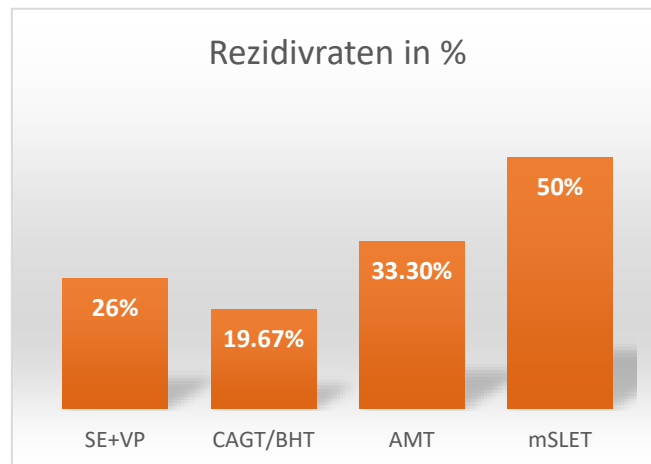


Abbildung 27: Rezidivrate je nach OP-Technik

Bei Betrachtung des Zeitpunktes des Auftretens des Rezidivs, lässt sich ein gehäuftes Vorkommen im Nachbeobachtungszeitraum von **bis zu 7 Monaten** feststellen. Von den 51 Rezidiven sind 23 (45,10 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 1-3 Monaten, 18 (35,29 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 5-7 Monaten und 10 (19,61 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10-12 Monaten aufgetreten.

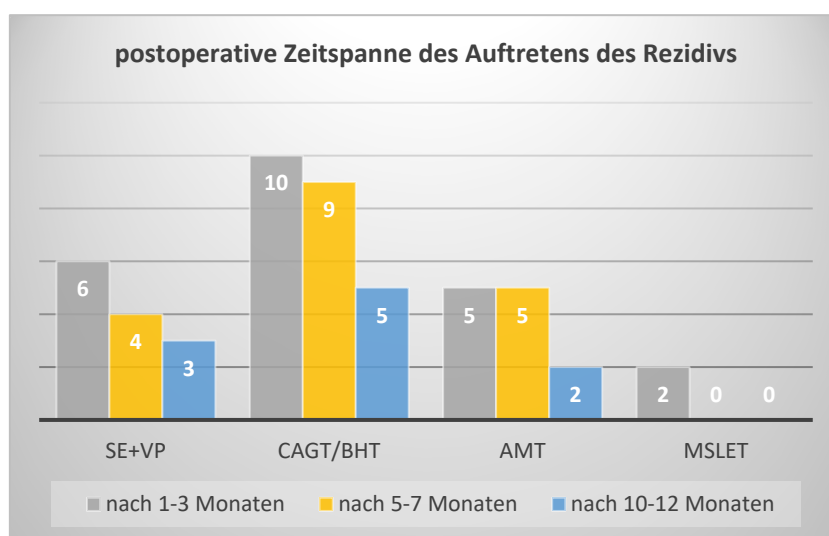


Abbildung 28: postoperative Zeitspanne des Auftretens des Rezidivs

Von den insgesamt 51 postoperativ erhobenen Rezidiven hatte fast die Hälfte, nämlich 23 (45,1%) bereits präoperativ ein Rezidiv-Pterygium als Ausgangsbefund zu verzeichnen.

Von den insgesamt 37 präoperativen primären Rezidiven sind 13 (35,1%) erneut postoperativ rezidiert. Von den insgesamt 11 präoperativen sekundären Rezidiven sind 5 (45,5%) erneut postoperativ rezidiert. Von den insgesamt 4 präoperativen tertiären Rezidiven sind 4 (100%) erneut postoperativ rezidiert. Das eine präoperative quartäre Rezidiv ist postoperativ erneut rezidiert (100%). Das eine präoperative quintäre Rezidiv ist postoperativ nicht rezidiert (0%); dieses wurde mit der mSLET-Technik versorgt.

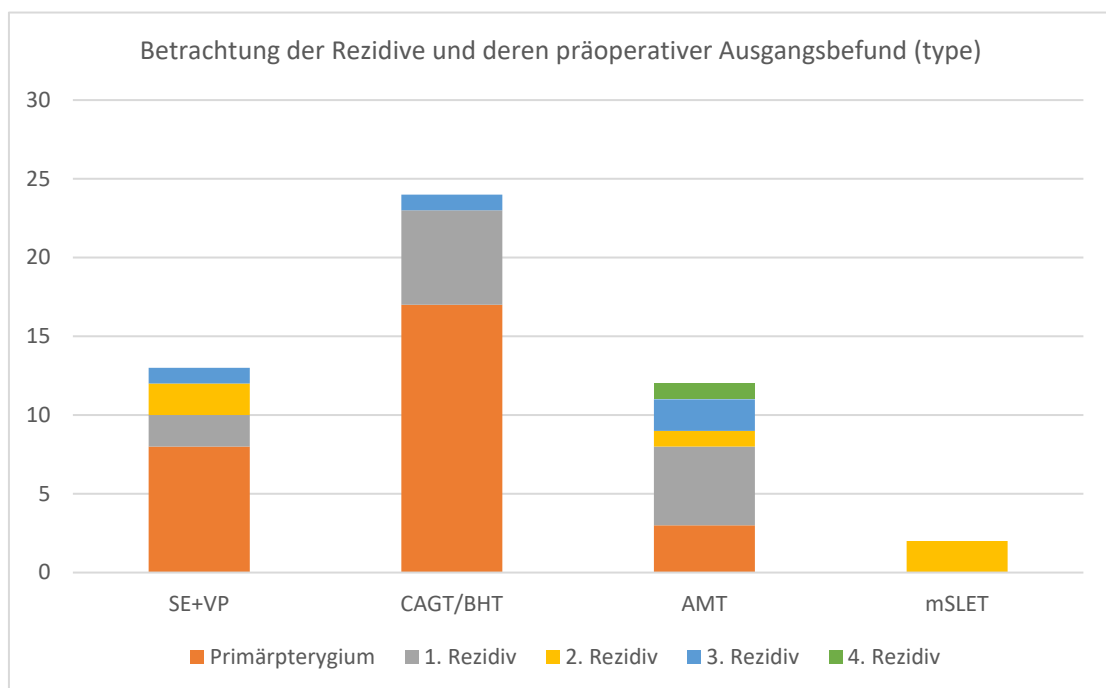


Abbildung 29: Rezidive und deren präoperativer Ausgangsbefund (type)

Hier zeigt sich (in kombinierter Betrachtung mit Abbildung 22), wenn ein Pterygium präoperativ mindestens ein Primärrezidiv (≥ 1 . Rezidiv $\rightarrow n=54$, vgl. dazu Abbildung 22) war, dann sind 23 (42,6%) erneut rezidiert.

Von den 158 präoperativen Primärpterygia sind im Gegensatz nur 28 (17,7%) rezidiert. Bei ausschließlicher Betrachtung der 100 präoperativen Primärpterygia in der CAGT/BHT-Gruppe; hier sind 17 (17%) postoperativ erstmalig rezidiert.

Dabei lässt sich feststellen, dass die Rezidive, die nach der AMT- bzw. mSLET-Technik entstanden sind, verhältnismäßig und im Vergleich zu den anderen Techniken, vermehrt Rezidive als Ausgangsbefund hatten; wohingegen in der CAGT/BHT- und SE+VP-Gruppe großteils Primärpterygia und Primärrezidive rezidiert sind.

Von den 51 Rezidiven hatte ein (1,96%) Rezidiv ein präoperatives Grading von 1, 24 (47,1%) Rezidive präoperativ ein Grading von 2, 19 (37,3%) Rezidive präoperativ ein Grading von 3 und 7 (13,7%) Rezidive präoperativ ein Grading von 4 zu verzeichnen.

Von den insgesamt 11 **präoperativen Grading 1-Pterygia** ist eines (**9,1%**) erneut **postoperativ rezidiert**. Von den insgesamt 90 präoperativen Grading 2-Pterygia sind 24 (26,7%) erneut postoperativ rezidiert. Von insgesamt 89 präoperativen Grading 3-Pterygia sind 19 (21,3%) erneut postoperativ rezidiert. Von den insgesamt 22 **präoperativen Grading 4-Pterygia** sind 7 (**31,8%**) erneut **postoperativ rezidiert**.

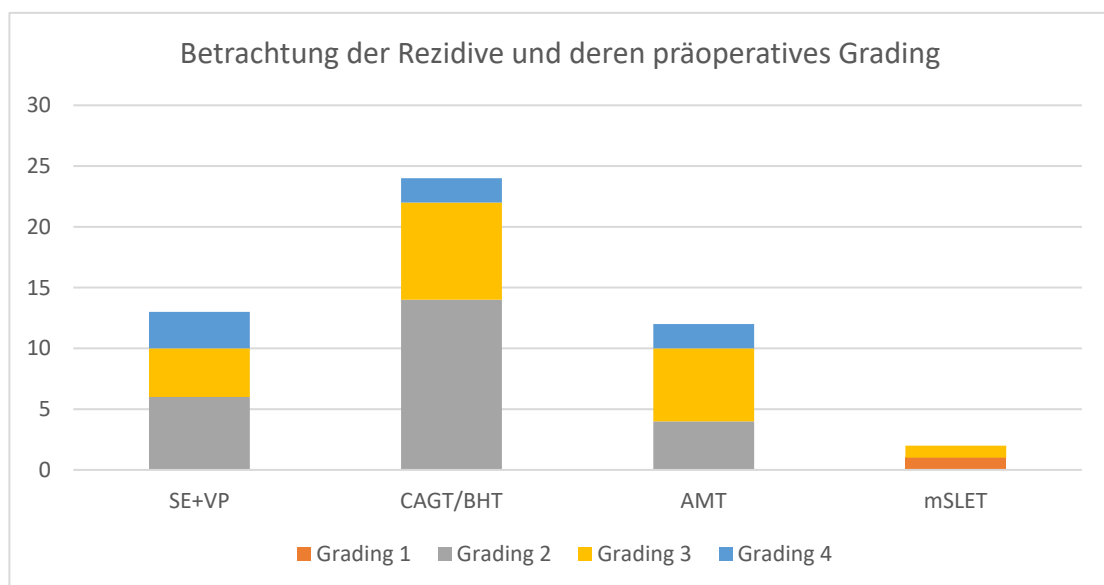


Abbildung 30: Rezidive und deren präoperatives Grading

Hier zeigt sich, dass präoperativen Grading 4-Pterygia (maximale Klassifikationsstufe) die höchste Rezidivrate (31,8%) aufweisen. Wohingegen präoperative Grading 1-Pterygia nur zu 9,1% rezidiert sind.

Dabei lässt sich feststellen, dass die Rezidive, die nach der AMT-Technik entstanden sind, verhältnismäßig und im Vergleich zu den anderen Techniken, vermehrt höhergradige

Pterygia als Ausgangsbefund hatten. Wohingegen in der CAGT/BHT- und SE+VP-Gruppe verhältnismäßig mehr präoperative Grading 2 Pterygia rezidiert sind.

Bei ausschließlicher Betrachtung der 24 Rezidive in der CAGT/BHT-Gruppe, lässt sich feststellen, dass darunter 14 (58,3%) ausschließlich mit Nähten als Fixationsmaterial versorgt worden sind; bei den restlichen 10 (41,7%) kam zudem zusätzlich Fibrinkleber für die Fixierung des Bindehauttransplantats zur Anwendung. Das bedeutet, dass **der Einsatz von Fibrinkleber weniger Rezidive zu verzeichnen hatte**.

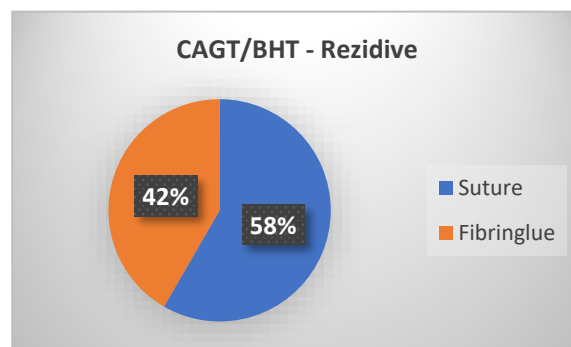


Abbildung 31: Vergleich Naht und Fibrinkleber

Insgesamt waren bei 12 (5,66 %) der 212 operierten Personen **Komplikationen** (intra- bzw. postoperativ) zu verzeichnen; bei 2 (0,94 %) Patient*innen war eine postoperative Diplopie, bei 3 (1,42 %) eine postoperative Transplantat-Dehiszenz, bei einer/einem (0,47 %) Patientin/Patienten eine Bindehaut-Transplantat-Einblutung, bei einer/einem (0,47 %) Patientin/Patienten eine Ablösung der Naht (Versorgung mit einer Sekundarnaht), bei 4 (1,88 %) eine postoperative Bildung von Granulationsgewebe und bei einer/einem (0,47 %) Patientin/Patienten ein postoperativ chronisch gereiztes Wundareal zu erheben.

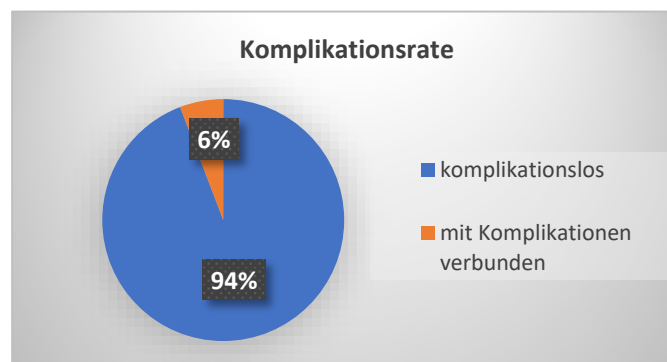


Abbildung 32: Komplikationsrate insgesamt

Um die statistische Signifikanz zwischen den jeweiligen Rezidivraten bzw. den Zusammenhang der OP-Techniken zu beurteilen, wurde ein Chi-Quadrat-Test erstellt. Bei einer Korrelation nach Pearson von $p > 0,05$ wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen.

Chi-Quadrat-Tests						
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	2.996 ^a	2	.224	.226		
Zusammenhang linear-mit-linear	2.975 ^b	1	.085	.090	.055	.019

3.2.2 Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Strontium 90 und der Einfluss auf die Rezidivrate

Bei **35** der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer liegt ausreichend Information bezüglich adjuvanter Therapie mit Strontium 90 vor. Bei diesen Patient*innen wurde bei der Behandlung des Pterygiums mitunter eine adjuvante Therapiemethode (Strontium 90) miteinbezogen. Dabei wurde bei präoperativen Rezidiven bzw. Rezidiv-verdächtigen Pterygia (höhergradiger Ausgangsbefund bzw. voroperiert) entweder schon aus **präventiven Gründen postoperativ mit der Bestrahlung von Strontium 90 begonnen** oder es wurde **erst nach dem Auftreten eines postoperativen Rezidivs eine adjuvante Bestrahlung eingeleitet**, um das weitere Wachstum einzuschränken bzw. vorzubeugen und somit das Rezidiv in einem stabilem Zustand zu halten.

Üblicherweise wurde eine adjuvante Behandlung mit Strontium 90 in drei Sitzungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Dabei wurde pro Sitzung eine Dosis im Bereich von 15-45 Gray gewählt und die Bestrahlungszeit bewegte sich zwischen 110 – 262 Sekunden.

Zudem sind **keine** - mit der adjuvanten Therapie von Strontium 90 im Zusammenhang stehende **Nebenwirkungen** – aufgetreten.

20 Patient*innen, die präoperativ Rezidiv-neigende Pterygia hatten (damit sind Pterygia gemeint, die schlechtere Ausgangsbedingungen, im Sinne von einer höheren Graduierung und/oder bereits Voroperationen vorzuweisen haben), wurden postoperativ direkt mit Str90 behandelt, um einem erneuten Rezidiv vorzubeugen. Davon bekamen 4 (20%) innerhalb eines Jahres ein Rezidiv. 16 (80%) Patient*innen entwickelten jedoch kein Rezidiv.

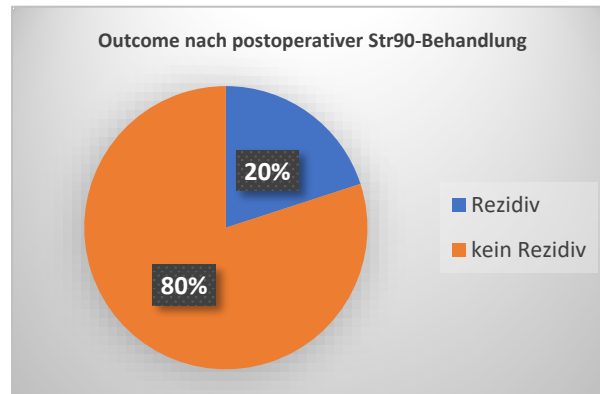


Abbildung 33: Outcome nach postoperativer Str90-Behandlung

Bei 15 Personen wurde erst direkt nach dem Auftreten eines Rezidivs mit der Bestrahlung begonnen. Davon verblieben alle 15 Rezidiv-Pterygia für ein Jahr in einem stabilen Zustand.

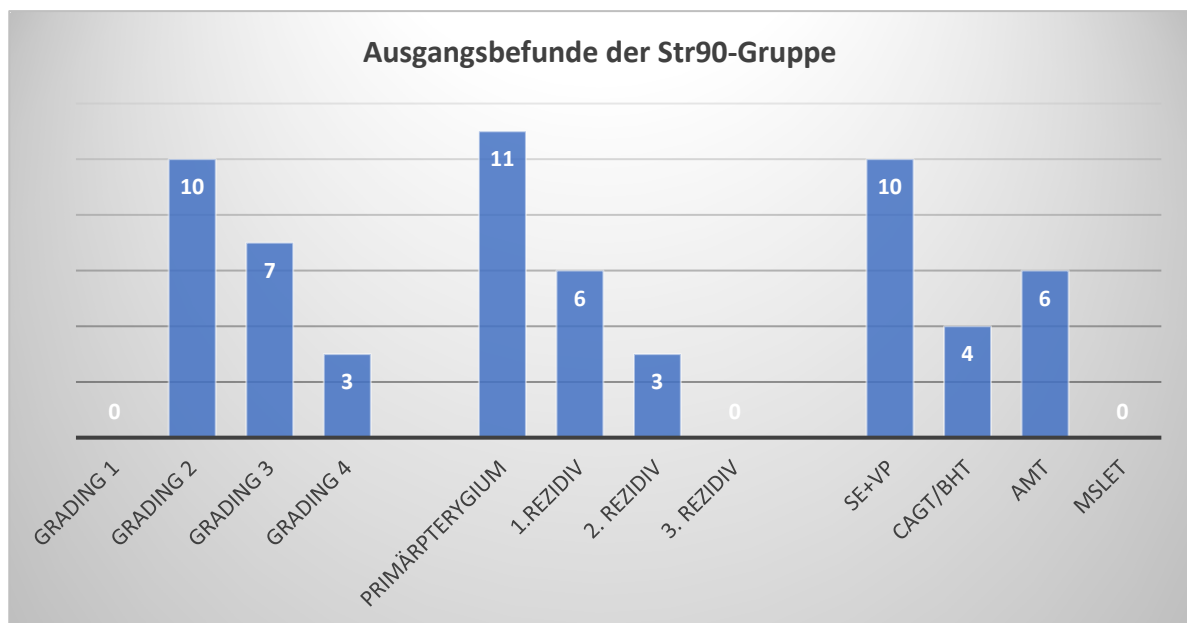


Abbildung 34: Ausgangsbefunde der Str90-Gruppe

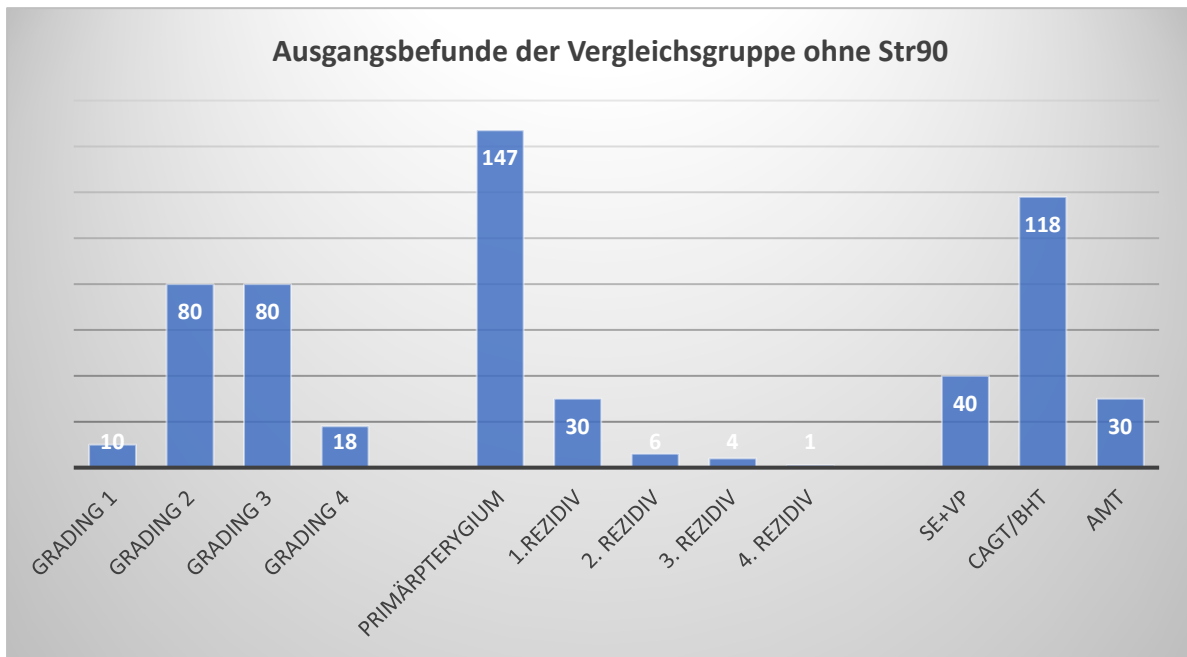


Abbildung 35: Ausgangsbefunde der Vergleichsgruppe (ohne Str90)

Bei Zusammenfassung der CAGT/BHT, SE+VP und AMT-Gruppe und nach Aufteilung in zwei Gruppen, eine mit adjuvanter Str90-Behandlung (Str90-Gruppe) und eine Vergleichsgruppe ohne Str90, lässt sich feststellen, dass in der **Str90-Gruppe 4 (20%)** von 20 rezidiert sind, und in der **OHNE Str90 45 (23%)** von 188 Pterygia rezidiert sind. Dabei muss aber **ausdrücklich festgehalten werden**, dass es sich in der **Str90-Gruppe in 45% (9 von 20)** der Fälle um ein **präoperatives Rezidiv** handelte; demgegenüber bestand in der **Vergleichsgruppe in nur 21,8% (41 von 188)** der Fälle ein **präoperatives Rezidiv**. Trotz schlechterer Ausgangsbedingungen verzeichnete somit die **Str90-Gruppe eine niedrigere Rezidivrate** als die Vergleichsgruppe.

Bei ausschließlicher Betrachtung der 4 Rezidive aus der Str90-Gruppe ist erkennbar, dass es sich **wiederum um präoperative Rezidiv-Ausgangsbefunde** handelte, die in 50% der Fälle (2 von 4) sogar ein **präoperatives Grading von 4** hatten.

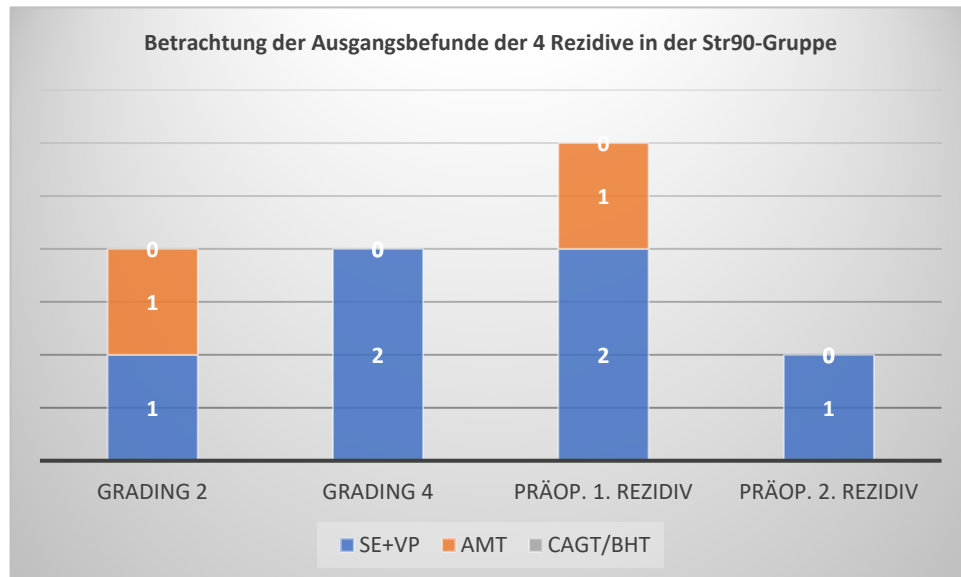


Abbildung 36: Ausgangsbefunde der Rezidive der Str90-Gruppe

Anhand dieser zusammengefassten Ergebnisse und aufgrund der **niedrigeren Rezidivrate trotz schlechterer präoperativer Ausgangsbefunde** kann folgedessen der Schluss gezogen werden, dass der **Rezidivrate der Str90-Gruppe** (von 20%) noch zusätzlich positive (im Sinne einer **weiteren potentiellen Rezidivraten-senkenden**) **Bedeutung** zugeschrieben werden müsste.

4 Schlussfolgerung

Anhand der Ergebnisse der retrospektiven Datenauswertung konnte gezeigt werden, dass der Gold-Standard (CAGT/BHT) der Pterygium-Chirurgie die besten Ergebnisse in Bezug auf die Rezidivrate aufweist. Diese konnte mit 19,67% eruiert werden. Sofern es sich in der CAGT/BHT-Gruppe präoperativ um Primärpterygia handelte, wurde eine niedrigere Rezidivrate von 17% ermittelt.

Diesbezüglich konnten sich die Ergebnisse im Mittelfeld der vergleichenden Publikationen ansiedeln. In der Literatur werden Rezidivraten von 2,6 – 39% (CAGT/BHT) beschrieben. Einfluss auf die genannten Rezidivraten bzw. Ergebnisse der publizierenden Autor*innen, hat aber sicher auch die Sorgfalt und Genauigkeit der Ausführung der Operation durch die Chirurgin bzw. den Chirurgen (39,69,97).

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Relevanz des Ausgangsbefundes gezeigt werden und jene des präoperativen Gratings und bzw. ob es sich um ein Primärpterygium oder bereits um ein präoperatives Rezidivpterygium handelt. Primärpterygia als Ausgangsbefund verzeichnen nämlich eine geringere Rezidivrate als präoperative Rezidive als Ausgangsbefund. Pterygia, die präoperativ ein höheres Grading haben und vor allem bereits präoperative Rezidive waren, neigen tendenziell eher zum Rezidiv als solche, die eine geringere Ausprägung haben und zuvor unbehandelt waren.

Die hohen Rezidivraten der AMT- und mSLET-Gruppe sind sicherlich den präoperativen Ausgangsbedingungen und der geringen Fallzahl geschuldet und somit nicht als ausreichend valide zu beurteilen. Dazu sind in der Literatur erheblich niedrigere Rezidivraten zu finden. Im Vergleich dazu, Sati et al. konnte bei der mSLET-Technik nur ein Rezidiv von 40 präoperativen Primärpterygia (bessere Ausgangsbedingung und höhere Fallzahl) erheben und somit eine 2,5%ige Rezidivrate für diese Technik beschreiben. (13)

Demgemäß lässt sich festhalten, dass ein gering ausgeprägter Ausgangsbefund und ein zuvor unbehandeltes Pterygium die besten postoperativen Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivrate erwarten lassen. Jedoch ergibt sich die Frage, ob man bei geringer Ausprägung die OP-Indikation überhaupt frühzeitig stellt; denn damit ist folglich eine Rezidivierung einschließlich deren möglicher Konsequenzen nicht auszuschließen.

Anhand der Ergebnisse konnte auch gezeigt werden, dass der zusätzliche Einsatz von Fibrinkleber (und die daraus entstehende Reduktion der Anzahl an notwendigen Fixations-Nähten) weniger Rezidive zu verzeichnen hat. Jedoch muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass der Fibrinkleber erst ab dem Jahre 2018 zur Verwendung kam. Der positive Einfluss von Fibrinkleber auf die Rezidivrate spiegelt sich auch mit der verglichenen Literatur wider; in der niedrigeren Rezidivrate, im Vergleich zur Transplantat-Fixation mittels Nähte, beschrieben sind. (97–99)

Aus den Publikationen von Hirst et al. sowie Avisar et al. ist abzuleiten, dass das Auftreten eines Rezidivs innerhalb eines Jahres am wahrscheinlichsten ist und somit ein Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr als empfehlenswert gilt. Laut Hirst et al. treten 50% der Rezidive innerhalb der ersten vier Monate und sogar zu 97% nach spätestens einem Jahr auf. (77) Auch Avisar et al. publizierten einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr als ideal, um ein Rezidiv zu erkennen (78). In dieser Untersuchung an der Universitäts-Augenklinik Graz ließ sich ein gehäuftes Vorkommen von Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 7 Monaten feststellen.

Schlussfolgernd und anhand der Ergebnisse der postoperativen adjuvanten Therapie mit Strontium 90 lässt sich ein positiver Einfluss auf die Rezidivrate feststellen. Trotz schlechterer Ausgangsbedingungen verzeichnete die Str90-Gruppe eine niedrigere Rezidivrate als die Vergleichsgruppe. Anhand dieser Ergebnisse kann infolgedessen der Schluss gezogen werden, dass der Rezidivrate der Str90-Gruppe (von 20%) noch zusätzlich positive (im Sinne einer weiteren potentiellen Rezidivrate-senkenden) Bedeutung zugeschrieben werden müsste. Diese Schlussfolgerung wird auch in der Literatur bestätigt. (90)

Limitationen der vorliegenden Studie sind sicherlich auch – wie bereits oben angeführt – die Unterschiede in der personellen Durchführung der Operationen. Es haben mehrere (bis zu 19 verschiedene) Chirurg*innen die Operationen vollzogen und es lässt sich vermuten, dass unterschiedlich ausgeprägte chirurgische Erfahrungen eine Rolle gespielt haben könnten.

Weiters ist festzuhalten, dass die Universitäts-Augenklinik Graz mit ihren Spezialbereichen als Zentrum fungiert und somit erfahrungsgemäß schwierigere und andernorts voroperierte Fälle zu verzeichnen hat, weshalb ein ungleichmäßigeres Patient*innenkollektiv vorliegen könnte.

Außerdem muss erwähnt werden, dass durch das retrospektive Studiendesign die Datenerhebung durch ungenaue Dokumentationen nur limitiert erfolgen konnte; insofern musste auch von der Ordnungsmäßigkeit der Daten ausgegangen werden. Desweiteren wurden keine Daten bezüglich der postoperativen Compliance der Patientin bzw. des Patienten erhoben, somit können postoperative Einflüsse auf die Rezidivbildung, wie z.B. mangelnder postoperativer UV-Schutz, nicht ausgeschlossen werden. Eine erhebliche Ursache für die hohe Ausschlussrate von Studienteilnehmer*innen, waren auch die geringen postoperativen Kontrollen und die damit verbundenen fehlenden Informationen für die Verarbeitung. Hierbei würde ein prospektives, randomisiertes Forschungsvorhaben mit einer großen Fallzahl und über mehrere Jahre laufend, validere Ergebnisse liefern. Hingewiesen wird auch darauf, dass die Auswahl der OP-Technik schlussendlich auch durch die Beratung seitens der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes patient*innenindividuell je nach Lokalbefund gestellt wird.

Trotzdem ist zu fordern, dass die hohen Rezidivraten der Pterygium-Chirurgie weiter Forschungsgegenstand bleiben und deren Reduzierung als relevantes Ziel gelten mag.

5 Literaturverzeichnis

1. Lang GK, Esser J. Augenheilkunde. 5., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. 439 S.
2. Lang GK, Lang GE, Aplitzsch B, Herausgeber. Augenheilkunde essentials. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 553 S. (Essentials Intensivkurs zur Weiterbildung).
3. Röck T, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D. A Retrospective Study to Compare the Recurrence Rate After Treatment of Pterygium by Conjunctival Autograft, Primary Closure, and Amniotic Membrane Transplantation. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 24. Oktober 2019;25:7976–81.
4. Kumar S, Singh R. Pterygium excision and conjunctival autograft: A comparative study of techniques. *Oman J Ophthalmol.* August 2018;11(2):124–8.
5. Nadarajah G, Ratnalingam VH, Mohd Isa H. Autologous Blood Versus Fibrin Glue in Pterygium Excision With Conjunctival Autograft Surgery. *Cornea.* April 2017;36(4):452–6.
6. Bilge AD. Comparison of conjunctival autograft and conjunctival transposition flap techniques in primary pterygium surgery. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc.* Juni 2018;32(2):110–3.
7. Alamdari DH, Sedaghat M-R, Alizadeh R, Zarei-Ghanavati S, Naseri H, Sharifi F. Comparison of autologous fibrin glue versus nylon sutures for securing conjunctival autografting in pterygium surgery. *Int Ophthalmol.* Juni 2018;38(3):1219–24.
8. Hernández-Bogantes E, Amescua G, Navas A, Garfias Y, Ramirez-Miranda A, Lichtinger A, u. a. Minor ipsilateral simple limbal epithelial transplantation (mini-SLET) for pterygium treatment. *Br J Ophthalmol.* Dezember 2015;99(12):1598–600.
9. Hirst LW. Recurrence and complications after 1,000 surgeries using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant. *Ophthalmology.* November 2012;119(11):2205–10.
10. Hirst L. Long-Term Results of P.E.R.F.E.C.T. for PTERYGIUM. *Cornea* [Internet]. 2. Oktober 2020 [zitiert 7. Dezember 2020]; Publish Ahead of Print. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/10.1097/ICO.0000000000002545>
11. Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* Juni 2018;102(6):748–56.
12. Clearfield E, Hawkins BS, Kuo IC. Conjunctival Autograft Versus Amniotic Membrane Transplantation for Treatment of Pterygium: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol.* Oktober 2017;182:8–17.
13. Sati A, Banerjee S, Kumar P, Kaushik J, Khera A. Mini-Simple Limbal Epithelial Transplantation Versus Conjunctival Autograft Fixation With Fibrin Glue After Pterygium Excision: A Randomized Controlled Trial. *Cornea.* November 2019;38(11):1345–50.
14. Grehn F. Augenheilkunde [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 25. April 2020]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-11333-8>
15. Kanski JJ, Bowling B, Nischal K, Burk A. Klinische Ophthalmologie: mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch. 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 918 S.
16. Waldeyer A, Anderhuber F, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
17. Lang GK, Herausgeber. Augenheilkunde [Internet]. 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 29. November 2020]. Verfügbar unter:

<https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163269>

18. Menzel-Severing J, Poliseti N, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F. Limbusstammzellen und ihre Nische: Bedeutung für biotechnologischen Gewebeersatz. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 15. Oktober 2012;229(12):1191–7.
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21. September 2018 [Internet]. www.dimdi.de – Klassifikationen – Downloads – ICD-10-GM – Version 2019. 2018 [zitiert 19. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2006/index.htm?gh10.htm>
20. Serghiou S, Patel CJ, Tan YY, Koay P, Ioannidis JPA. Field-wide meta-analyses of observational associations can map selective availability of risk factors and the impact of model specifications. *J Clin Epidemiol.* März 2016;71:58–67.
21. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res.* März 2004;23(2):195–228.
22. Wanzeler ACV, Barbosa IAF, Duarte B, Borges D, Barbosa EB, Kamiji D, u. a. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2019 [zitiert 19. April 2020];82(6). Verfügbar unter: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0004-2749.20190103>
23. Tan DTH. Effect of Pterygium Morphology on Pterygium Recurrence in a Controlled Trial Comparing Conjunctival Autografting With Bare Sclera Excision. *Arch Ophthalmol.* 1. Oktober 1997;115(10):1235.
24. Singh SK. Pterygium: epidemiology prevention and treatment. *Community Eye Health.* 2017;30(99):S5–6.
25. Young AL, Cao D, Chu WK, Ng TK, Yip YWY, Jhanji V, u. a. The Evolving Story of Pterygium. *Cornea.* November 2018;37 Suppl 1:S55–7.
26. Nemet AY, Vinker S, Segal O, Mimouni M, Kaiserman I. Epidemiology and Associated Morbidity of Pterygium: A Large, Community-Based Case-Control Study. *Semin Ophthalmol.* 13. November 2014;1–6.
27. Markovic, Ognjen; Nepp, J.; Ortner, Ch; Lakits, A. Epidemiology of pterygia in the Department of Ophthalmology, University of Vienna, Medical School, Vienna, Austria. *Spektrum Augenheilkd - SPEKTRUM AUGENHEILK.* 2003;17:266–9.
28. Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* Oktober 2018;63(5):719–35.
29. Song P, Chang X, Wang M, An L. Variations of pterygium prevalence by age, gender and geographic characteristics in China: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(3):e0174587.
30. Bikbov MM, Zainullin RM, Kazakbaeva GM, Gilmanshin TR, Salavatova VF, Arslangareeva II, u. a. Pterygium Prevalence and Its Associations in a Russian Population: The Ural Eye and Medical Study. *Am J Ophthalmol.* 2019;205:27–34.
31. Pyo E-Y, Mun GH, Yoon KC. The prevalence and risk factors for pterygium in South Korea: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016015.
32. McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol.* März 2000;84(3):289–92.
33. Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC, Barbados Eye Studies

- Group. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Dezember 2001;119(12):1827–32.
34. Shiroma H, Higa A, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, u. a. Prevalence and risk factors of pterygium in a southwestern island of Japan: the Kumejima Study. *Am J Ophthalmol*. November 2009;148(5):766-771.e1.
 35. Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, u. a. Prevalence of pterygium in a population in Northern Japan: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Mai 2013;91(3):e232-236.
 36. Ang M, Li X, Wong W, Zheng Y, Chua D, Rahman A, u. a. Prevalence of and racial differences in pterygium: a multiethnic population study in Asians. *Ophthalmology*. August 2012;119(8):1509–15.
 37. Pan Z, Cui J, Shan G, Chou Y, Pan L, Sun Z, u. a. Prevalence and risk factors for pterygium: a cross-sectional study in Han and Manchu ethnic populations in Hebei, China. *BMJ Open*. Februar 2019;9(2):e025725.
 38. Malozhen SA, Trufanov SV, Krakhmaleva DA. [Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment]. *Vestn Oftalmol*. 2017;133(5):76–83.
 39. Gulani AC, Herausgeber. Pterygium surgery: mastering techniques and optimizing results. New York: Thieme; 2019. 1 S.
 40. Wu S-Q, Xu Q-B, Sheng W-Y, Su L-Y, Zhu L-W. A novel role for Livin in the response to ultraviolet B radiation and pterygium development. *Int J Mol Med*. April 2020;45(4):1103–11.
 41. Cárdenas-Cantú E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-García JE. Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(6):567–83.
 42. Anguria P, Kitinya J, Ntuli S, Carmichael T. The role of heredity in pterygium development. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(3):563–73.
 43. Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol [Internet]*. 18. Juni 2017 [zitiert 28. Januar 2020]; Verfügbar unter:
http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20170622&flag=1
 44. Zhou W-P, Zhu Y-F, Zhang B, Qiu W-Y, Yao Y-F. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep*. Juli 2016;14(1):3–15.
 45. Hu P-S, Chang W-S, Chou A-K, Hsia N-Y, Hung Y-W, Lin C-W, u. a. The Association of MMP-8 Genotypes with Pterygium. *Vivo Athens Greece*. Februar 2018;32(1):41–6.
 46. Hou A, Ambaw YA, Gan MY, Wenk M, Tong L. Involvement of eicosanoid in pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 22. Juli 2019;60(9):4706–4706.
 47. He S, Sun H, Huang Y, Dong S, Qiao C, Zhang S, u. a. Identification and Interaction Analysis of Significant Genes and MicroRNAs in Pterygium. *BioMed Res Int*. 25. Juni 2019;2019:1–12.
 48. Liu J, Ding X, Yuan L, Zhang X. Identification of pterygium-related mRNA expression profiling by microarray analysis. *Eye*. Dezember 2017;31(12):1733–9.
 49. Notara M, Lentzsch A, Coroneo M, Cursiefen C. The Role of Limbal Epithelial Stem Cells in Regulating Corneal (Lymph)angiogenic Privilege and the Micromilieu of the Limbal Niche following UV Exposure. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1–15.
 50. Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2018;16(1):58–69.
 51. Lim P, Fuchsluger TA, Jurkunas UV. Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Semin Ophthalmol*. Juni 2009;24(3):139–48.
 52. Bowling B, Kanski JJ. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach. 8. ed. s.l.: Elsevier; 2016. 917 S. (Expert consult).
 53. Serra HM, Suarez MF, Maccio JP, Esposito E, Urrets-Zavalía JA. Pterygium: A

- Complex and Multifactorial Ocular Surface Disease. A Review on its Pathogenic Aspects. In: Rare Diseases [Internet]. Avid Science; 2018 [zitiert 26. April 2020]. S. 02–37. Verfügbar unter: <http://www.avidscience.com/wp-content/uploads/2017/10/pterygium-a-complex-and-multifactorial-ocular-surface-disease-a-review-on-its-pathogenic-aspects.pdf>
54. Arai Y, Makino S, Obata H. Stocker's line in pterygium. *J Gen Fam Med*. April 2017;18(2):92–3.
 55. Ortak H, Demir HD, Mendil D, Sögüt E, Ardagil A, Eğri M. Evaluation of iron, zinc, and copper levels in pterygium tissue. *Jpn J Ophthalmol*. Mai 2012;56(3):219–23.
 56. Gajiwala, Uday, M.D. Atlas of Ophthalmology, Pterygium, Stocker Linie. In: Atlas of Ophthalmology [Internet]. [zitiert 26. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.atlasophthalmology.net/photo.jsf;jsessionid=913945E091B3FEC445C81920EF65B0CD?node=7326&locale=de>
 57. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic Pterygium. *Am J Pathol*. Februar 2011;178(2):817–27.
 58. Axenfeld T, Pau H, Herausgeber. Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde: Begr. von Th[eodor] Axenfeld, hrsg. von H[ans] Pau. Unter Mitarb. von 12., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart [usw.]: Fischer; 1980. 637 S.
 59. Zoroquiain P, Jabbour S, Aldrees S, Villa N, Bravo-Filho V, Dietrich H, u. a. High frequency of squamous intraepithelial neoplasia in pterygium related to low ultraviolet light exposure. *Saudi J Ophthalmol*. April 2016;30(2):113–6.
 60. Cornelius CR. Recurrence Rate and Complications of Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplant. *Cornea*. Januar 2017;36(1):101–3.
 61. Hirst LW, Smallcombe K. Double-Headed Pterygia Treated With P.E.R.F.E.C.T for PTERYGIUM. *Cornea*. Januar 2017;36(1):98–100.
 62. Bekibele CO, Sarimiye TF, Ogundipe A, Olaniyan S. 5-Fluorouracil vs avastin as adjunct to conjunctival autograft in the surgical treatment of pterygium. *Eye Lond Engl*. April 2016;30(4):515–21.
 63. Notara M, Behboudifard S, Kluth MA, Maßlo C, Ganss C, Frank MH, u. a. UV light-blocking contact lenses protect against short-term UVB-induced limbal stem cell niche damage and inflammation. *Sci Rep*. Dezember 2018;8(1):12564.
 64. Sheppard JD, Mansur A, Comstock TL, Hovanesian JA. An update on the surgical management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:1105–18.
 65. Janson BJ, Sikder S. Surgical management of pterygium. *Ocul Surf*. April 2014;12(2):112–9.
 66. Eisenmann K, Zeman F, Helbig H, Gamulescu M-A, Barth T. Ergebnisse der Pterygiumchirurgie nach verschiedenen Operationstechniken – Ist die Exzision mit einfachem Bindehautverschluss noch lege artis? *Ophthalmol*. April 2020;117(4):359–65.
 67. Nuzzi R, Tridico F. How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:2347–62.
 68. Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, u. a. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye Lond Engl*. November 2005;19(11):1182–90.
 69. Abdalla WM. Efficacy of Limbal-conjunctival Autograft Surgery with Stem Cells in Pterygium Treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. Oktober 2009;16(4):260–2.
 70. Masters JS, Harris DJ. Low Recurrence Rate of Pterygium After Excision With Conjunctival Limbal Autograft: A Retrospective Study With Long-Term Follow-Up. *Cornea*. Dezember 2015;34(12):1569–72.
 71. Hirst LW. Prospective Study of Primary Pterygium Surgery using Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplantation. *Ophthalmology*.

Oktober 2008;115(10):1663–72.

72. Sahitya Podila, BS, BA; Gina Nguyen, BS; Orrin Myers, PhD; Linda Rose, MD, PhD. Comparison of the P.E.R.F.E.C.T. and a modified amniotic membrane graft version of the technique for pterygium removal. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2019;60(9).
73. Allam WA. Recurrence and complications of pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant for primary pterygia. *Eur J Ophthalmol*. Juni 2016;26(3):203–8.
74. Wang X, Zhang Y, Zhou L, Wei R, Dong L. Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery. *Mol Vis*. 2017;23:275–85.
75. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting—a review. *Cell Tissue Bank*. Juni 2017;18(2):193–204.
76. Pan X, Zhang D, Jia Z, Chen Z, Su Y. Comparison of hyperdry amniotic membrane transplantation and conjunctival autografting for primary pterygium. *BMC Ophthalmol*. 15. Mai 2018;18(1):119.
77. Hirst LW, Sebban A, Chant D. Pterygium Recurrence Time. *Ophthalmology*. April 1994;101(4):755–8.
78. Avisar R, Arnon A, Avisar E, Weinberger D. Primary pterygium recurrence time. *Isr Med Assoc J IMAJ*. November 2001;3(11):836–7.
79. Mednick Z, Boutin T, Einan-Lifshitz A, Sorkin N, Slomovic A. Simple limbal epithelial transplantation for recurrent pterygium: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. Dezember 2018;12:5–8.
80. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. Juli 2012;96(7):931–4.
81. Sangwan VS, Sharp JAH. Simple limbal epithelial transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*. Juli 2017;28(4):382–6.
82. Tanya Trinh, Nir Sorkin, Zale Mednick, Gisella Santaella, Alexandre Telli, Allan Slomovic. Outcomes of Simple Limbal Epithelial Transplant (SLET) for Treatment of Recurrent Pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2019;60(9).
83. Kareem AA, Farhood QK, Alhammami HA. The use of antimetabolites as adjunctive therapy in the surgical treatment of pterygium. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012;6:1849–54.
84. Chu WK, Choi HL, Bhat AK, Jhanji V. Pterygium: new insights. *Eye Lond Engl*. 2020;34(6):1047–50.
85. Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and Safety of Bevacizumab in the Treatment of Pterygium: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ophthalmol*. 2018;2018:4598173.
86. Motarjemizadeh Q, Aidenloo NS, Sepehri S. A comparative study of different concentrations of topical bevacizumab on the recurrence rate of excised primary pterygium: a short-term follow-up study. *Int Ophthalmol*. Februar 2016;36(1):63–71.
87. Yin M, Li H, Zhang Y, Dai H, Luo F, Pan Z. Interferon Alpha-2b Eye Drops Prevent Recurrence of Pterygium After the Bare Sclera Technique: A Single-Center, Sequential, and Controlled Study. *Cornea*. Oktober 2019;38(10):1239–44.
88. Qin X, Chen H, Guo L, Guo Y. Low-dose strontium-90 irradiation is effective in preventing the recurrence of pterygia: a ten-year study. *PLoS One*. 2012;7(8):e43500.
89. Paryani SB, Scott WP, Wells JW, Johnson DW, Chobe RJ, Kuruvilla A, u. a. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. Januar 1994;28(1):101–3.
90. Viani GA, Fonseca EC, De Fendi LI, Rocha EM. Conjunctival Autograft Alone or

- Combined With Adjuvant Beta-Radiation? A Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol.* März 2012;82(3):e507–11.
91. Zhang Q, Bao N, Liang K, Tao L. Adjuvant Use of Cyclosporine A in the Treatment of Primary Pterygium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* August 2018;37(8):1000–7.
92. Meneghim RLF de S, Satto LH, Natsuaki KL, Oliveira AC de, Padovani CR, Viveiros MMH, u. a. Topical cyclosporine A 0.05% before and after surgery to prevent pterygium recurrence. *Arq Bras Oftalmol.* 27 2019;82(5):372–6.
93. Kinasehemmer. In: pharmawiki [Internet]. 2020 [zitiert 3. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Kinasehemmer>
94. Manzo A, Carillio G, Montanino A, Costanzo R, Sandomenico C, Rocco G, u. a. Focus on Nintedanib in NSCLC and Other Tumors. *Front Med.* 2016;3:68.
95. Nguyen T, Lai S, Malone T, Wheeler LA, Cherukury M. A novel nintedanib ophthalmic nanosuspension (AG-86893) for the treatment of pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 22. Juli 2019;60(9):2094–2094.
96. Scott M. Whitcup, Kenneth N. Sall, John A. Hovanesian, Damien F. Goldberg, Paula Bernstein, Olivia L. Lee. A Phase 2 Multicenter, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CBT-001 for Pterygia. In.
97. Ratnalingam V, Keat Eu AL, Ng GL, Taharin R, John E. Fibrin Adhesive Is Better Than Sutures in Pterygium Surgery: *Cornea.* Mai 2010;29(5):485–9.
98. Romano V, Cruciani M, Conti L, Fontana L. Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in primary pterygium surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2. Dezember 2016;12:CD011308.
99. Daponte PL, Cigna A, Lescano O, Sipowicz F, Peña B, Abud G, u. a. Conjunctival Autograft With Fibrin Glue for Pterygium: A Long Term Recurrence Assessment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J.* 2019;8(4):272–7.