

Aus dem Institut/der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Phake irisfixierte Vorderkammerlinsen  
bei  
Refraktionsanomalien  
und  
progressivem Keratokonus**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marlene Luise Denisiuk  
aus Breslau (Wrocław)

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021



Für meine Eltern  
Anna und Henryk  
und  
meinen Bruder Alexander

# Inhaltsverzeichnis

I.

Tabellenverzeichnis	II.
Abbildungsverzeichnis	III.
Abkürzungsverzeichnis	IV.
Abstract	V.
Abstract (englisch)	VI.

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1	Hornhaut und Endothel	3
2.2	Iris	4
2.3	Refraktionsanomalien	5
2.3.1	Myopie	5
2.3.2	Hyperopie	6
2.3.3	Astigmatismus	7
2.4	Keratokonius	9
2.4.1	Diagnostik und Einteilung	11
2.5	Korneales Crosslinking (CXL)	13
2.6	Ausgleich von Refraktionsfehlern	15
2.6.1	Refraktive Therapiemöglichkeiten	15
2.6.2	Vorderkammerlinsen	16
2.6.2.1	Entwicklung	16
2.6.2.2	Irispunktfixation bei Phakie	20
2.6.2.3	Indikationskriterien	22
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1	Patientenkollektiv und Datenerhebung	23
3.2	Messverfahren	25
3.2.1	Klinische Untersuchung	25
3.2.2	Visuserhebung	25
3.2.3	Endothelzellmessung	26
3.2.4	Pupillometrie	27
3.2.5	Linsenberechnung	28
3.2.6	Hornhaut- und Vorderkammeranalyse bei Gruppe I	28
3.2.7	Orthokeratologie-Linse bei Gruppe I	31
3.3	UV-Riboflavin-CXL	31
3.4	Implantation phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen	33
3.5	Statistische Analyse	36
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1	Patientendaten	38
4.1.1	Gesonderter Kontrollzeitraum ab 12 Monaten nach pIOL-Implantation	40
4.2	Visusentwicklung	41
4.2.1	Visusentwicklung für Kontrollzeitraum ab 12 Monaten nach pIOL-Implantation	45
4.3	Parameter zur Stabilitätsprüfung	46
4.3.1	Sphärisches Äquivalent für Gruppe I und II	46
4.3.2	Astigmatismus in Gruppe I	50
4.3.3	Keratometrischer Vergleich für Gruppe I	51
4.3.3.1	Ortho-K-Linse vor CXL	52
4.3.4	Pachymetrische Auswertung für Gruppe I	53
4.4	Endothelzellzahl	54

4.5	Vorderkammertiefe .....	56
4.6	Vergleich der Ergebnisse von Gruppe I und Gruppe II .....	56
4.7	Komplikationen .....	57
4.8	Patientenkollektiv .....	60
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
5.1	Refraktionsanomalien mit irisfixierter pIOL-Implantation.....	62
5.1.1	Evaluation der Ergebnisse (Gruppe II) .....	63
5.2	Keratokonus.....	65
5.2.1	Konservative Therapiemöglichkeiten des Keratokonus .....	65
5.2.1.1	Brillenkorrektur und formstabile Kontaktlinsen .....	65
5.2.2	Operative Verfahren zur Visusrehabilitation.....	66
5.2.2.1	Inzisionen.....	66
5.2.2.2	Ringsegmente.....	66
5.2.2.3	Hornhauttransplantation .....	67
5.2.2.4	Phake refraktive Intraokularlinsen .....	70
5.2.3	Stabilisierung mittels CXL.....	71
5.2.3.1	Standard CXL – „epithelium-off“-Verfahren .....	71
5.2.3.2	„epithelium off“ – Verfahren und Kontaktlinse .....	73
5.2.3.3	Transepitheliales CXL – „epithelium on“-Verfahren .....	73
5.2.3.4	Iontophorese assistiertes CXL mit „epithelium on“ .....	74
5.2.3.5	Accelerated CXL („schnelles“ CXL).....	74
5.2.4	Therapiemöglichkeiten in Kombination mit CXL.....	74
5.2.4.1	Orthokeratologie-Linse mit CXL .....	75
5.2.4.2	Transepitheliale phototherapeutische Keratektomie (t-PTK) mit CXL.....	75
5.2.4.3	Topographiegeführte photorefraktive Keratektomie (PRK) mit CXL .....	75
5.2.4.4	Intrastromale korneale Ringsegmente (ICRS) mit CXL.....	76
5.2.4.5	Phake refraktive Hinterkammerlinsen mit CXL.....	77
5.2.5	Evaluation der Ergebnisse (Gruppe I): .....	78
5.3	Gruppe I vs. Gruppe II.....	81
5.4	Evaluation der Datenerhebung.....	82
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>

---

TABELLE 1: KORNEALE ZELLZAHL PRO MM <sup>2</sup> IN DER ALTERSVERTEILUNG .....	4
TABELLE 2: KERATOKONUS STADIEN NACH KRUMEICH 1997 .....	12
TABELLE 3: LINSENSPEKTRUM VON ARTISAN UND VERISYSE IN DIOPTRIEN .....	21
TABELLE 4: VISUS-TERMINOLOGIE .....	26
TABELLE 5: NULLHYPOTHESEN TABELLARISCH.....	37
TABELLE 6: BASISDATEN DER GRUPPEN I UND II.....	38
TABELLE 7: KONTROLLZEITRÄUME NACH PIOL-IMPLANTATION FÜR GRUPPE I UND II.....	39
TABELLE 8: KONTROLLZEITRÄUME NACH CXL IN GRUPPE I .....	39
TABELLE 9: KERATOKONUS STADIENEINTEILUNG IN GRUPPE I.....	39
TABELLE 10: VERTEILUNG DER REFRAKTIONSANOMALIEN .....	40
TABELLE 11: VERTEILUNG DER LINSENTYPEN.....	40
TABELLE 12: VERTEILUNG IN DEN GESONDERTEN GRUPPEN I UND II > 12 MONATE.....	41
TABELLE 13: VISUSERGEBNISSE BEIDER GRUPPEN MIT P-WERT-ANGABE .....	42
TABELLE 14: VISUSERGEBNISSE BEIDER GRUPPEN >12 MONATE MIT P-WERT-ANGABE .....	46
TABELLE 15: ENTWICKLUNG DES SPHÄRISCHEN ÄQUIVALENTS MIT P-WERT.....	48
TABELLE 16: ENTWICKLUNG DES ASTIGMATISMUS IN GRUPPE I MIT P-WERT .....	50
TABELLE 17: ENTWICKLUNG DES K <sub>MAX</sub> IN GRUPPE I MIT P-WERT .....	51
TABELLE 18: KMAX IN GRUPPE I MIT ORTHO K LINSE MIT P-WERT .....	52
TABELLE 19: KMAX IN GRUPPE I OHNE ORTHO K LINSE MIT P-WERT .....	53
TABELLE 20: PACHYMETRIE FÜR GRUPPE I MIT P-WERT .....	53
TABELLE 21: ENDOTHELZELLEN FÜR GRUPPE I UND II MIT P-WERT.....	55
TABELLE 22: VORDERKAMMERTIEFE IM MITTEL .....	56
TABELLE 23: PRÄOPERATIVER UND POSTOPERATIVER VERGLEICH DER DATEN IN GRUPPE II .....	63
TABELLE 24: PRÄOPERATIVER UND POSTOPERATIVER VERGLEICH DER DATEN IN GRUPPE I .....	79

ABBILDUNG 1: IRISPUNKTFIXATION BEI PHAKER VORDERKAMMERLINSENIMPLANTATION .....	2
ABBILDUNG 2: KORNEA IM HISTOLOGISCHEN QUERSCHNITT .....	3
ABBILDUNG 3: GEFÄßVERSORGUNG DER IRIS .....	5
ABBILDUNG 4: MYOPIE A) STRAHLENGANG FERNE B) STRAHLENGANG NÄHE C) STREULINSE MIT REGELRECHTEM STRAHLENGANG.....	6
ABBILDUNG 5: HYPEROPIE ..... A) STRAHLENGANG: FERNE                    B) SAMMELLINSE MIT REGELRECHTEM STRAHLENGANG .....	7
ABBILDUNG 6: ASTIGMATISMUS A) ACHSENSYMMETRISCHE WÖLBUNG    B) ASTIGMATISMUS VON -2 DPT IN 0°	8
ABBILDUNG 7: REGULÄRER ASTIGMATISMUS VON -8,4 DPT IN 11,6° IN DER KERATOMETRIEDARSTELLUNG.....	8
ABBILDUNG 8: KERATOKONUS .....	9
ABBILDUNG 9: KERATOGLOBUS .....	10
ABBILDUNG 10: TERRIEN-HORNHAUTDEGENERATION .....	10
ABBILDUNG 11: KERATOKONUS IN DER KERATOGRAPHIE: JE STEILER DER HORNHAUTANTEIL, D.H. JE KLEINER DER HORNHAUTRADIUS, DESTO ENGER STEHEN DIE PROJEKTIONSRINGE ZUSAMMEN.....	13
ABBILDUNG 12: CROSSLINKING IN DER EMISSIONSPHASE.....	14
ABBILDUNG 13: BARON VORDERKAMMERLINSE IM KAMMERWINKEL (1952).....	16
ABBILDUNG 14: EPSTEIN COLLAR IRISLINSE (1953).....	17
ABBILDUNG 15 BINKHORST 4-SCHLAUFEN IRISKLIPPLINSE .....	17
ABBILDUNG 16: C) FYODOROV SPUTNIK IRIS-KLIPP-IOL (1968)A) WORST MEDALLION-IOL (1968) .....	18
ABBILDUNG 17: FLACHERE KAMMERWINKELGESTÜTZTE VORDERKAMMERLINSE    A) KELMAN PREGNANT 7 B) KELMAN TRIPOD    C) KELMAN QUADRAFLEX    D) CILCO KELMAN MULTIFLEX.....	18
ABBILDUNG 18: ARTISAN (1978).....	19
ABBILDUNG 19: LINSENENKLAVATION.....	19
ABBILDUNG 20: KAMMERWINKELGESTÜTZTE PIOL MIT PUPILLENVERZIEHUNG.....	20
ABBILDUNG 21: ARTISAN (1986 UND 1998).....	20
ABBILDUNG 22: ARTISAN (1999 UND 2005).....	21
ABBILDUNG 23: ARTISAN IN 5 MM OPTIK UND 6 MM OPTIK IM DIAMETER.....	22
ABBILDUNG 24: ABLAUF DER BEHANDLUNG DER KERATOKONUSGRUPPE I .....	23
ABBILDUNG 25: ABLAUF DER BEHANDLUNG DER REFRAKTIVEN GRUPPE II .....	24
ABBILDUNG 26: ENDOTHELZELLFOTO.....	27
ABBILDUNG 27: 3D DARSTELLUNG DER KERATOMETERWERTE IN DPT MITTELS PENTACAM .....	29
ABBILDUNG 28: BELIN/AMBROSIO DARSTELLUNG MIT DEUTLICHER IRREGULARITÄT IN DER FRONT/ BACK ANALYSE .....	30
ABBILDUNG 29: CROSSLINKING-ABRASIO UND VORBEREITUNG VOR RIBOFLAVIN APPLIKATION .....	31
ABBILDUNG 30: AUGE KURZ VOR DER VU-BESTRAHLUNG: MEROZEL-SCHUTZRING ZUR EINGRENZUNG DER RIBOFLAVIN APPLIKATION .....	32
ABBILDUNG 31: IOL-IMPLANTATION BEI 12 UHR .....	34
ABBILDUNG 32: POSITIONIEREN UND ENKLAVIEREN DER EINGEBRACHTEN PIOL.....	35
ABBILDUNG 33: IMPLANTATION DER FLEXIBLEN PIOL BEI 12UHR .....	35
ABBILDUNG 34: GRAPHISCHE VISUSENTWICKLUNG GRUPPE I+II IN DEZIMAL (VISUSSTUFEN) .....	43
ABBILDUNG 35: VISUSENTWICKLUNG GRUPPE I IN SNELLEN-LINIEN.....	44
ABBILDUNG 36: VISUSENTWICKLUNG GRUPPE II IN SNELLEN-LINIEN.....	45
ABBILDUNG 37: SE DER GRUPPE I.....	47
ABBILDUNG 38: SE DER GRUPPE II.....	48
ABBILDUNG 39: SE I-ENTWICKLUNG IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG.....	49
ABBILDUNG 40: SE II-ENTWICKLUNG IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG.....	49
ABBILDUNG 41: ASTIGMATISMUS-ENTWICKLUNG GRUPPE I IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG .....	50
ABBILDUNG 42: KMAX-ENTWICKLUNG IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG.....	52
ABBILDUNG 43: PACHYMETRISCHE DATENENTWICKLUNG IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG .....	54
ABBILDUNG 44: ENDOTHELZELLZAHL DER GRUPPE I IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG .....	55
ABBILDUNG 45: ENDOTHELZELLZAHL DER GRUPPE II IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG .....	55
ABBILDUNG 46: VISUSENTWICKLUNG BEIDER GRUPPEN IN DER GEGENÜBERSTELLUNG IN GRAPHISCHER DARSTELLUNG .....	57
ABBILDUNG 47: INTRASTROMALE KORNEALE RINGSEGMENTE (ICRS).....	67

AT	Augentropfen
CDVA	corrected distance visual acuity = korrigierter Fernvisus = cc
CL	Kontaktlinse
CXL	korneales Kollagen-Crosslinking
DMEK	descemet membrane endothelial keratoplasty
DALK	deep anterior lamellar keratoplasty = TLKP
dez	Dezimal
dpt/D	Dioptrien
EZ	Endothelzellzahl
Final/fin	nach einem Eingriff (CXL u. pIOL-Implantation); postoperativ
ICL	Implantable Collamer Lens
ICRS	intrastromale korneale Ringsegmente
Initial/init	vor einem Eingriff (CXL u. pIOL -Implantation); präoperativ
IOL	Intraokularlinse
Kmax	maximaler Keratometrie-Wert
LASEK	Laser Epitheliale Keratomileusis
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
nCXL	nach Crosslinking
phak	Zustand: natürliche eigene Linse vorhanden
pIOL	phake Vorderkammerlinsen, hier überwiegend als irisfixierte pIOL verwendet
pKPL	perforierende Keratoplastik
PMMA	Polymethylmethacrylat
PMD	Pelluzidale marginale Degeneration (Pellucid marginal degeneration)
PRK	Photorefraktive Keratektomie
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit/ Signifikanzwert; englisch: probability-value
SD	Standarddeviation
SE	Sphärisches Äquivalent
t-PTK	transepitheliale phototherapeutische Keratektomie
UDVA	uncorrected distance visual acuity= unkorrigierter Fernvisus = sc
UV-A	Ultraviolettes Licht mit der Wellenlänge 320-400 nm
I UDVA init	initialer unkorrigierter Fernvisus der Gruppe I
I CDVA init	initialer korrigierter Fernvisus der Gruppe I
I UDVA nCXL	unkorrigierter Fernvisus nach CXL der Gruppe I
I CDVA nCXL	korrigierter Fernvisus nach CXL der Gruppe I
I UDVA fin	finaler unkorrigierter Fernvisus der Gruppe I
I CDVA fin	finaler korrigierter Fernvisus der Gruppe I
I SE init	initiales sphärisches Äquivalent der Gruppe I
I SE nCXL	sphärisches Äquivalent nach CXL der Gruppe I
I SE fin	finale sphärisches Äquivalent der Gruppe I
I EZ init	initiale Endothelzellzahl der Gruppe I
I EZ fin	finale Endothelzellzahl der Gruppe I
I Zyl init	initial Zylinder in Gruppe I
I Zyl nCXL	Zylinder nach CXL in Gruppe I
I Zyl fin	finaler Zylinder in Gruppe I
I Kmax init	initial maximaler Keratometrie-Wert in Gruppe I
I Kmax nCXL	maximaler Keratometrie-Wert nach CXL Gruppe I
I Kmax fin	final maximaler Keratometrie-Wert in Gruppe I
I Pachy init	initiale Pachymetrie in Gruppe I
I Pachy nCXL	Pachymetrie nach CXL in Gruppe I
I Pachy fin	finale Pachymetrie in Gruppe I

I 12 CDVA init	init. korr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe I
I 12 UDVA fin	fin. uncorr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe I
I 12 CDVA fin	fin. korr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe I
I Kmax ORTH ini	initialer max. Keratom.-Wert + Ortholinse Gruppe I
I Kmax ORTH fin	finaler max. Keratom.-Wert + Ortholinse Gruppe I
I Kmax OHNE ini	initialer max. Keratom.-Wert ohne Ortholinse Gruppe I
I Kmax OHNE fin	finaler max. Keratom.-Wert ohne Ortholinse Gruppe I
II UDVA init	initialer unkorrigierter Fernvisus der Gruppe II
II CDVA init	initialer korrigierter Fernvisus der Gruppe II
II UDVA fin	finaler unkorrigierter Fernvisus der Gruppe II
II CDVA fin	finaler korrigierter Fernvisus der Gruppe II
II SE init	initiales sphärisches Äquivalent der Gruppe II
II SE fin	finale sphärisches Äquivalent der Gruppe II
II EZ init	initiale Endothelzellzahl der Gruppe II
II EZ fin	finale Endothelzellzahl der Gruppe II
II 12 CDVA init	init. korr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe II
II 12 UDVA fin	fin. uncorr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe II
II 12 CDVA fin	fin. korr. Fernvisus (>12 Monatsgruppe) Gruppe II



## Zielsetzung:

Datenevaluation der Implantation einer phaken irisfixierten Vorderkammerlinse in zwei Gruppen; bei progressivem Keratokonus mit vorausgehendem kornealen Crosslinking (CXL) sowie zur refraktiven Korrektur zur Darstellung einer effizienten und sicheren Therapie.

## Material und Methoden:

In einer retrospektiven Analyse wurden 41 Patienten, die in der Augentagesklinik Spreebogen Berlin im Zeitraum von 2003-2013 eine phake irisfixierte Vorderkammerlinse (pIOL) erhielten, ausgewertet und in 2 Gruppen unterteilt. Gruppe I schloss Augen mit progressivem Keratokonus ein, die ein korneales CXL mit Riboflavin und UV-A mit einer anschließenden pIOL-Implantation erhielten. Gruppe II schloss Augen ein, bei denen eine pIOL aufgrund einer Refraktionskorrektur implantiert wurde. Initiale (init) Kontrollen sowie postoperative (fin) Kontrollen dokumentierten den korrigierten (CDVA) und unkorrigierten Visus (UDVA), das sphärische Äquivalent (SE), sowie die Endothelzellmessung, in Gruppe I zusätzlich den Astigmatismus, Keratometriewerte ( $K_{max}$ ) und die Hornhautdicke. Des Weiteren wurden Komplikationen bzw. Sekundäreingriffe erfasst.

## Ergebnisse:

Bei den 30 Augen in der Gruppe I lag die Nachbeobachtung nach pIOL-Implantation bei 1-53 Monaten, im Mittel bei 13 Monaten. Zwischen CXL und pIOL-Implantation lagen 1-35 Monate. In Gruppe II mit 41 Augen betrug die durchschnittliche Nachbeobachtung nach pIOL-Implantation 50 Monate mit Kontrollzeiträumen von 8-102 Monaten. Das SE lag bei der Gruppe I initial bei  $-6,1 \pm 5,2$  D, nach erfolgtem CXL bei  $-5,8 \pm 4,9$  D und nach pIOL-Implantation bei  $-0,5 \pm 1,5$  D. In der Gruppe II lag das SE init bei  $-4,8 \pm 7,8$  D und SE fin bei  $-0,5 \pm 0,9$  D. Der  $K_{max}$  init der Gruppe I betrug  $55,4$  D mit SD  $\pm 10,5$  D, nach dem CXL  $55,1$  D mit SD  $\pm 7,2$  dpt und final  $54,1$  D mit SD  $\pm 7,5$  D dpt und zeigte keine signifikante Änderung ( $p$ -Wert  $> 0,05$ ). Der CVDA init in Gruppe I war  $0,4$  LogMAR mit SD  $\pm 0,36$ , der UDVA fin  $0,3$  LogMAR mit SD  $\pm 0,29$  sowie einem CDVA fin  $0,2$  LogMAR mit SD  $\pm 0,25$  mit einer Verbesserung um 2 Linien. Der CVDA init in Gruppe II war  $0,1$  LogMAR mit SD  $\pm 0,14$ , der UDVA fin  $0,2$  LogMAR mit SD  $\pm 0,2$  sowie einem CDVA fin  $0,1$  LogMAR mit SD  $\pm 0,09$  ohne Linienerlust. Es fand kein signifikanter Endothelzellverlust statt.

Schlussfolgerung:

Eine Visuskorrektur mittels einer phaken irisfixierten Vorderkammerlinse ist bei progressivem Keratokonus kombiniert mit einem kornealen CXL sowie bei Refraktionsanomalien eine zufriedenstellende, effiziente und sichere Methode mit guter Endothelzellstabilität.

## Purpose

To prove that the iris fixated anterior chamber lens in phakic eyes (pIOL) is a valid treatment for anomalies of refraction particularly in keratoconus eyes following a corneal crosslinking.

## Methods

In a retrospective analysis 41 patients received a phakic iris fixated anterior chamber lens (pIOL) implantation, of which one group had a progressive keratoconus and underwent a riboflavin- and ultraviolet-A-induced collagen crosslinking (CXL) prior to implantation (group I). The second group had a refractive demand (group II). The examination included initial and final uncorrected (UDVA) and corrected visual acuity (CDVA), spherical equivalent (SE) and endothelial cell density in both groups as well as complications. For group I astigmatism, maximum of keratometry ( $K_{max}$ ) and corneal thickness were evaluated additionally.

## Results

Group I with a combined treatment of CXL and pIOL implantation included 30 eyes with a follow up after lens implantation of 1-53 months, with a mean of 13 months. The time between CXL and pIOL implantation was 1- 35 months. Group II with 41 eyes showed a mean follow up of 50 months within a period of 8-102 months. The spherical equivalent (SE) in group I decreased from -6,1 +/- 5,2 D initial to treatment to -5,8 +/- 4,9 D following CXL and to -0,5 +/- 1,5 D following pIOL implantation. In the refractive group II, the final SE showed -0,5 +/- 0,9 D compared to -4,8 +/- 7,8 D prior to the pIOL implantation.

$K_{max}$  in group I was initial 55,4 D (+/- 10,5 D), post CXL 55,1 D (+/-7,2 D) and final 54,1 D (+/- 7,5 D) (p-value > 0,05). Initial CVDA in group I was 0,4 LogMAR (+/- 0,36), final UDVA 0,3 LogMAR (+/- 0,29) and a final CDVA of 0,2 LogMAR (+/- 0,25) with an improvement of two lines. The initial CVDA in group II was 0,1 LogMAR (+/- 0,14), the UDVA final 0,2 LogMAR (+/- 0,2) and a CDVA final 0,1 LogMAR (+/- 0,09) without loss of lines. There was no significant cell loss.

## Conclusion

The iris-claw pIOL implantation in phakic eyes indicates a safe, efficient and satisfying treatment for refractive errors even in progressive keratoconus if combined with CXL.



# 1 Einleitung und Zielsetzung

---

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die klinischen Ergebnisse nach Implantation phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen mit Fokus auf die Visuskorrektur und -stabilität sowie auf Refraktion der Patienten zu untersuchen.

Dabei dient als Patientenkollektiv ein breites Patientengut einer ambulanten Versorgung mit diversen Refraktionsanomalien, die von der myopia magna und deutlicher Hyperopie über regelrechten Astigmatismus bis zum Keratokonus Stadium III reichen, welches sich einem refraktiven Eingriff mittels Vorderkammerlinse unterziehen wollte.

Eine gesonderte Darstellung in dieser Arbeit obliegt dem Keratokonus-Patienten. Der Keratokonus ist eine progressive Erkrankung mit biomechanischen Veränderungen der Hornhaut: eine irreguläre Aufsteilung mit Zunahme der Verkrümmung und Verdünnung der Hornhaut (Keratektasie). Der daraus resultierende irreguläre Astigmatismus kann mittels Brille oft nicht zufriedenstellend und mit formstabilen Kontaktlinsen oft nur schwierig korrigiert werden. Lange bestand die perforierende Keratoplastik als alleinige operative Therapie des Keratokonus bei Patienten mit unzureichender Korrektur bei Visusabfall, deutlicher Progression oder Narbenbildung (Stadium IV des Keratokonus (1)). Mit der um die Jahrtausendwende von Spörl *et al.* (2) eingeführten Hornhautkollagenvernetzung (korneales Crosslinking (CXL)) entstand eine essentielle Methode zur Hornhautstabilisierung und erweiterte die therapeutische Behandlung des progressiven Keratokonus. Somit konnte das Fortschreiten des Keratokonus größtenteils arretiert werden, jedoch bestand weiterhin der oft hochgradige Refraktionsfehler. Ein refraktiver Hornhauteingriff ist aufgrund der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut beim Keratokonus-Patienten nicht empfohlen bzw. umstritten (3). In unserem Patientenkollektiv erfolgte die Korrektur des Refraktionsfehlers durch die Implantation einer phaken irisfixierten Vorderkammerlinse.

Als Kontrollgruppe diente eine Patientengruppe mit Refraktionsanomalien ohne korneale Erkrankung mit dem Wunsch einer refraktiven Behandlung. Auch diese erhielten eine Versorgung mit einer phaken irisfixierten Vorderkammerlinse.

Irisfixierte Linsen waren mit die ersten Linsentypen, die in der Linsen Chirurgie Anwendung fanden (4). Problematisch stellte sich zu Beginn die Fixierung am

Pupillarsaum dar, andere Modelle waren meist kammerwinkelfixiert und „starr“, engten den Kammerwinkel ein und beschädigten das Endothel (4). Mit der Weiterentwicklung der Vorderkammerlinsen zur Irispunktfixation entstand eine schonende Möglichkeit der Korrektur, besonders für „phake“ Patienten. Dabei bedeutet Phakie (*Linse gr.: phakos*), dass die eigene Linse erhalten bleibt.

Für die Implantation phaker irispunktfixierter Vorderkammerlinsen liegen bereits Langzeitergebnisse vor, jedoch ist die Datenlage bezüglich der Versorgung von Keratokonus-Patienten mit phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen gering (5).

Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit, Visusstabilität und Effizienz der phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen bei Keratokonus-Patienten im Anschluss an eine Hornhautkollagenvernetzung zu untersuchen und mit einer Kontrollgruppe bestehend aus myopen und hyperopen Patienten mit oder ohne nennenswerten Astigmatismus zu vergleichen.

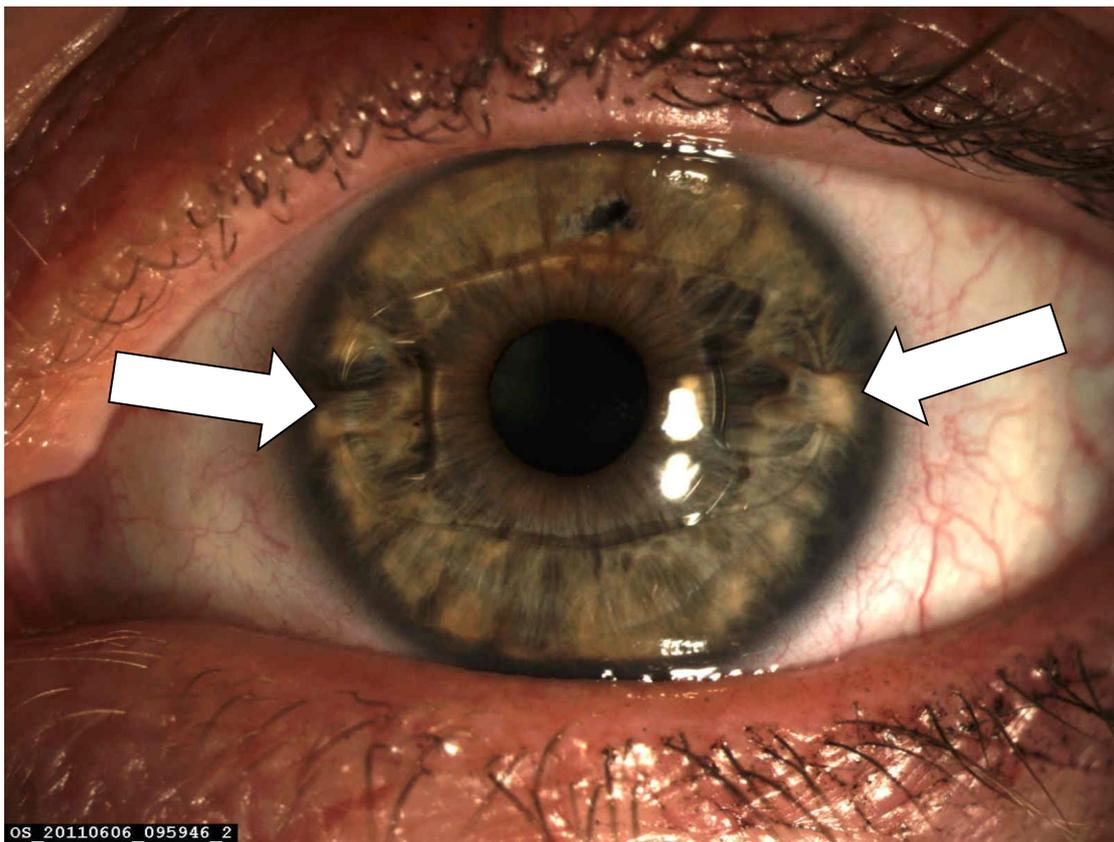


Abbildung 1<sup>1</sup>: Irispunktfixation bei phaker Vorderkammerlinsenimplantation

<sup>1</sup> Eigene Aufnahme

## 2 Grundlagen

In den folgenden Kapiteln werden die anatomischen Grundlagen erläutert und die Krankheitsbilder Myopie, Hyperopie, Astigmatismus sowie Keratokonus abgehandelt. Des Weiteren wird das Konzept der irisfixierten Vorderkammerlinsen und das korneale Crosslinking erklärt.

### 2.1 Hornhaut und Endothel

Die Hornhaut (Kornea) des menschlichen Auges ist ca. 550 µm dick, bestehend aus Endothel und der Descemet-Membran, dem Stroma und dem aus Bowman-Membran und der Basalmembran bestehenden Epithel. Sie ist klar, neuronal reichlich sensorisch versorgt und frei von Blutgefäßen.

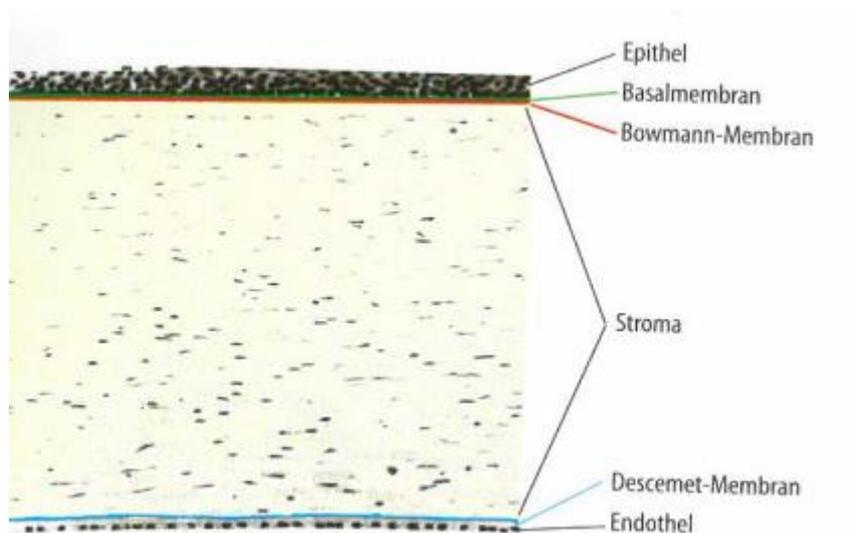


Abbildung 2<sup>2</sup>: Kornea im histologischen Querschnitt

Das Epithel ist 6- bis 8-schichtig, besteht aus unverhorntem Plattenepithel und stellt eine Diffusionsbarriere dar. Aus der tiefliegenden Basalmembran erfolgt die Regeneration, die Stammzellen sitzen hierbei am Limbus. Das Stroma besteht u. a. aus Keratozyten, Proteoglykanen, Kollagenfibrillen und Wasser, die oberste Grenze macht die Bowman-Membran aus, welche nur aus Extrazellulärmatrix besteht. Das Endothel ist eine einzellige Grenzschicht, die durch die Descemet-Membran vom

<sup>2</sup> Kriegelstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M, Atlas der Augenheilkunde, 1999

Stroma getrennt wird. Die Pumpfunktion des Endothels ist essentiell für die durchsichtige Konfiguration der Hornhaut (6). Eine durchschnittliche Endothelzellzahl beträgt 2400 Zellen/mm<sup>2</sup>. Eine Regeneration entsteht nicht durch Zellteilung, sondern durch Verdünnung und Migration der Zellen aus näherer Umgebung. Es gibt eine abnehmende Zelldichte in der Altersverteilung (7). Ein Neugeborenes zeigt eine Zelldichte von durchschnittlich ca. 4250 Zellen/mm<sup>2</sup> (Speedwell *et al.* (8)), wobei ein Vorschulkind nur noch 3500 Zellen/mm<sup>2</sup> aufweist, im Alter bis 14 Jahren sind es 2800 Zellen/mm<sup>2</sup> (Nucci *et al.* (9) (10)). Im Alter von 40-90 zeigen sich Zellzahlen um 2300 Zellen/mm<sup>2</sup> (Hoffer *et al.* (11)). Eine Abnahme von 0,3-0,6 % jährlich wurde mehrfach dokumentiert (11) (12). Die Altersverteilung kann in der Übersicht grob vereinfacht wie folgt dargestellt werden:

Tabelle 1<sup>3</sup>: korneale Zellzahl pro mm<sup>2</sup> in der Altersverteilung

Jahre	Zellen/mm <sup>2</sup>
Infant	4500
5	3500
10-14	2800
>40 Jahre	2300

## 2.2 Iris

Die Iris ist der anteriore Teil der Uvea, die – stark vaskularisiert – ebenfalls den Ziliarkörper und die Aderhaut (Choroidea) einschließt. Die „Blende“ des Auges ist ein radiär angeordnetes Schwammwerk des Irisstromas, das sich zum Rand (Margo pupillaris) hin ausdünnert und keine Epithelbedeckung zeigt. Die Einteilung des Irisstromas erfolgt in den Anulus iridis minor, die Iriskrause und den Anulus iridis major. Der M. sphincter pupillae liegt zirkulär um die Pupille, wohingegen der M. dilatator pupillae sich mit seinen Fasern radiär auf die Pupille zubewegt. Die vaskuläre Versorgung gewährleistet der Circulus arteriosus iridis major an der Basis des Ciliarkörpers (Margo ciliaris). Der Circulus arteriosus iridis minor geht über die Stromafasern verbindend radiär zum Margo pupillaris. Die oberste Schicht der Iris ist meistens avaskulär (13).

<sup>3</sup> Eigene Tabelle, nach Studienlage, aufgerundet

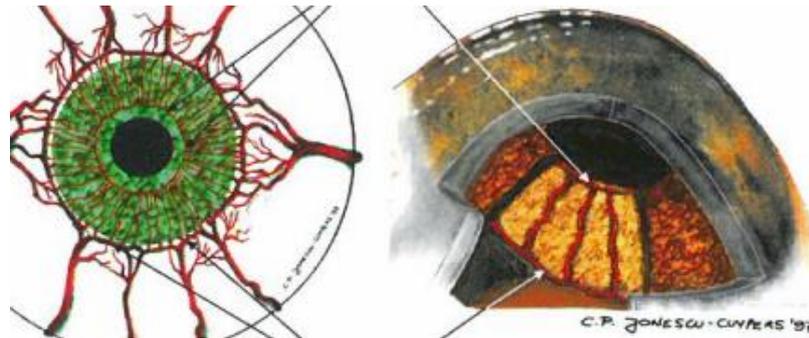


Abbildung 34: Gefäßversorgung der Iris

## 2.3 Refraktionsanomalien

Unter Refraktionsanomalien sind Fehlsichtigkeiten (Ametropien) zu verstehen, die von der Normalsichtigkeit (Emmetropie) abweichen. Es wird zwischen Achsenametropie und Brechwertametropie unterschieden. Beim ersteren kann die Achsenlänge des Auges abweichend sein. Die Krümmung der Hornhaut oder die Linsenstärke kann beim zweiten die Brechkraft verändern. Die daraus resultierende Myopie (Kurzsichtigkeit), Hyperopie (Weitsichtigkeit) und der Astigmatismus (Stabsichtigkeit) liegen oft gemischt vor. Beim Astigmatismus bestehen reguläre Astigmatismusformen sowie ein irregulärer Astigmatismus, der bezeichnend für den Keratokonus und andere Hornhauterkrankungen ist (7).

### 2.3.1 Myopie

Eine myope Refraktionsanomalie oder ein myoper Refraktionsfehler bezeichnet eine Vereinigung der einfallenden Strahlen des Lichts vor der Netzhaut. Das resultiert vorrangig durch eine zu lange Achse des Augapfels (Achsenametropie) oder untergeordnet durch Veränderungen der Brechkraft (z. B. durch zentrale Linsentrübung, Linsenvorverlagerung oder Keratokonus) (14). Der Fernpunkt ist nicht wie beim Normalsichtigen im Unendlichen, sondern endlich und hängt individuell mit der Brechkraft des Gesamtsystems ab. Ist eine Zerstreuungslinse von z. B. 2 dpt nötig, um einen unendlichen Fernpunkt herzustellen, kann man über die Brechwertformel  $d = 1/f$  auch Rückschlüsse über die Brennweite  $f$  in Metern ziehen. In diesem Beispiel ist

<sup>4</sup> Kriegelstein GK, Jonescu-Cuyperas CP, Severin M, Atlas der Augenheilkunde, 1999

die Brennweite, d. h. der endliche Fernpunkt bei 0,5 m. Der Fernpunkt rückt in die Nähe, der Myope ist kurzsichtig.

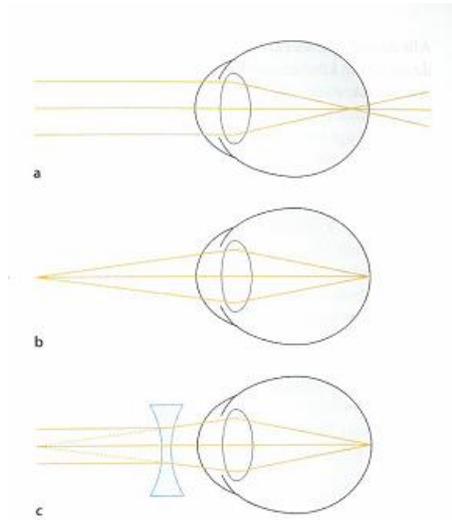
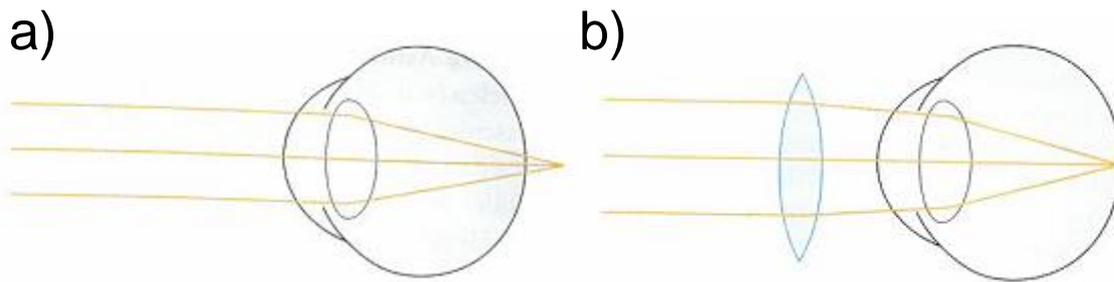


Abbildung 4<sup>5</sup>: Myopie a) Strahlengang Ferne b) Strahlengang Nähe c) Streulinse mit regelrechtem Strahlengang

### 2.3.2 Hyperopie

Bei der Hyperopie, auch Hypermetropie genannt, zeigt sich eine Vereinigung der einfallenden Strahlen des Lichts hinter der Netzhaut. Das Auge ist zu kurz oder seltener die Brechkraft zu gering (z. B. durch periphere Linsentrübung, Linsenrückverlagerung). Eine Hyperopie kann das Auge zum Teil durch die Akkommodation ausgleichen, um einen klaren Fernpunkt zu erreichen. Die nötige Akkommodation für die Nahsicht kommt additiv hinzu und kann zu asthenopischen Beschwerden führen. Oft bleibt eine Hyperopie unbemerkt und kann nur durch die Akkommodationslähmung mit parasympatholytischen AT demaskiert werden (latente Hyperopie) (14). Ist die Akkommodation ausgeschaltet, kann der Patient in der Weite besser sehen als in der Nähe, wobei ohne Korrektur mittels Sammellinse (Plusglas) beide Seheindrücke unscharf sind. Der Patient ist somit weitsichtig. Da eine Kopplung der Akkommodation und der Konvergenzbewegung besteht zeigen junge Patienten oft ein begleitendes Einwärtsschielen.

<sup>5</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

Abbildung 5<sup>6</sup>: Hyperopie a) Strahlengang: Ferne

b) Sammellinse mit regelrechtem Strahlengang

### 2.3.3 Astigmatismus

Wenn die Brechkraft der Hornhaut nicht in allen Radien gleich ist, sondern eine Achse eine andere Brechkraft aufweist als die in  $90^\circ$  dazu stehende Achse, dann besteht ein Astigmatismus. Aus einem Brennpunkt (*gr.: stigma*) entsteht eine (Brenn-) Linie/Stab, der Patient wird „Stab“-sichtig, es besteht eine Brechwertametropie. In der Regel weist die vertikale Achse eine stärkere Brechkraft auf, als die horizontale, somit wird diese als Astigmatismus nach der Regel und der verstärkte horizontale Astigmatismus als Astigmatismus gegen die Regel bezeichnet (14). Liegt der Astigmatismus in einer Schräge vor, wird er Astigmatismus obliquus genannt. Abhängig von der Lage der zwei Brennnlinien wird zwischen Astigmatismus hyperopicus simplex, Astigmatismus myopicus simplex, Astigmatismus mixtus oder Astigmatismus compositus unterschieden.

Ein regulärer Astigmatismus zeigt beide Achsen senkrecht zueinander. Bei der irregulären Form stehen die Hornhautachsen nicht senkrecht zueinander. Die Hornhautbrechkraft kann stark variabel sein, häufig zeigt sich eine Aufsteilung in der unteren Hemisphäre. Es bietet sich ein asymmetrisches Bild mit Schweif oder Streuung, klassisch auch bei der Hornhauterkrankung Keratokonus (7).

<sup>6</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

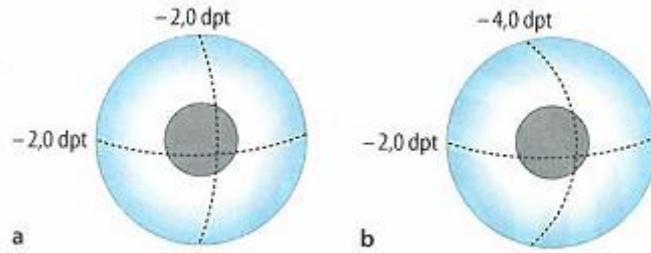


Abbildung 67: Astigmatismus a) achsensymmetrische Wölbung b) Astigmatismus von -2 dpt in 0°

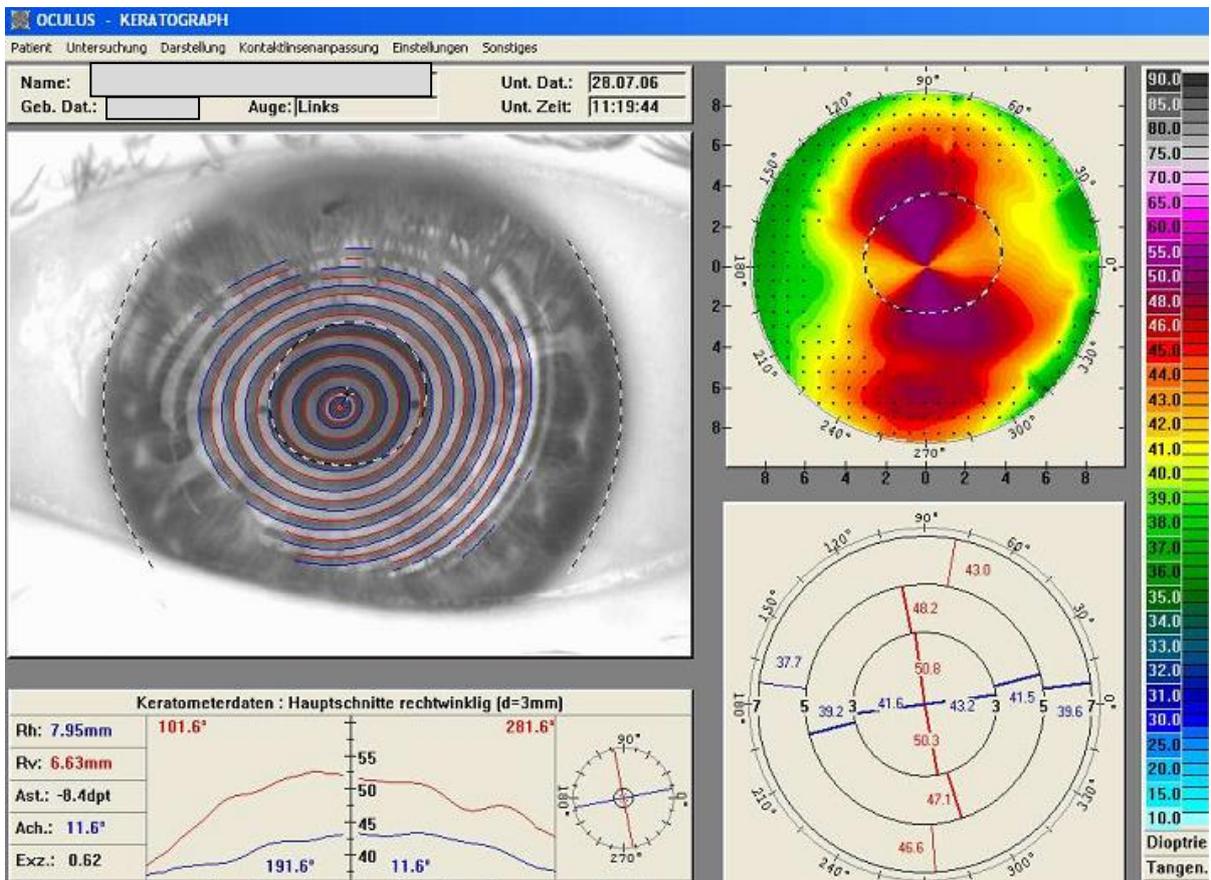


Abbildung 78: regulärer Astigmatismus von -8,4 dpt in 11,6° in der Keratometriedarstellung

<sup>7</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

<sup>8</sup> Eigene Aufnahme Oculus Keratograph

## 2.4 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine progressive, nicht entzündliche Veränderung der ganzen Hornhaut. Aus einer Kuppel entwickelt sich ein Kegel (*lat. conus / griechisch κωνος [konos] = Kegel*) (15) und zeigt damit eine zunehmende Irregularität. Sie geht in der Regel mit einer Ausdünnung des kornealen Stromas (6) und gelegentlich mit Eisenablagerungen in der Basalmembran und Bowman-Membran Brüchen (16) einher. Die progressive lokale Ektasie kann über verschiedene Stadien bis zum Hydrops und Vernarbung der Hornhaut führen. Zumeist sind beide Augen betroffen. Die 1986 publizierte und lange geltende Inzidenzrate von 1:2000 (17) ist nach neueren Datenerhebungen von 2017 bei 1:7500 mit einer Prävalenz von 1:375 (18) somit häufiger als zuvor angenommen. Die Konusentwicklung beginnt in den unteren Lebensdekaden (19). Die Ursachen sind nicht genau bekannt, teilweise besteht eine genetische Komponente (20) sowie eine Assoziation zum Down Syndrom, zur Leber'schen kongenitalen Amaurose, Atopien, Mitralklappenprolaps, Kollagenosen und Augenreiben (20). Zugrunde liegt eine Dysregulation der Kollagene und Proteoglykane mit einem Verlust der Festigkeit bzw. Bindung untereinander. Die Ausprägung kann stark variieren; mit zunehmendem Lebensalter findet durch natürliches UV-Licht eine zunehmende Vernetzung statt, die Kollagene werden fester, ein natürliches CXL tritt ein. Deshalb ist eine Progression bei älteren Patienten nicht mehr zu erwarten. Beim progressivem Keratokonus kommt zu schwankender und zunehmender Visusverschlechterung. Der Patient steht vor dem Problem, die Korrektur der progressiven Brechfehler auszugleichen.

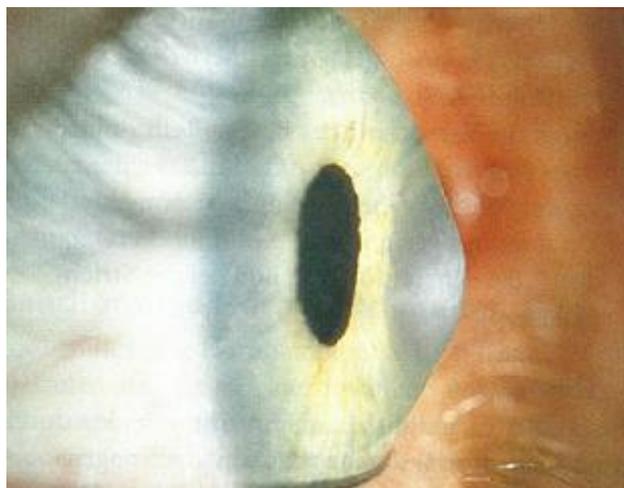


Abbildung 8<sup>9</sup>: Keratokonus

---

<sup>9</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

Differentialdiagnostisch sind weitere Keratopathien zu nennen:

Eine subklinische Form des Keratokonus ist der *forme-fruste Keratokonus*, der oft nicht erkannt wird. Eine refraktive Laserbehandlung kann, wenn der forme-fruste Keratokonus nicht erkannt wird, zu einer iatrogenen Keratektasie führen (21).

Eine weitere Hornhautanomalie ist der *Keratoglobus*. Er bezeichnet eine angeborene walzenförmige Ektasie der Hornhaut, die bis zur Peripherie reichen kann und auch eine Ausdünnung mit sich bringt. Die Ätiologie ist auch hierbei, ähnlich zum Keratokonus, eine herabgeminderte Festigkeit des Kollagens der Hornhaut (14).



Abbildung 9<sup>10</sup>: Keratoglobus

Eine Hornhautdegeneration, die einen Astigmatismus induziert, ist die *Terrien-Hornhautdegeneration* mit einer Ausdünnung im Randbereich der Kornea. Morphologisch bieten sich Vaskularisationen und Lipidablagerungen, die sich über den Limbus auf die Hornhaut erstrecken (14) (16).



Abbildung 10<sup>11</sup>: Terrien-Hornhautdegeneration

Der *Keratotorus*, auch als *pelluzidale marginale Degeneration (PMD)* bekannt, ist eine seltene nicht-entzündliche überwiegend beidseitige Erkrankung der Hornhaut. Es

<sup>10</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

<sup>11</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

kommt wie beim Keratokonus zu einer stromalen Ausdünnung, diese beschränkt sich jedoch auf die Peripherie der inferioren Hornhaut. Die *PMD* zeigt zentral eher einen regulären Astigmatismus, daher ist dieser besser mittels Brille korrigierbar. Differenzierend besteht bei der *PMD* eine schräge Achse des Astigmatismus im Gegensatz zum Keratokonus und tritt eher bei älteren Patienten auf. Manchmal ist sie nicht eindeutig vom Keratokonus abzugrenzen und wird dann als *PMD-Like Ektasie* bezeichnet. Besonders die Abgrenzung zur *Hornhautdegeneration nach Terrien*, die entzündlicher Genese ist (22) (16), fällt schwer. Um die Diagnosestellung zu erleichtern, wären eine einheitliche objektive Kategorisierung und Detektion mittels topographischer Diagnostik nötig, wie z. B. durch Hornhaut-Indizes (23).

Die Abgrenzung des Keratokonus zum Keratorus oder zur marginalen Degeneration nach Terrien ist notwendig, da diese Erkrankungen eine andere Ätiologie und anderen Krankheitsverlauf aufzeigen und differenter Therapieansätze bedürfen.

#### 2.4.1 Diagnostik und Einteilung

Der Keratokonus ist eine klinische Diagnose, somit ist die Visuseinschränkung mit den refraktiven Brechfehlern sowie einem hohen irregulären Astigmatismus wegweisend. Folgend zeigen sich in der Untersuchung des Vorderabschnittes mittels der Spaltlampe oft bereits typische Veränderung der Hornhaut wie Vogt'sche Linien in der Descemet-Membran, der eisenhaltige Fleischer Ring, Brüche der Bowman-Membran mit Narbenbildung oder mit Ödembildung bis zum „akuten Keratokonus“. Ebenso gibt es klinische Zeichen wie das Munson-Zeichen, welches beim Ablick eine kegelförmige Konfiguration der Hornhaut darbietet (20). Weitere Aufschlüsse werden durch die topographischen Messungen gewonnen.

Für die Klassifizierung liegen die Einteilungen von Amsler von 1946 (24) und Krumeich von 1997 (1) vor.

Die meist verwendete Einteilung durch Krumeich (1) teilt 5 Indizes in 4 Stadien ein. Die Indizes sind Hornhautbeschaffenheit, Höhe von Myopie und Astigmatismus in Dioptrien, maximale Hornhautradien in Dioptrien und die Hornhautdicke in Mikrometern.

Tabelle 2<sup>12</sup>: Keratokonus Stadien nach Krumeich 1997

Stadium	1	2	3	4
exzentrische Hornhautversteilung	ja			
induzierte Myopie/Astigmatismus	≤ 5 D	>5 D bis ≤ 8 D	>8 D bis ≤ 10 D	n. messbar
Hornhauradien	≤ 48 D	≤ 53 D	> 53 D	> 55 D
Hornhautnarben	nein	nein	nein	zentral
Hornhautdicke		≥ 400 µm	200-400 µm	< 200 µm

Die Hornhauradien und die Hornhautdicke sowie die Hornhautbeschaffenheit werden mittels Hornhauttopo- oder tomographen dargestellt und können sensitiv bereits die ersten Veränderungen der beginnenden Stadien des Keratokonus aufzeigen. Die Methoden der Hornhautanalyse können wie folgt aufgelistet werden (20):

- a. *Topographie*: Die Placido-Scheibe gibt mit ihrem zweidimensionalen Bild Aufschluss über die Asymmetrie. Sie kann als Basiselement genutzt mit Referenzpunkten einer Phantomoberfläche in Höhenwerten verglichen (Videokeratoskopie/Keratographie).
- b. *Scheimpflug*: Die Scheimpflugmethode/Scanning-Slit-Methode kann zur zusätzlichen Darstellung der Hornhautvorder- und rückfläche, Vorderkammertiefe und Pachymetrie genutzt werden (z. B. mittels Orbscan® Messung oder Pentacam® Messung). Mit zusätzlichen Aussagen zu spezifischen Parametern, wie durch topographische Karten mit dreidimensionaler Dickenverteilung, Krümmungsverteilung, Exzentrizität- und Abberations-Indizes, die Fourier-Analyse, Berechnung der Zernike Polynomen und einer Belin/Ambrósio-Darstellung, ist eine detaillierte (Verlaufs-)Analyse möglich (25) (20).

---

<sup>12</sup> Tabelle nach Krumeich (1)

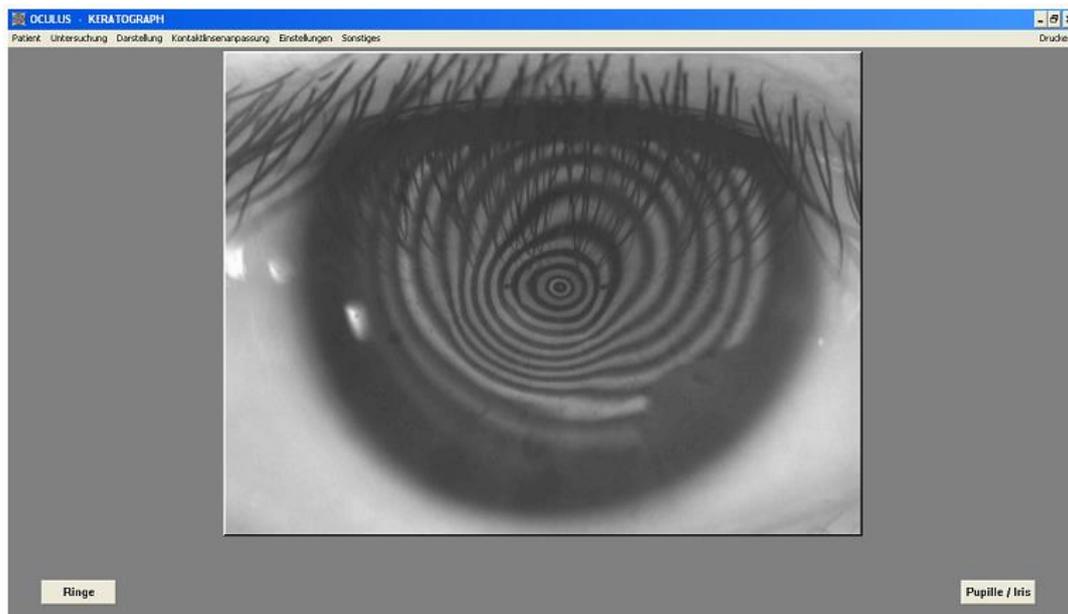


Abbildung 11<sup>13</sup>: Keratokonus in der Keratographie: Je steiler der Hornhautanteil, d.h. je kleiner der Hornhautradius, desto enger stehen die Projektionsringe zusammen

## 2.5 Korneales Crosslinking (CXL)

Die Quervernetzung der kornealen Strukturen, auch korneales CXL genannt, ist eine Ultraviolett (UV)-Licht gesteuerte und mit Riboflavin (Vitamin B2) verstärkte Methodik, um die Kollagenfibrillen des Hornhautstromas zu versteifen. Die Kollagenfibrillen werden durch den photooxidativen Prozess des Vitamins Riboflavin mit dem UV-A-Licht zur Vernetzung angeregt, was dem natürlichen Alterungsprozess der Hornhaut ähnlich ist. Dabei ist das Riboflavin durch seine Eigenschaften der Lichtempfindlichkeit, der schlechten Wasserlöslichkeit und der Hitzestabilität ideal geeignet und zeigt keine toxischen Aktivitäten (19).

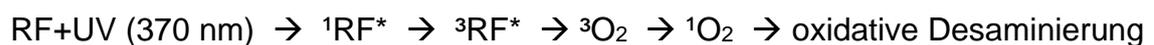
Der Ablauf eines CXL beginnt zunächst mit einer Hornhautabrasio. Folgend wird eine 0,1 % Riboflavin-Lösung (gelöst in 20 % Dextran) für 30 min in einem 5 min Abstand auf die Hornhaut appliziert und anschließend mit 3 mW/cm<sup>2</sup> UV-A-Licht in 2 cm Abstand für 30 min bestrahlt (Dresdener Protokoll von 1998 von der Arbeitsgruppe um Spörl, Huhle, Seiler) (2).

<sup>13</sup> Eigene Aufnahme Oculus Keratograph



Abbildung 12<sup>14</sup>: Crosslinking in der Emissionsphase

Biochemisch zeigt sich folgender Ablauf (19):



Wird das Riboflavin (RF) auf die Hornhaut aufgetragen und mit UV-A-Licht bestrahlt, wird die Strahlung lokal dort absorbiert und Energie freigesetzt. Das effektive Absorptionsmaximum von Riboflavin ist bei 370 nm. Riboflavin wird in einen angeregten Zustand überführt ( ${}^1\text{RF}^* \rightarrow {}^3\text{RF}^*$ ) und verbindet sich mit einem Triplett-Sauerstoff ( ${}^3\text{O}_2$ ), sodass eine Sauerstoffradikal verbleibt ( ${}^1\text{O}_2$ ), und dies eine oxidative Desaminierung der Kollagen-Aminosäuren zur Folge hat (19).

---

<sup>14</sup> Eigene Aufnahme

## 2.6 Ausgleich von Refraktionsfehlern

### 2.6.1 Refraktive Therapiemöglichkeiten

Neben der klassischen Korrektur mittels Brillen mit Streulinsen bei Myopie, Sammellinsen bei Hyperopie und torischen Brillenlinsen beim Astigmatismus können weiche oder formstabile Kontaktlinsen eingesetzt werden. Je höher der Brechfehler, desto stärker das Brillenglas und die daraus resultierenden Korrektureinschränkungen wie z. B. das Ringskotom bei der Hyperopie oder der Bildsprung bei Myopie. Bei Kontaktlinsen sind diese Phänomene aufgehoben, jedoch ist das Tragen durch Oberflächenprobleme wie beim trockenen Auge oder bei Handhabungs- oder Hygieneschwierigkeiten erschwert. Schwerwiegende Hornhautinfektionen mit Akanthamöben und Pseudomonas-Keratitis sind primär kontaktlinsenassoziiert (26). Eine Akanthamöben-Keratitis tritt bei weichen Kontaktlinsen zu 3-5 % auf (27).

Mit einer Orthokeratologie-Linse (Ortho-K) kann durch eine spezielle rigide Linse der Brechfehler nicht nur zeitweise ausgeglichen, sondern reduziert werden. Das Prinzip basiert auf die Verformung der Hornhaut durch das nächtliche Tragen der Linse, um eine Normalsichtigkeit für den Tag zu erreichen. Diese Methode wurde seit den 60er-Jahren primär bei Myopie genutzt und in den 90er-Jahren weiterentwickelt. Mit der Errungenschaft eines festeren Materials und einer neuen Geometrie der Linsen sowie lasergeführter Anfertigung können Hyperopie und Astigmatismus zum Teil ausreichend korrigiert werden (Korsett-Prinzip) (27).

Wie bei Kontaktlinsen im Allgemeinen ist auch bei Ortho-K-Linsen die Hygiene entscheidend sowie die Tragedauer laut den Nutzungsbedingungen der Hersteller.

Seit ca. 30 Jahren wird die Laserchirurgie refraktiv angewandt. Folgende Methoden stehen zur Verfügung: PRK (photorefraktive Keratektomie), ASA (Advanced Surface Ablation), LASIK (Laser-assistierte in situ Keratomileusis), Femto-LASIK (Femtosekundenlaser-geführte Laser-assistierte in situ Keratomileusis), LASEK (Laser-assistierte subepitheliale Keratomileusis), und Epi-LASIK (epitheliale Laser-assistierte in situ Keratomileusis) und die jüngste Entwicklung mit ReLEx Smile (Refractive Lenticule Extraction – small incision lenticule extraction). Die LASIK ist die verbreitetste Therapiemethode. Die Limitationen aller Verfahren liegen in der Hornhautdicke und in der Höhe des Refraktionsfehlers. Eine Hyperopie von +4 dpt und eine Myopie von -10 dpt sollte nicht überschritten werden (7). Bei einer zu hohen Korrektur bzw. zu geringem Reststroma kann es zu einer iatrogenen Ektasie mit

irregulärem Astigmatismus und zunehmender Ausdünnung der Hornhaut kommen, ein Krankheitsbild, welches dem Keratokonus gleicht.

Eine gute Alternative zur Korrektur von höheren Brechfehlern bietet die Implantation der phaken Intraokularlinsen. Es stehen diverse Modelle, wie z. B. kammerwinkelgestützte phake Vorderkammerlinsen (z. B. AcrySof Cachet®, Kelman-Duet®), phake irisfixierte Vorderkammer-Intraokularlinsen (Artisan®/Verisyse®) und die sulcusgestützten oder schwebenden phaken Hinterkammerlinsen (Collamer Lens®/STAAR, PRL/ phakic refraktiv lens®/Zeiss Meditec) zur Auswahl (28).

Aktuell in der Verwendung bestehen neben den von uns in der Arbeit untersuchten phaken irisfixierten Vorderkammer-Intraokularlinsen Artisan®/Artiflex® (Ophtec) oder Verisyse®/Veriflex® (Johnson & Johnson) auch die phake Hinterkammerlinsen EVO Visian-ICL (Staar Surgical) und Implantable Phakic Contact Lens IPCL (Polytech Domilens).

Ein refraktiver Linsentausch ist bei fortgeschrittenem Alter und beginnender Presbyopie eine Option. Dabei entsteht durch das Entfernen der eigenen Linse und dem Einpflanzen einer Kunstlinse eine Pseudophakie (übersetzt „*falsche Linse*“).

## 2.6.2 Vorderkammerlinsen

### 2.6.2.1 Entwicklung

Die ersten Vorderkammerlinsen wurden ca. 1952 bei aphaken Augen eingesetzt, als Ersatz der damals noch zu Dislokation neigenden Hinterkammer-Intraokularlinsen, die erstmalig von Harold Ridley 1949 in England implantiert wurden. Die Fixierung erfolgte zu Beginn im Kammerwinkel der Vorderkammer (Abb.: 9). Als Material für Intraokularlinsen war von H. Ridley erstmalig Plexiglas (PMMA/ Polymethylmethacrylat/Perspex/Acrylglas) verwendet worden, das mit der Firma Rayner zu Perspex CQ weiterentwickelt wurde (4).

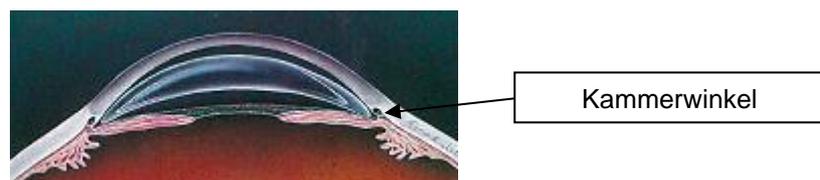


Abbildung 13<sup>15</sup>: Baron Vorderkammerlinse im Kammerwinkel (1952)

<sup>15</sup> Apple DJ, Mamalis N, Olson RJ, Kincaid MC, Intraocular Lenses-Evolution, designs, complications, and pathology, 1989

Die folgenschweren Komplikationen, wie Hornhautdekomensation bei zu nahem Kontakt zum Endothel oder Glaukom bei Kammerwinkeldestruktion sowie Dislokation, ließen die Kammerwinkel-gestützten Vorderkammerlinsen in den Hintergrund treten. Folgend wurden neue Ideen gesucht und die Irisfixation aufgenommen. Mit Epstein wurde 1953 die erste Collar stud lens mit der „collar-button“-Methode eingeführt (Abb.: 10).

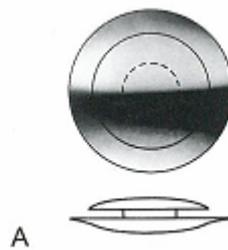


Abbildung 14<sup>16</sup>: Epstein Collar Irislinse (1953)

Es folgte Binkhorst 1957 mit der 4-loops iris clip lens (Abb.: 11) oder Fyodorov 1968 mit der Sputnik iris clip – Intraokularlinse (IOL), die ihre Befestigung in dem Pupillarsaum und zum Teil in der Kapsel hatten. Die Worst-Medallion-IOL von 1968 von Jan Worst hatte eine zusätzliche Vorrichtung für eine Irisfixationsnaht zur Verhinderung von Rotationen und Dislokationen. Pupillarveränderungen wie Atrophie, Pigmentdispersion sowie Uveitis-Entwicklung blieben weitere Schwachstellen und neue Designs wurden versucht (4).

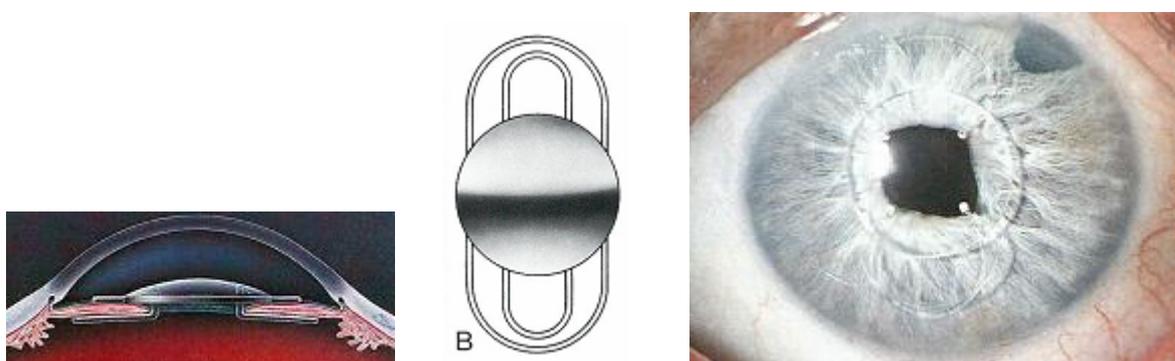


Abbildung 15<sup>17</sup> Binkhorst 4-Schlaufen Irisklipplinse

<sup>16</sup> Apple DJ, Mamalis N, Olson RJ, Kincaid MC, Intraocular Lenses-Evolution, designs, complications, and pathology, 1989

<sup>17</sup> Apple DJ, Mamalis N, Olson RJ, Kincaid MC, Intraocular lenses-Evolution, designs, complications, and pathology, 1989

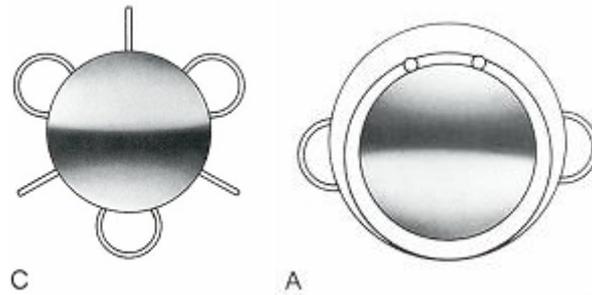


Abbildung 16<sup>18</sup>: C) Fyodorov Sputnik Iris-Klipp-IOL (1968) A) Worst Medallion-IOL (1968)

Neue kammerwinkelgestützte Modelle wurden entwickelt, die mit einer flacheren Optik ausgestattet waren und die Distanz zum Hornhautendothel suchten. Die Haptiken boten dabei ein buntes Bild, wie es folgend die Kelman IOLs zeigen (Kelman II - pregnant 7 (1978) / Kelman II tripod IOL / Kelman Quadraflex (1981) / CooperVision Cilco Kelman Multiflex (1982)). Die Haptiken wurden flexibler und die Anpassung/Positionierung im Auge fortwährend verbessert (4).

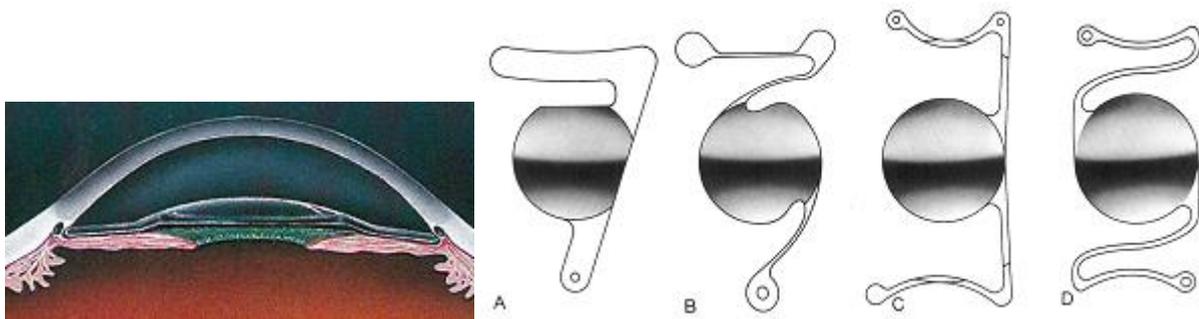
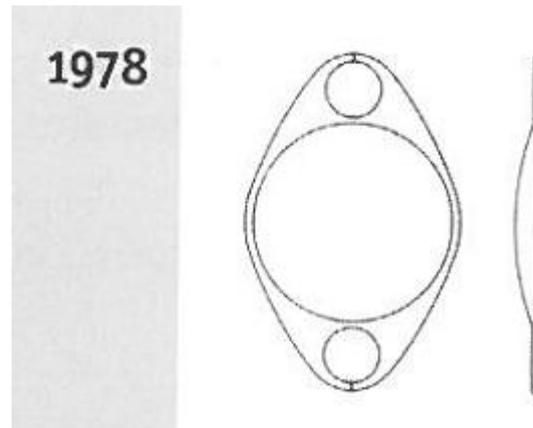


Abbildung 17<sup>19</sup>: flachere kammerwinkelgestützte Vorderkammerlinse A) Kelman Pregnant 7 B) Kelman tripod C) Kelman Quadraflex D) Cilco Kelman Multiflex

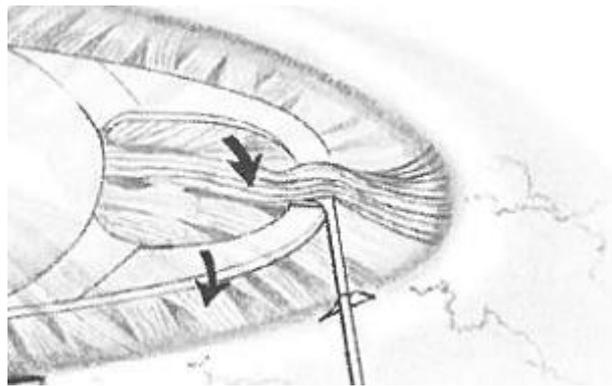
Eine irisfixierte IOL, auch „iris –claw“/„lobster-claw“ IOL genannt, wurde von Jan Worst 1978 zunächst als aphake ARTISAN ® entwickelt (4).

<sup>18</sup> Apple DJ, Mamalis N, Olson RJ, Kincaid MC, Intraocular lenses-Evolution, designs, complications, and pathology, 1989

<sup>19</sup> Ophtec, ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual, 2007

Abbildung 18<sup>20</sup>: Artisan (1978)

Dabei wurde Irisgewebe als Haltebrücken verwendet, in denen auf gegenüberliegenden Seiten wie Hummerzangen (lobster claw) die Haptiken verankert sind (4).

Abbildung 19<sup>21</sup>: Linsenklavation

Von einigen Operateuren der späten 50er-Jahre wurde bereits eine phake Versorgung mittels der Vorderkammer IOLs diskutiert. Der erste, der den Versuch wagte, bei phaken Augen Zusatzlinsen zu implantieren um eine Korrektur der Myopie zu erreichen, war Strampelli 1953 gefolgt von Barraquer 1959. Es wurden korneale Dystrophie, chronische Iridozyklitis und Hyphäma dokumentiert, am ehesten verschuldet durch eine mit 1 mm zu dicke Optik, eine schlechte Positionierung im

<sup>20</sup> Ophtec, ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual,2007

<sup>21</sup> Ophtec, ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual,2007

Kammerwinkel und einem zu geringen Abstand von uvealen Strukturen und Endothel (29) (7).

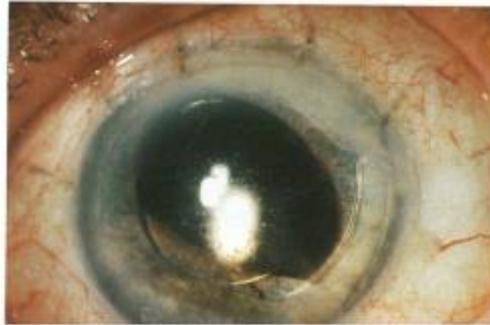


Abbildung 20<sup>22</sup>: Kammerwinkelgestützte pIOL mit Pupillenverziehung

Nach der fortschreitenden Entwicklung der Hinterkammerlinsen (von John Pearce 1975) rückten die Vorderkammerlinsen jedoch in den Hintergrund und dienten als „Reserve“-Intraokularlinsen.

#### 2.6.2.2 Irispunktfixation bei Phakie

Die von Worst 1978 entwickelten irisfixierten Vorderkammerlinsen wurden erstmalig von Fechner 1986 bei phaken Augen implantiert (29). Die damals entwickelte Artisan® Aphakia (Iris Claw) von 1978 hatte bereits wie das jüngere Artisan® pIOL Model (Ophtec B.v., Groningen, Niederlande) eine flachere und aus einem Stück gefertigte Haptik.

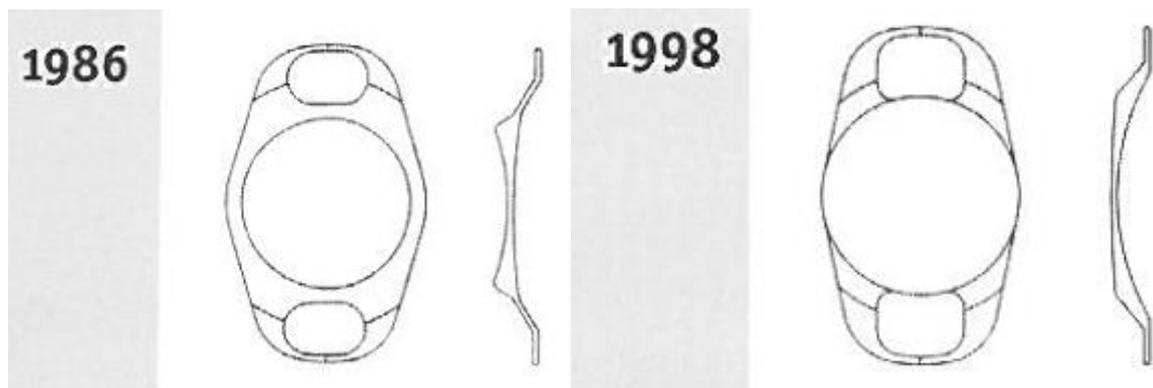


Abbildung 21<sup>23</sup>: Artisan (1986 und 1998)

<sup>22</sup> Grehn F., Augenheilkunde, 2012

<sup>23</sup> Ophtec, ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual, 2007

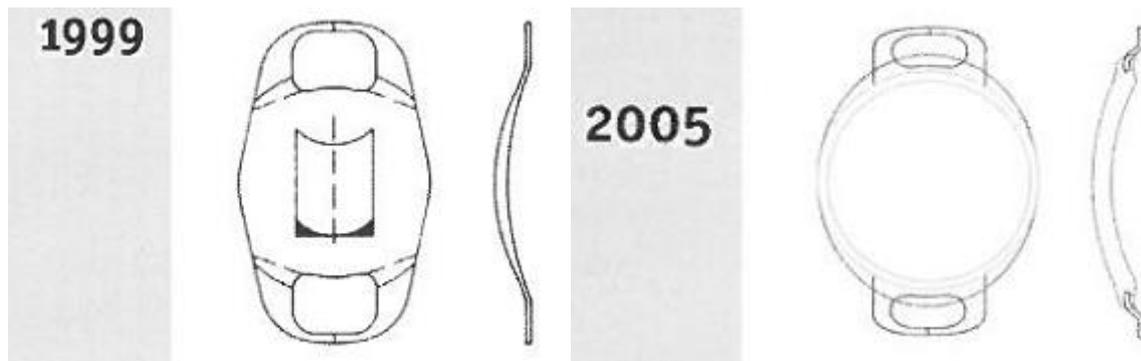


Abbildung 22<sup>24</sup>: Artisan (1999 und 2005)

Das baugleiche Modell kam als Verisyse®-pIOL auf den Markt (Abbott Medical Optics/ Jonson&Johnson Vision, USA). Aktuell wird die PMMA Intraokularlinse entweder als einstückige pIOL und nicht faltbares System (Artisan®/Verisyse®) oder dreistückig als flexibles System aus hydrophobem Polysiloxan (Artiflex®/Veriflex®) in die Vorderkammer eingebracht (7). Die Befestigung erfolgt rechtwinklig punktuell zu den langen Dilator-Muskeln der Iris und wird in den Fasern des Stromas eingeklemmt, die in der Peripherie wenig Bewegung zeigen. Dabei ist die vaskuläre Versorgung der Iris weiterhin gewährleistet. Die radiär zwischen Circulus arteriosus iridis major et minor verlaufenden Gefäße, welche durch die starken Kollagenfasern geschützt werden, werden durch die Linsen wenig irritiert (4). Die Fixation kann variabel in der horizontalen oder vertikalen Position erfolgen. Der Optik-Iris-Abstand beträgt 0,87 mm, somit ist der Abstand auch zur natürlichen Linse gegeben (7). Durch die faltbare Form und den kleinen Schnittdurchmesser ist es möglich bei Patienten ohne vorherrschenden Astigmatismus den schnittinduzierten Astigmatismus gering zu halten.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren phake irisfixierte Vorderkammerlinsen mit großem refraktivem Spektrum in einer 5-mm-Optik bei sowohl Myopie (-1 bis -23,5 D), beim Astigmatismus mit -1 bis -7,5 D und auch bei Hyperopie (+1 bis +12 D) erhältlich. Eine 6-mm-Optik ist optional zur Myopiekorrektur wählbar, um bei mesopisch gemessenen Pupillenweite von über 5 mm Streuphänomene zu vermeiden.

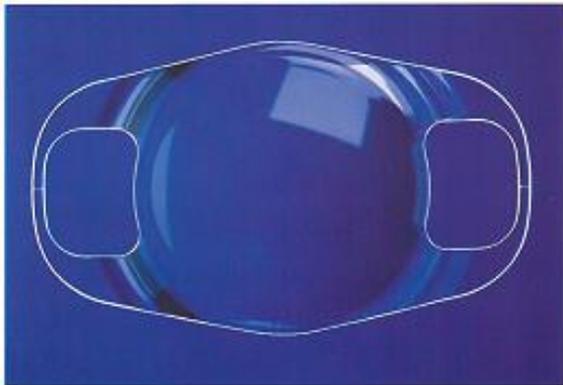
Tabelle 3<sup>25</sup>: Linsenspektrum von Artisan und Verisyse in Dioptrien

<sup>24</sup> Ophtec, ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual, 2007

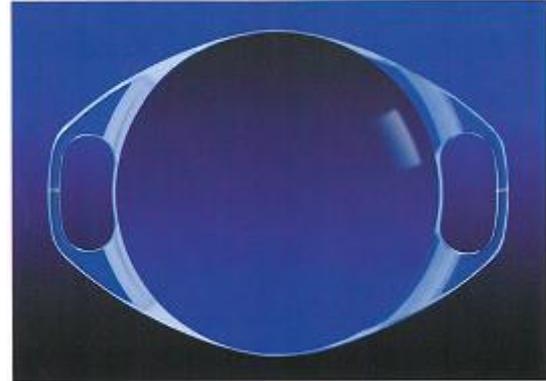
<sup>25</sup> Eigene Tabelle nach vorliegender Herstellerinformation 2013

	Artisan® Ophtec		Verisyse® AMO		Artiflex/Veriflex
	sph	torisch	sph	torisch	sph
5mm	-1 bis -23,5	-2 bis -7,5	-3 bis -23,5	-2 bis -7,5	-2 bis -14,5
6mm	-1 bis -15,5		-3 bis -15,5		
5mm	+1 bis +12		+1 bis +12		

ARTISAN® Myopia 5/8.5



ARTISAN® Myopia 6/8.5

Abbildung 23<sup>26</sup>: Artisan in 5 mm Optik und 6 mm Optik im Diameter

Die irisfixierte pIOL hat ihre Verwendung bis heute durchsetzen können und wurde zur verbreiteten irispunktfixierten Vorderkammer-IOL weiterentwickelt.

### 2.6.2.3 Indikationskriterien

Voraussetzungen für die Implantation einer irisfixierten pIOL sind eine stabile Refraktion über 1-2 Jahre, ein Hornhautendothel mit einer Zellzahl von über 2000/mm<sup>2</sup> und eine reguläre Pupillenreaktion sowie Irisbeschaffenheit. Der iridokorneale Winkel sollte über 30° betragen und die Vorderkammertiefe von 2,7 mm zentral nicht unterschreiten. Eine Pupillenweite sollte 5-6 mm mesopisch nicht überschreiten (7).

<sup>26</sup> Artisan/Artiflex, Phakic IOL Training Manual, OPHTEC, 2007

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die gesamten Untersuchungsdaten stammen aus der ambulanten Versorgung der Augentagesklinik Prof. Dr. med. M.R. Tetz am Spreebogen, Berlin, aus dem Zeitraum Dezember 2003 bis September 2013. Die Eingriffe sind alle vom selben Operateur (M.R.T.) vollzogen worden. Alle Patienten hatten den Wunsch nach refraktiver chirurgischer Behandlung. Einschluss in die Auswertung und Darstellung fanden die Patienten, bei denen suffiziente prä- und postoperative Daten erhoben wurden, wobei die Implantation der irisfixierten pIOL im Mittelpunkt stand. Die Linsen waren ausschließlich irisfixierte phake Vorderkammerlinsen (folgend als pIOL bezeichnet) vom Typ Artisan/Verisyse oder Artiflex/Veriflex.

In der ersten *Keratokonius-Gruppe* (Gruppe I) befanden sich 18 Patienten mit 32 Augen, die bei der Diagnose Keratokonius ein CXL und folgend eine pIOL-Implantation erhalten haben. Untersucht wurden Visus und Refraktion besonders die Astigmatismusstärke sowie die Hornhautdicke und Keratometrie ( $K_{max}$ ) in dieser Gruppe. Ebenfalls aufgelistet wurde in Gruppe I, wenn eine Ortho-K-linse vor dem CXL Verwendung fand. Dokumentiert wurde initial/prä CXL, post CXL/prä pIOL und final nach pIOL-Implantation.

Der Ablauf ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

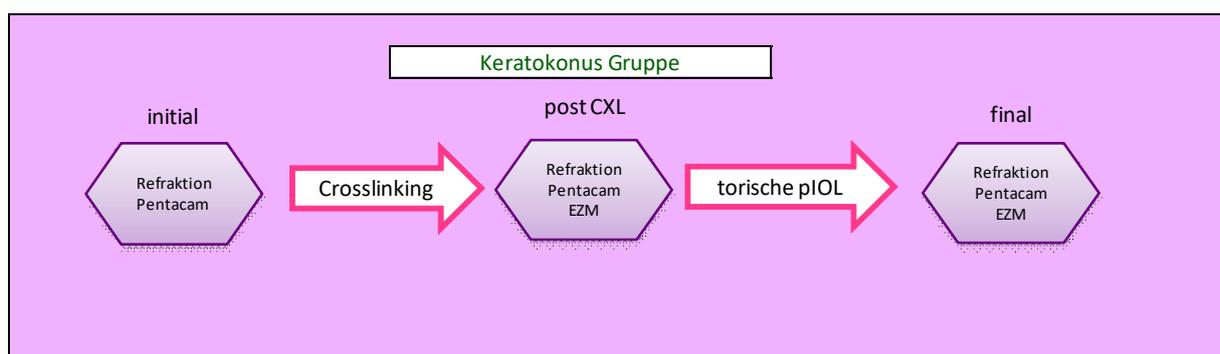


Abbildung 24<sup>27</sup>: Ablauf der Behandlung der Keratokoniusgruppe I

<sup>27</sup>Eigene Darstellung

In der zweiten *refraktiven Gruppe* (Gruppe II) befanden sich 27 Patienten mit 50 Augen, die eine pIOL erhalten haben. Dokumentiert wurden der Visus mit Refraktion zu unterschiedlichen Kontrollzeiträumen.

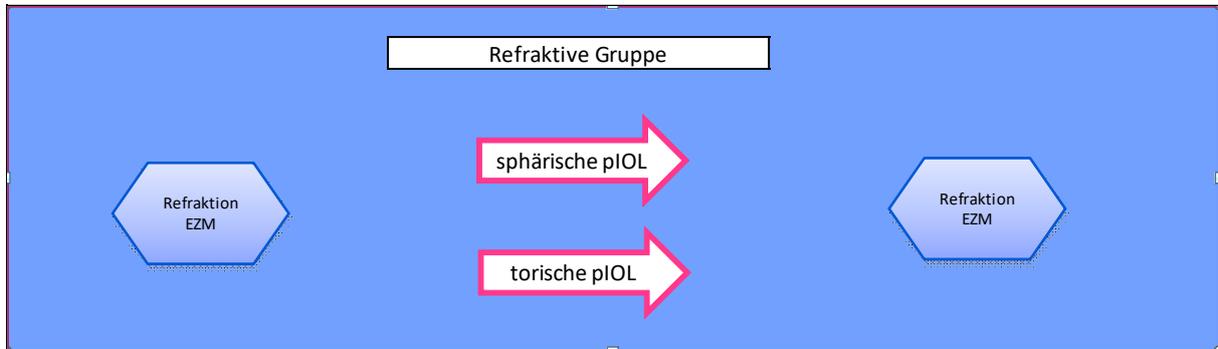


Abbildung 25<sup>28</sup>: Ablauf der Behandlung der refraktiven Gruppe II

Beide Gruppen erhielten eine präoperative Untersuchung der Pupillenweite und Vorderkammertiefe vor pIOL-Implantation sowie prä- und postoperative Endothelzellmessungen (EZM). Dokumentiert wurden die verwendeten Linsentypen, Komplikationen und nicht planbare Ereignisse.

Die Einschlusskriterien für den Eingriff in beiden Gruppen (I + II) waren eine klare Hornhaut (Krummeich Stadium <IV), eine genügende Vorderkammertiefe und regelrechte Pupillenweite sowie Endothelzellzahl und suffiziente prä- und postoperative Visusdaten. Es wurde die natürliche Geschlechtsverteilung aufgenommen, ebenso die Altersverteilung.

Patienten wurden über die einzelnen Eingriffe separat aufgeklärt und haben zu den Behandlungen ihr Einverständnis schriftlich gegeben. Bei Patienten unter 18 Jahren erfolgte die Einwilligung der Eltern/Bevollmächtigten.

<sup>28</sup> Eigene Darstellung

## 3.2 Messverfahren

### 3.2.1 Klinische Untersuchung

Die Patienten wurden initial mittels Spaltlampe (z. B. Carl-Zeiss 30 SL-M) untersucht. Es erfolgte eine Beurteilung der Hornhautbeschaffenheit, der Vorderkammertiefe und der Irisbeschaffenheit. Zusätzlich fand eine Fundusuntersuchung statt. Der intraokulare Druck (IOD) wurde mittels einer Non-Contact-Tonometrie (NCT) (Nidek 3000) oder dem Applanometer nach Goldmann gemessen.

### 3.2.2 Visuserhebung

Die Refraktion jedes Auges wurde zunächst objektiv vermessen. Das Autorefraktometer (Nidek AR 660A) bestimmt dabei nach drei Messungen einen Mittelwert der refraktiven Werte und lässt den Patienten die damit erreichte Sehschärfe prüfen. Ein subjektiver Abgleich mit der Ermittlung der besten korrigierten Sehschärfe erfolgte mit Optotypen in 5 m Entfernung mittels eines Phopters, einer Messbrille oder eines Refraktometers (Nidek RT-210 Refraktor final fit). Damit wurden sowohl ein unkorrigierter Visus (UDVA) als auch ein korrigierter Visus (CDVA) erhoben. Dokumentiert ist der Visus in Dezimal (dez) und wurde für die Auswertung in LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) umgerechnet. Für die Berechnung der pIOL wurde eine Kontaktlinsenkaenz von zwei Wochen für formstabile und von drei Tagen für weiche Kontaktlinsen verordnet.

Aufgelistet wurden für die *Gruppe I* ein initialer Visus ohne Korrektur und/oder mit Korrektur und der jeweiligen Refraktion, sowie ein Visus nach CXL/vor pIOL-Implantation mit Korrektur und Refraktion. Ebenfalls ist ein finaler Visus nach pIOL-Implantation ohne Korrektur und/oder mit Korrektur und Refraktion dokumentiert worden.

Die Daten der *Gruppe II* zeigten einen präoperativen Visus ohne Korrektur und/oder mit Korrektur und Refraktion. Nach erfolgter Versorgung mit der pIOL wurde ebenfalls der letzte erhobene postoperative Visus ohne Korrektur und/oder mit Korrektur und Refraktion dokumentiert.

Für beide Gruppen sind die Sehschärfenbestimmungen eingeteilt und abgekürzt worden und folgend als Übersicht dargestellt:

Tabelle 4<sup>29</sup>: Visus-Terminologie

Visus:		Gruppe I	Gruppe II
Initial / präoperativ	sc	I UDVA init	II UDVA init
	cc	I CDVA init	II CDVA init
post CXL	sc	I UDVA nCXL	
	cc	I CDVA nCXL	
postoperativ / final	sc	I UDVA fin	II UDVA fin
	cc	I CDVA fin	II CDVA fin

### 3.2.3 Endothelzellmessung

Vor der Implantation der pIOL wurde eine Aufnahme des Endothels mit der Zählung der Endothelzellzahlen pro cm<sup>2</sup> durchgeführt. Der Untersucher hat mit der Endothelzellkamera (Nikon fs-3v) ein Feld von 1 cm<sup>2</sup> vorselektiert und bekam vom Geräteprogramm SPAZ (Rhine-Tec/Haag Streit) eine Vorzählung. Dann konnten die restlichen ggf. nicht vom Geräteprogramm eingeschlossenen Zellen manuell vom Untersucher markiert und zur Zählung aufgenommen werden.

Die Zahl von 2000 Zellen/mm<sup>2</sup> sollte vor der Implantation nicht unterschritten werden (7). Zusammengetragen wurden die Endothelzellmessungen in beiden Gruppen vor pIOL-Implantation und postoperativ (I EZ init und fin / II EZ init und fin).

<sup>29</sup> Eigene Tabelle

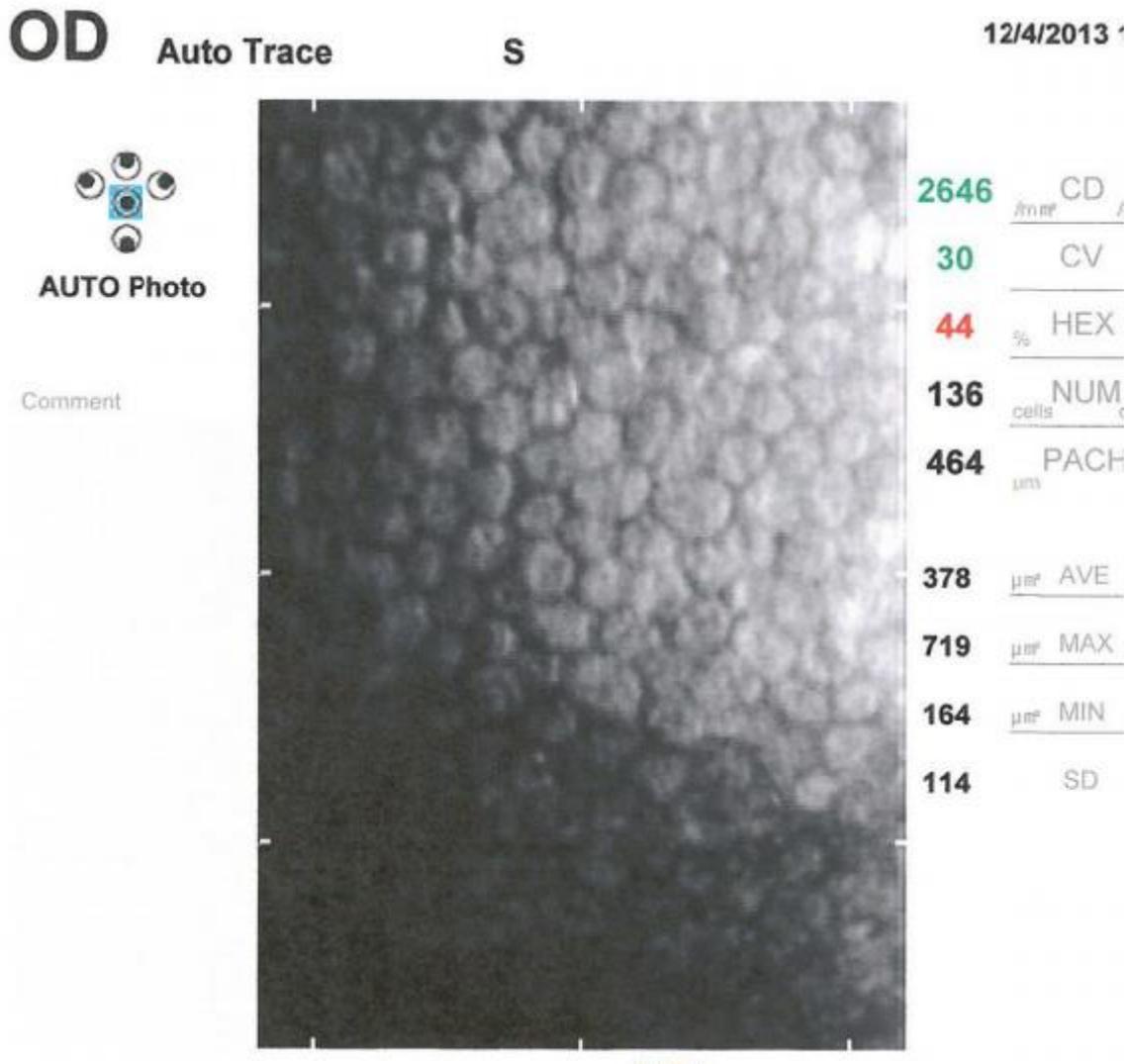


Abbildung 26<sup>30</sup>: Endothelzellofoto

### 3.2.4 Pupillometrie

Mit der Pupillometrie (Procyon® Pupillometer) kann die Pupillenweite in drei Belichtungsstufen analysiert werden; bei normalem hellem Raumlicht (photopisch), im lichtarmen Raum (dämmerungs-ähnlich = mesopisch) und in kompletter Dunkelheit (skotopisch). Die Messung erfolgt jeweils nach dreiminütiger Lichtadaption. Dabei wird der Raum den gewünschten Gegebenheiten angepasst.

Der mesopische Pupillendurchmesser sollte 5 mm nicht überschreiten (7). Ist die Pupillenweite bei der Dunkeltestung über 5 mm, sollte -wenn erhältlich- ein pIOL-Optik

<sup>30</sup> Eigene Aufnahme Nikon fs-3v

von 6 mm gewählt werden und der Patient über mögliche Refraktionsphänomene wie Halos oder Streuungsphänomene aufgeklärt werden.

### 3.2.5 Linsenberechnung

Die Linsenberechnung ergab sich aus der Refraktion in 12 mm Scheitelabstand mit dem sphärischen Äquivalent, zentrale Vorderkammertiefe mit Abzug des jeweiligen Korrekturfaktors der jeweiligen zu implantierenden pIOL, der Keratometriewerte K1+K2 im Mittel in Dioptrien. Die Linsenberechnung erfolgte über die eigenen Kalkulationsprogramme der Linsen-Firma. Diese ist basierend auf der „van der Heijde“ Formel und erstellte einen Vorschlag der Linsenstärke (30).

Die Formel von van der Heijde lautet (30):

$$FIOL = \frac{n}{\frac{n}{F'c} - d} - \frac{n}{\frac{n}{Fc} - d}$$

*FIOL = Linsenstärke    n = Index (1.336)    F'c = Fc + F's    Fc = Hornhautbrechkraft    F's = Fs/(1 - tFs) (subj.Refra at corneal vertex)    Fs = subj Refraktion    t = Scheiteldistanz    d = pIOL Lokalisation*

Im Gegensatz zur aphaken Linsenimplantation ist bei der phaken Linsenimplantation die Achsenlänge nicht von Bedeutung, sondern die genaue Refraktion und Vorderkammertiefe (31). Der Pupillendurchmesser gibt den Durchmesser der pIOL vor (7). Bei einem Astigmatismus von < -1,5 dpt wurde ein astigmatismusneutralisierender Schnitt durch den Operateur an der Hornhaut platziert, um diesen zu reduzieren.

Bei einem Astigmatismus von mehr als -1,5 dpt wurde eine torische Artisan/Verisyse pIOL implantiert. Dafür ist eine präoperative Markierung der Hornhaut zur korrekten intraoperativen Positionierung der pIOL erfolgt. Die faltbare Artiflex/Veriflex-Variante wurde bei Patienten ohne relevanten Zylinder zur Vermeidung einer Astigmatismusinduktion verwendet.

### 3.2.6 Hornhaut- und Vorderkammeranalyse bei Gruppe I

Die Hornhautvermessungen erfolgten durch die Pentacam HR® (OCULUS®, Wetzlar, Deutschland). Das Gerät rotiert 360° um die Augenvorderfläche und dabei wird das von einem Lichtspalt erzeugte Schnittbild mit zwei Kameras aufgezeichnet und analysiert. Eine Scheimpflug-Darstellung kann ein deutliches Bild von dem Epithel bis

zur Vorderfläche der Linse geben (32). Es wurden Vorderkammerberechnungen wie u.a. Vorderkammertiefe, Krümmungen mit topographischen Darstellungen mittels Brechkraft-Werten, spezielle Vorder- und Rückflächenmessungen wie Höhendaten oder Hornhautdicken erstellt.

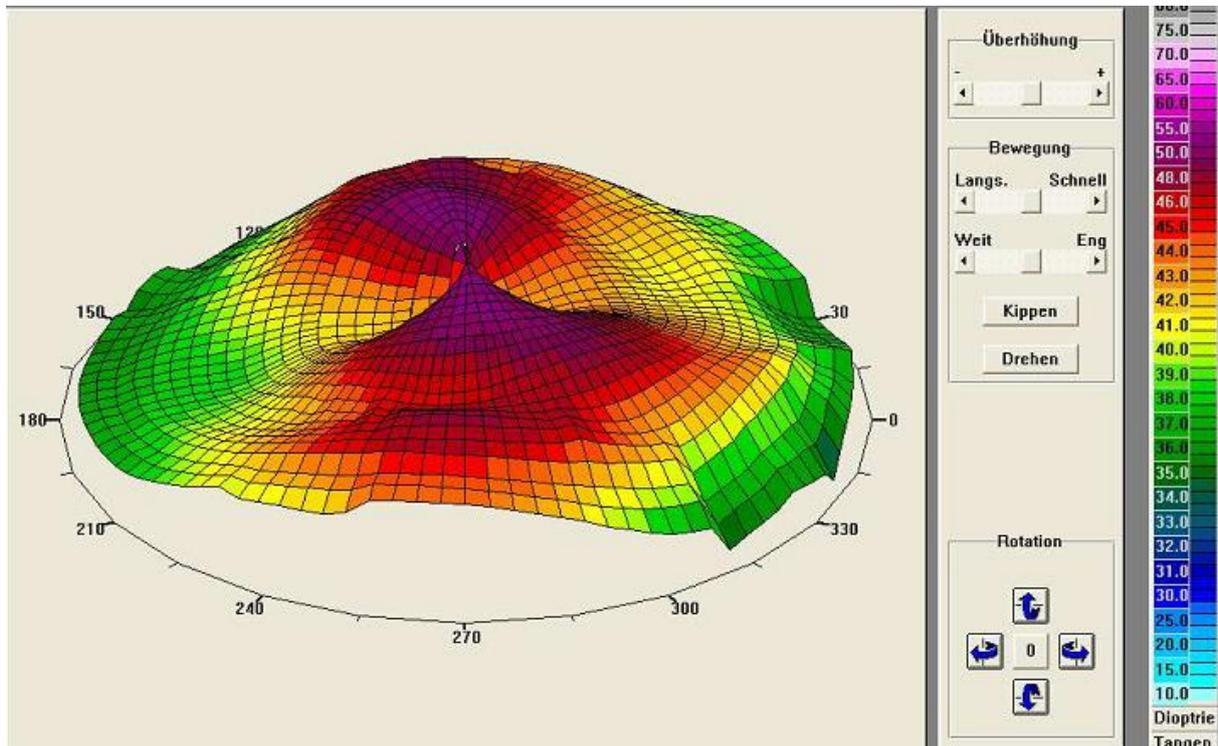


Abbildung 27<sup>31</sup>: 3D Darstellung der Keratometerwerte in dpt mittels Pentacam

Darüber hinaus wurden Indizes und spezielle Farbdarstellungen wie die z. B. für den Keratokonus relevante Belin®-Darstellung angeboten (25).

Die relevanten Messdaten für diese Untersuchung sind die Vorderkammertiefe in mm, der Astigmatismus in Dioptrien (dpt/D), der  $K_{\max}$  -Wert in Dioptrien, die Hornhautdicke/Pachymetrie der dünnsten Stelle in  $\mu\text{m}$  und zur Diagnoseunterstützung die Belin/Ambrósio-Darstellung.

Je stärker die Krümmung durch den Keratokonus, desto stärker die Hornhautbrechkraft. So fließt die maximale Hornhautbrechkraft ( $K_{\max}$ ) in die

<sup>31</sup> Eigene Aufnahme Pentacam HR

Stadieneinteilung der Konusstadien ein und hilft mit der Pachymetrie den Verlauf der Keratokonusprogression zu kontrollieren.

Die Belin/Ambrósio-Darstellung verbindet die Hornhautdicke und Apexlage und die Höhenmessung der Vorder- und Rückfläche und wird als Farbdarstellung dargelegt. Dabei wird eine Vergleichs-Kugelfläche von 8-9 mm Radius dargeboten (standard best fitted sphere), die als optimale Referenz gilt. Daraufhin können Höhenzunahmen optisch zu einer frühen Diagnosestellung beitragen (25).

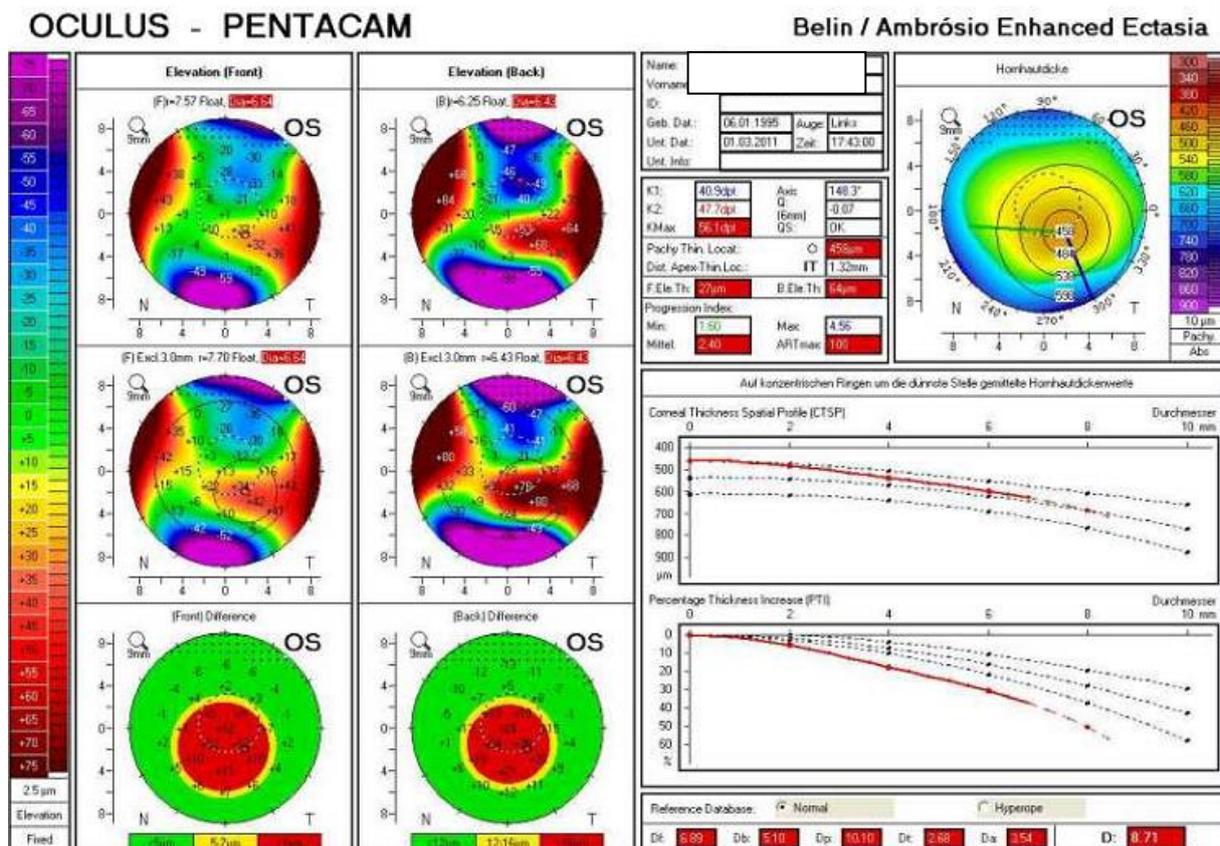


Abbildung 28<sup>32</sup>: Belin/Ambrósio Darstellung mit deutlicher Irregularität in der Front/ Back Analyse

Die Entwicklung des Zylinders, der Gesamtbrechkraft  $K_{\text{max}}$  und die Pachymetrie wurden initial dokumentiert sowie zur Stabilitätsprüfung nach der Crosslinking-Behandlung (nCXL) und final bei der letzten Messung nach pIOL-Implantation. Es wurde der Mittelwert mit Standarddeviation festgehalten.

<sup>32</sup> Eigene Aufnahme aus Pentacam, BELIN®-Darstellung

### 3.2.7 Orthokeratologie-Linse bei Gruppe I

In der Gruppe I sind 13 von 30 Augen vor dem CXL mit einer formstabilen Orthokeratologie-Linse versorgt worden. Diese Kontaktlinse ist durch den Optiker speziell angepasst und dient zur Abflachung der zentralen Hornhaut. Die Patienten wurden aufgefordert, diese Kontaktlinse ca. 7 Tage vor dem Eingriff durchgängig zu tragen. Die Ergebnisse dieser Patienten wurden in dieser Studie gesondert analysiert und mit Augen ohne eine Vorbehandlung mit Ortho-K Linse verglichen. Dabei wurden die  $K_{\max}$ -Werte vor CXL und nach CXL miteinander verglichen.

## 3.3 UV-Riboflavin-CXL

Das zu therapierende Auge wurde 3-4-fach mit Novesine® AT (Oxybuprocainhydrochlorid 4%) in 5-minütigen Abständen behandelt. Nach ausreichender lokaler Anästhesie wurde ein Lidsperrer eingesetzt und erfolgte eine Epithelabtragung der zentralen Kornea mittels eines Hockey-Messers. Nach dem Auflegen eines sterilen und präparierten Schutzringes aus Merocel® zur Begrenzung der zu behandelnden Fläche wurde in einem Abstand von 2 min Riboflavin® (0,1 % gelöst in 20 % Dextran500) für 30 min aufgetragen, zusätzlich wurden Novesine® AT noch ca. 3-mal appliziert.

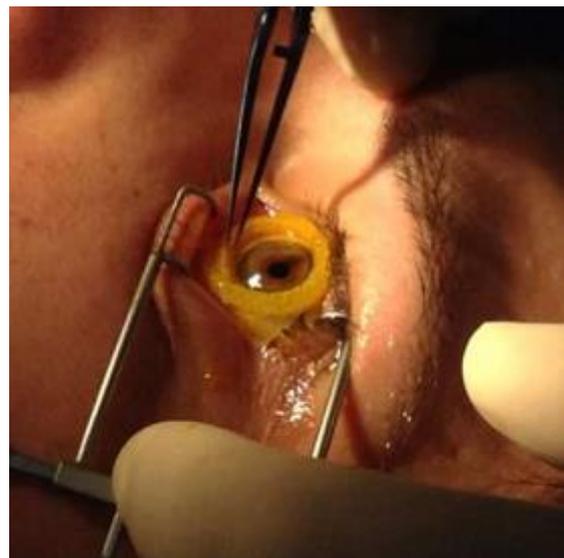


Abbildung 29<sup>33</sup>: Crosslinking-Abrasio und Vorbereitung vor Riboflavin Applikation

<sup>33</sup> Eigene Aufnahme

Nach der Vorbereitung wurde die Bestrahlung mittels des UV-Gerätes UV-x™ (Version 1000, Peschke GmbH, Nürnberg) begonnen. Eine Emission von UV-A Licht mit der Wellenlänge von 365 nm mit 3 mW/cm<sup>2</sup> erfolgte für 30 min. Die Blende betrug 11,5 mm und der Abstand zum Auge 5 cm. Während der Emission fand alle 4 Minuten eine erneute korneale Applikation von 2-3 Tropfen Riboflavin-Lösung statt, wobei wiederholt Novesine® AT zur Anästhesie in 10-minütigen Abständen aufgetragen wurden.



Abbildung 30<sup>34</sup>: Auge kurz vor der VU-Bestrahlung: Merozel-Schutzring zur Eingrenzung der Riboflavin Applikation

Nach Abschluss der Behandlung und nach der Entfernung des Lidsperrers und des Merozel®-Ringes wurde eine Schutzkontaktlinse eingesetzt (Biomedics®, 55 Evolution, Cooper Vision), die für ca. 5-10 Tage verblieb (33).

Postoperativ wurde eine antibiotische und antientzündliche Therapie mittels Ofloxacin AT (Floxal® EDO®, Bausch&Lomb) für 4xd für 1 Woche sowie mit Dexamethason AT (Dexa Sine® SE, Alcon) 4xd für 2 Wochen durchgeführt. Zusätzlich war eine Behandlung mit Tränenersatzmitteln (Hylo-Vision® Gel sine, Omnivision), die ersten 2 Tage alle 30 Minuten, dann 5xd für 8 Wochen fortzuführen. Eine Versorgung mit lokaler Schmerzmedikation mit Novesine® AT (1-5mal täglich) oder systemisch mit Ibuprofen Tabletten 400 mg (bis zu 3-mal täglich) war optional möglich und wurde den Patienten angeboten. Kontrollen erfolgten zunächst am ersten postoperativen Tag und dann in Abständen von drei Tagen bis die Epithelialisierung abgeschlossen war.

---

<sup>34</sup> Eigene Aufnahme

### 3.4 Implantation phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen

Die Implantation der phaken irisfixierten Intraokularlinsen erfolgte sowohl mit den Linsenvarianten Artisan und Artiflex von Ophtec jeweils als torische oder sphärische Variante oder mit den Linsentypen Verisyse und Veriflex von AMO/Johnson&Johnson in ebenfalls jeweils einer torischen oder sphärischen Variation. Die Wahl einer Linsenmarke war allein von der tagesaktuellen Verfügbarkeit abhängig. Gewählt wurde zwischen der formstabilen Variante (Artisan/Verisyse) und der faltbaren Variante (Artiflex/Veriflex) nach folgenden Kriterien:

Die formstabile Variante ist für hohe Myopie- (-3 dpt bis -23,5 dpt) als auch für Hyperopiekorrekturen (+1 dpt bis +12 dpt) erhältlich. Außerdem ist eine Astigmatismuskorrektur mit der torischen Variante von -2 dpt bis -7,5 dpt Zylinderstärke möglich. Die einstückige Linse ist aus Perspex CQ-UV (Polymethylmethacrylate = PMMA) hergestellt. Erhältlich ist die torische Variante mit der astigmatischen Korrektur bei 0° und bei 90°.

Die faltbare Variante ist mit einem Schnitt von 3,2-3,5 mm mit einem deutlich geringeren induzierten Astigmatismus vergesellschaftet und bedarf meist keiner Naht zum Wundverschluss. Sie ist bei einer moderaten Myopie die Linse der Wahl. Sie hat eine flexible Optik aus Polysilikon und zwei formstabile Haptiken aus PMMA. Die faltbare Variante ist zusätzlich als torische IOL erhältlich, um einen größeren Astigmatismus korrigieren zu können.

Ausgewählt wurde die pIOL-Stärke durch den Operateur M.R.T. aufgrund der subjektiven Refraktion und der Keratometriewerte auf Basis der Berechnung des Linsenherstellers.

Vor der Implantation der torischen pIOL-Variante erfolgte am Limbus eine 180°Achsen-Markierung mit einem Filzstift (Accu-line Covidien). Dies fand an der Spaltlampe mit Hilfe eines Okularwinkelmessers statt.

Der Patient wurde mittels einer Peribulbäranästhesie (Naropin® 72 mg/ml und Xylonest® 2% 5 mg/ml) und mit einer Kurzzeitnarkose mit Midazolam 2,5-3 mg und Propofol 25-30 mg für den Eingriff vorbereitet. Eine lokale Applikation von Novesine® AT erfolgte bis zu 3-mal im Abstand von 5 min. Nach einer Sterilisation mit einer Braunol®-Lösung (7,5 % Povidon-Iod, BRAUN) wurde der Patient unter sterilen Bedingungen im Operationssaal abgedeckt. Nach dem Einsetzen einer Lidsperre

erfolgte zunächst eine Parazentese. Die folgenden Operationsschritte unterscheiden sich für den jeweils gewählten Linsentyp.

Die Parazentese bei dem *formstabilen Typ* erfolgte bei 9 und 3 Uhr. Nach einer Pupillenkonstruktion mit Pilocarpin oder Mitochol (Acetylcholin) wurde ein Visokoelastikum (Healon 5/GV) eingeführt. Eine Hauptinzision auf 12 Uhr wurde in Abhängigkeit vom Durchmesser der gewählten formstabilen Linsenoptik mit einer 5,2 mm oder 6,2 mm Lanzette durchgeführt. Das Einbringen der Linse wurde unter Zuhilfenahme von einer Implantationspinzette vollzogen. Nach erneutem Zuführen von Visokoelastikum (Healon 5/GV) in die Vorderkammer zwischen pIOL und Endothel wurde die Linse mit einem Linsenmanipulator über den Hauptschnitt in Position gebracht, horizontal bei 0°, vertikal bei 90° oder in Abhängigkeit der Achsenlage des Zylinders.

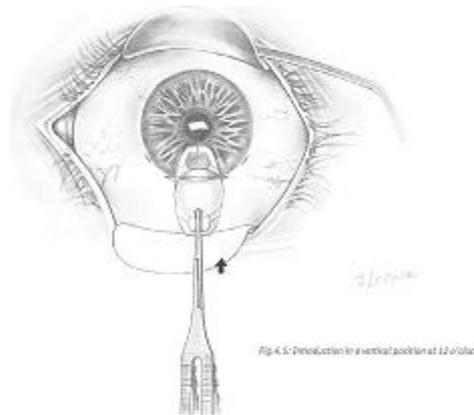


Abbildung 31<sup>35</sup>: IOL-Implantation bei 12 Uhr

Die Linse wurde mittels einer Pinzette an der Optikkante gegriffen und über der Pupille zentriert. Zusätzlich wurden über die Inzisionen die Haptiken mittels angewinkelter Enklavationshaken in den Irisfasern durch das Einführen der Fasern in die Haptiköffnung befestigt. Selbige Fixation erfolgte nach Handwechsel auf der anderen Seite durch die andere Parazentese mit anders angewinkelten Enklavationshaken. Abschließend wurde eine Iridektomie mit einer Schere durchgeführt, das Visokoelastikum unter Kontrolle vollständig entfernt und eine verschließende Kreuznaht mit 10-0 Nylon Fäden gesetzt.

<sup>35</sup> Artisan/Artiflex, Phakic IOL Training Manual, OPHTEC, 2007



Abbildung 32<sup>36</sup>: Positionieren und Enklavieren der eingebrachten pIOL

Bei dem *flexiblen Linsentyp* erfolgte die Parazentese bei 10 und 2 Uhr. Nach einer Pupillenkonstruktion mit Pilocarpin oder Mitochol (Acetylcholin) wurde ein Viskoelastikum (Healon 5/GV) eingeführt. Eine Hauptinzision auf 12 Uhr wurde mit einer 3,2 mm Lanzette durchgeführt. Die Linse wurde zunächst auf einen Implantationsspatel positioniert, an den Haptiken befestigt und eingeführt. Beim Zurückziehen des Spatels, löste sich die Linse automatisch und wurde mit einem Linsenmanipulator über den Hauptschnitt in Position gebracht und über der Pupille zentriert.

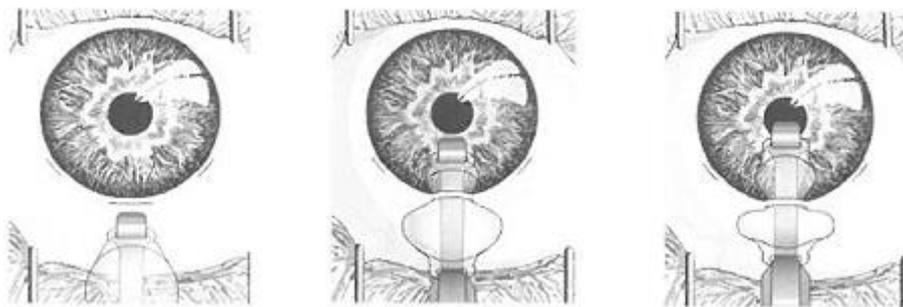


Abbildung 33<sup>37</sup>: Implantation der flexiblen pIOL bei 12Uhr

Die flexible Linse wurde mittels einer Pinzette über dem Hauptschnitt an der formstabilen Haptik gegriffen und die Irisfasern über die Parazentese mittels angewinkelter Enklavationshaken unter die Haptik-Arme in die Haptiköffnung geschoben. Selbige Fixation erfolgte nach Handwechsel an der gegenüberliegenden Haptik. Abschließend wurde eine Iridektomie mittels Schere durchgeführt und das

<sup>36</sup> Artisan/Artiflex, Phakic IOL Training Manual, OPHTEC, 2007

<sup>37</sup> Artisan/Artiflex, Phakic IOL Training Manual, OPHTEC, 2007

Viskoelastikum vollständig entfernt. Auf eine verschließende Naht wurde meistens verzichtet (7) (34).

Postoperativ wurde bei allen Augen nach Entfernung der Lidsperre und Abdeckung ein Tropfen Floxal® AT und IsoptoMax® Augensalbe (Dexamethason/Neomycinsulfat/Polymyxin-B-Sulfat) aufgetragen und ein Okklusionsverband bis zum Folgetag angelegt.

Die postoperative Therapie bestand aus einer lokalen Therapie mittels IsoptoMax® AT 5xd und Augensalbe zur Nacht für 2,5 Wochen; eine Diamox®-Tablette (250 mg Acetazolamid) sollte am Abend des Operationstages von den Patienten eingenommen werden. Folgekontrollen waren für den postoperativen Tag und dann je nach Verlauf wöchentlich angesetzt. Die korneoskleralen Fäden bei Artisan-/Verisyse-pIOL wurden nach ca. 2 Wochen entfernt.

### 3.5 Statistische Analyse

Die statische Auswertung erfolgte mittels der Darstellung der Mittelwerte oder Mediane sowie der Standardabweichungen und wurde mittels Histogramm und Polygon visualisiert.

Der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (35) wurde hierbei für die gepaarten, abhängigen, zweiseitigen Gruppendaten und der Mann-Whitney-U-Test (35) für die gepaarten, unabhängigen, zweiseitigen Gruppendaten zur Analyse verwendet. Dabei ist eine Signifikanz des Ergebnisses und somit die Widerlegung der Nullhypothese bei einem p-Wert von  $< 0.05$  erreicht.

Bei den Tests wurden die Mediane von zwei verbundenen Stichproben miteinander verglichen. Die Formel der Nullhypothese lautet hierbei:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Dies wurde gesondert für den Visus der Gruppe I und der Gruppe II in den jeweiligen zeitlichen Vergleichsphasen durchgeführt.

Ebenfalls wurde die Signifikanz für die Stabilität des sphärischen Äquivalentes, der Zylinderstärke, der Keratometer-Werte ( $K_{\max}$ ) und der Endothelzellzahl überprüft.

Folgend sind die Nullhypothesen aufgeführt:

Tabelle 5<sup>38</sup>: Nullhypothesen tabellarisch

	Getestete Nullhypothese $\mu_0$
1	I CDVA init = I UDVA fin
2	I CDVA init = I CDVA fin
3	I CDVA init = I CDVA nCXL
4a	I SE init = I SE fin
4b	I SE init = I SE nCXL
6a	I EZ init = I EZ fin
6b	EZ all init = EZ all fin
7a	I Zyl init = I Zyl fin
7b	I Zyl init = I Zyl nCXL
8a	I Kmax init = I Kmax fin
8b	I Kmax init = I Kmax nCXL
9a	I Pachy init = I Pachy fin
9b	I Pachy init = I Pachy nCXL
10a	I 12 CDVA init = I 12 UDVA fin
10b	I 12 CDVA init = I 12 CDVA fin
11a	I Kmax ORTH init = I Kmax ORTH fin
11b	I Kmax OHNE init = I Kmax OHNE fin
11c	I Kmax OHNE fin = I Kmax ORTH fin
12a	II CDVA init = II UDVA fin
12b	II CDVA init = II CDVA fin
14	II SE init = II SE fin
15	II EZ init = II EZ fin
16	II 12 CDVA init = II 12 UDVA fin
17	II 12 CDVA init = II 12 CDVA fin
	unabhängige Stichproben
18	I CDVA init = II CDVA init
19	I UDVA fin = II UDVA fin
20	I CDVA fin = II CDVA fin

Für die Datenanalyse und Datenerfassung wurde Microsoft Excel XP und IBM® SPSS Statistic Version 21.0.0.0 64-Bit verwendet.

<sup>38</sup> Eigene Tabelle

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientendaten

In der *Keratokonius-Gruppe I* sind 30 von 32 Augen von 18 Patienten eingeschlossen worden. Das durchschnittliche Alter betrug 30 Jahre (von 16 bis 47 Jahren). Es waren 11 männliche (61,1 %) und 7 weibliche (38,9 %) Patienten in dieser Gruppe vertreten. Der Nachuntersuchungszeitraum nach der Implantation der pIOL lag im Mittel bei 13 Monaten (1 bis 53 Monate). Bei zwei Augen betrug die postoperative Kontrolle weniger als 1 Woche, sodass diese von der Analyse ausgeschlossen wurden, was einer Dropout-Rate/Abbrecherquote von 6,25 % entspricht.

In der zweiten *refraktiven Gruppe II* wurden 41 von 50 Augen von 23 Patienten eingeschlossen. 9 Augen zeigten Komplikationen oder unerwartete Reaktionen und wurden aus der statistischen Analyse genommen. Dies entspricht einer Dropout-Rate/Abbrecherquote von 18 %. Auf diese wird im Folgenden gesondert Stellung bezogen. Das durchschnittliche Alter betrug 38 Jahre (von 19 bis 55 Jahren). Es waren 9 männliche (39,13 %) und 14 weibliche (60,87 %) Patienten vertreten. In der refraktiven Gruppe wurden 19 Augen mit Myopie, 5 mit Myopie und Astigmatismus, 8 mit Hyperopie und 9 mit Hyperopie und Astigmatismus eingeschlossen. Der Nachuntersuchungszeitraum belief sich im Mittel nach pIOL-Implantation auf 50 Monate (8 bis 102 Monate).

Tabelle 6<sup>39</sup>: Basisdaten der Gruppen I und II

	Keratokonius-Gruppe I	refraktive Gruppe II
Patienten	18	27
<i>eingeschlossen</i>	18	23
Augen =N	32	50
<i>eingeschlossen</i>	<b>30</b>	<b>41</b>
Alter <i>im Median</i>	30 (16-47) Jahre	38 (19-55) Jahre
Weiblich	7 (38,9 %)	14 (60,87 %)
Männlich	11 (61,1 %)	9 (39,13 %)
Untersuchungszeitraum	Jan 08 - Sept 13	Dez 03 - Aug 13

<sup>39</sup> Eigene Tabelle

Folgend sind die einzelnen Kontrollzeiträume nach pIOL-Implantation aufgestellt:

Tabelle 7<sup>40</sup>: Kontrollzeiträume nach pIOL-Implantation für Gruppe I und II

	Gruppe I	Gruppe II
Kontrollzeitraum nach pIOL-Impl. <small>Im Mittel</small>	13 Mo (1 Mo - 53 Mo)	50 Mo (8 Mo - 102 Mo)
1-11 Mo	Augen = N 17	Augen = N 1
12-23 Mo	7	8
24-35 Mo	4	8
>36 Mo	2	24

Die letzte Kontrolle in der Gruppe I nach der Stabilisierungstherapie mittels CXL und vor pIOL-Implantation lag zwischen 1 Monat und 35 Monaten (im Median 8 Monate), die letzte Untersuchung der Stabilität nach CXL und pIOL-Implantation erfolgte zwischen 5 und 60 Monaten (im Median nach 25 Monaten).

Tabelle 8<sup>41</sup>: Kontrollzeiträume nach CXL in Gruppe I

	Gruppe I <small>Im Median</small>	Gruppe II
letzte Ko. post CXL prä pIOL	8 Mo (1-35)	
letzte Ko. post CXL in toto	25 Mo (5-60)	

Die Keratokonus-Stadieneinteilung der Augen der Gruppe I zeigte nach der Kategorisierung nach Krumeich (1) 13 Augen mit Stadium 1, sieben Augen mit Stadium 2 und zehn Augen mit Stadium 3:

Tabelle 9<sup>42</sup>: Keratokonus Stadieneinteilung in Gruppe I

Stadium	1	2	3	4
Exzentrische Hornhautversteilung	ja			
induzierte Myopie/Astigmatismus	≤ 5 D	>5 D bis ≤ 8 D	>8 D bis ≤10D	n. messbar
Hornhautradien	≤ 48 D	≤ 53 D	> 53 D	> 55 D
Hornhautnarben	nein	nein	nein	zentral
Hornhautdicke		≥ 400 µm	200-400 µm	< 200 µm
Anzahl der Augen in Gruppe I	13	7	10	0

<sup>40</sup> Eigene Tabelle

<sup>41</sup> Eigene Tabelle

<sup>42</sup> Krumeich Einteilung (1) in eigener Tabelle

In der Gegenüberstellung des Astigmatismus der Gruppe I mit Gruppe II zeigten sich in der Gruppe I 26 Augen mit einer Myopie und Astigmatismus und vier mit gemischtem Astigmatismus, in der Gruppe II waren es 5 Augen mit myopem Astigmatismus und 9 mit gemischtem Astigmatismus.

Tabelle 10<sup>43</sup>: Verteilung der Refraktionsanomalien

Augen=N	Gruppe I	Gruppe II
Myopie		19 (46,3 %)
+Astigmatismus	26 (86,7 %)	5 (12,2 %)
Hyperopie		8 (19,5 %)
+Astigmatismus	4 (13,4 %)	9 (21,9 %)

Tabellarisch ist folgend die Verwendung der einzelnen Linsentypen aufgelistet:

Tabelle 11<sup>44</sup>: Verteilung der Linsentypen

Linsentypen und Häufigkeit	Gruppe I		Gruppe II	
	N 30	% diese Gruppe	N 41	% diese Gruppe
Verisyse	2	6,7 %	20	48,8 %
Verisyse torisch	9	30 %	11	26,8 %
Veriflex	1	3,3 %	5	12,2 %
Veriflex torisch	0	0%	1	2,4 %
Atrisan	4	13,3 %	3	7,3 %
Atrisan torisch	12	40 %	0	0%
Artiflex	0	0%	0	0%
Artiflex torisch	2	6,7 %	1	2,4 %

#### 4.1.1 Gesonderter Kontrollzeitraum ab 12 Monaten nach pIOL-Implantation

Es zeigt sich eine Diskrepanz der Kontrollzeiträume in beiden Gruppen, sodass die Visusentwicklung beider Gruppen gesondert in einem Kollektiv mit Kontrolldaten ab 12 Monaten nach pIOL-Implantation herausgearbeitet wurde.

Die refraktive Gruppe II wies 40 Augen auf, die länger als 12 Monate kontrolliert wurden, und in Gruppe I befanden sich 13 Augen.

<sup>43</sup> +<sup>44</sup> Eigene Tabelle

Tabelle 12<sup>45</sup>: Verteilung in den gesonderten Gruppen I und II > 12 Monate

	Gruppe I	Gruppe II
Kontrollzeitraum nach pIOL-Impl. Im Mittel	13 Mo (1 Mo - 53 Mo)	52 Mo (8 Mo - 102 Mo)
12-23 Mo	7	8
24-35 Mo	4	8
>36 Mo	2	24
Gesamt N	13	40

## 4.2 Visusentwicklung

Bei beiden Gruppen lag nur in wenigen Fällen ein unkorrigierter Visus vor pIOL-Implantation und/oder vor CXL (I und II UDVA init), sodass dieser aus der Statistik herausgenommen wurde. Für die Stabilitätsprüfung stand der initial erhobene korrigierte Fernvisus (I und II CDVA init) im Vordergrund. In der Gruppe I zeigte sich ein initialer korrigierter Fernvisus von 0,4 LogMAR im Mittel mit einer Standardabweichung von 0,36 LogMAR vor pIOL-Implantation (0,5 dez SD+/-0,31). Die Gruppe II bot einen initialen korrigierten Visus von 0,11 LogMAR im Mittel mit einer Standardabweichung von 0,14 LogMAR (0,82 dez SD+/-0,21).

Nach der CXL Behandlung wurde ebenfalls selten ein unkorrigierter Fernvisus (I UDVA nCXL) dokumentiert. Eine statistische Auflistung bestand daher für den korrigierten Visus nach CXL (I CDVA nCXL). Dieser zeigte sich mit einem LogMAR Visus von 0,27 und einer Standardabweichung von +/- 0,2 (0,59 dez SD+/-0,22). Die Auswertung der Stabilität nach stattgehabtem CXL erfolgte durch die Auswertung der  $K_{\max}$ -Werte und der Zylinder-Werte in der Pentacam®-Messung.

Der finale Fernvisus bezeichnet die letzte dokumentierte Visuserhebung beider Gruppen nach erfolgter pIOL-Implantation und wurde sowohl unkorrigiert (I und II UDVA fin) als auch korrigiert erhoben (I und II CDVA fin). Unkorrigiert wurde für Gruppe I ein Fernvisus von 0,29 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,29 erhoben (0,62 dez SD+/-0,34). Für Gruppe II zeigte sich ein unkorrigierter Fernvisus von 0,15 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,2 (0,76 dez SD+/-0,24). Dabei fehlten bei einem Auge der Gruppe I die Erhebung eines unkorrigierten Visus (I UDVA fin), bei der Gruppe II bei 8 Augen ein unkorrigierter Visus (II UDVA fin).

<sup>45</sup> Eigene Tabelle

Ein korrigierter finaler Visus war bei 10 Augen in der Gruppe I notwendig und wurde mit dem UDVA I fin in CDVA I fin zusammengefasst. Der beste Fernvisus von 0,22 LogMAR konnte mit einer Standardabweichung von 0,25 erhoben werden (0,69 dez SD+/-0,31). In der Gruppe II war bei 19 von 30 Augen durch eine Korrektur noch eine Visusverbesserung erzielt worden (CDVA II fin) und wurde mit dem unkorrigierten Ergebnis in LogMAR unter CDVA II fin aufgelistet. Es konnte ein bester finaler Fernvisus von 0,06 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,09 erhoben werden (0,89 dez SD+/-0,16).

Die Prüfung auf statistische Signifikanz wurde mittels des Wilcoxon-Signed-Rank-Test vorgenommen.

Diese Ergebnisse sind folgend tabellarisch und graphisch dargestellt:

Tabelle 13<sup>46</sup>: Visusergebnisse beider Gruppen mit p-Wert-Angabe

	Gruppe I		Gruppe II	
	Visus in LogMAR	SD	Visus in LogMAR	SD
CDVA init	0,4	+/-0,36	0,1	+/-0,14
CDVA I nCXL	0,3	+/-0,2		
UDVA fin	0,3	+/-0,29	0,2	+/-0,2
CDVA fin	0,2	+/-0,25	0,1	+/-0,09
$\mu_0$	p-Wert		p-Wert	
CDVA init = UDVA fin	0,046		0,184	
CDVA init = CDVA fin	0,001		0,139	
I CDVA init = I CDVA nCXL	0,038			

<sup>46</sup> Eigene Tabelle

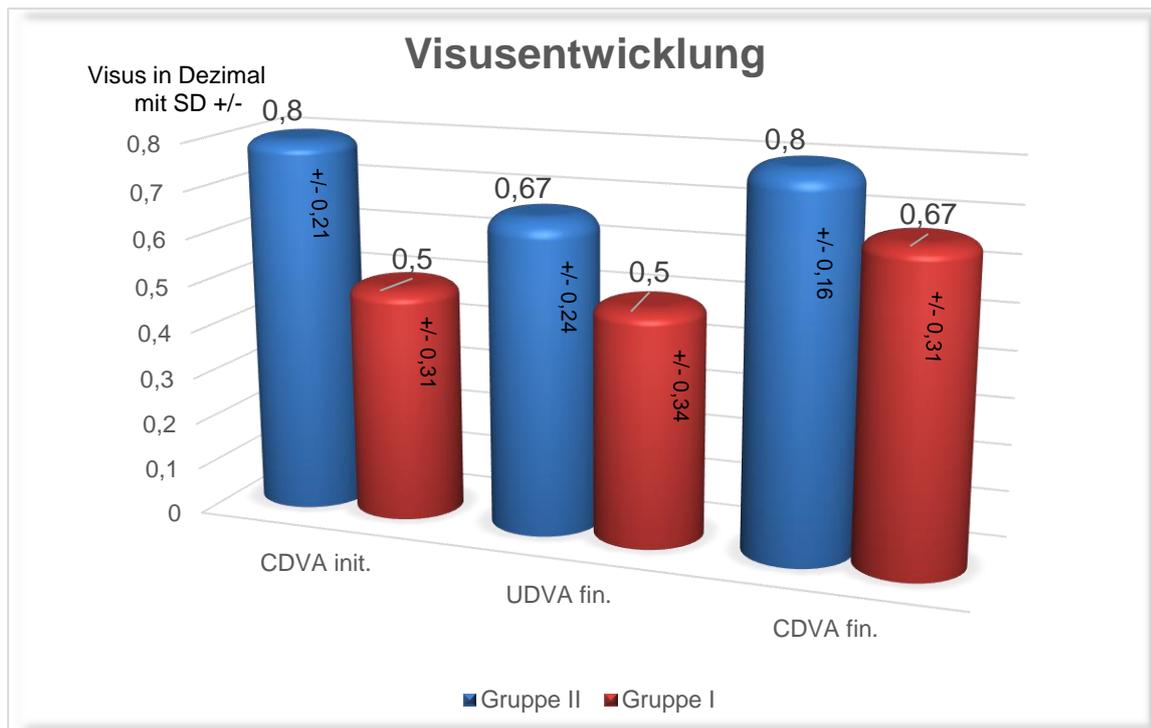


Abbildung 34<sup>47</sup>: Graphische Visusentwicklung Gruppe I+II in Dezimal (Visusstufen)

In der *Keratokonus-Gruppe I* zeigte sich im Vergleich von I CDVA init zu I CDVA nCXL/fin die Nullhypothese entkräftet ( $p < 0,05$ ), welches die Steigerung um eine Visusstufe von 0,4 auf 0,3 LogMAR nach CXL-Behandlung bestärkt.

Im Vergleich der I CDVA init mit der I UDVA fin wurde eine Visusverbesserung aufgezeigt, welche einen gesteigerten Visus zwischen der bestkorrigierten Sehschärfe vor CXL und dem unkorrigierten Visus nach pIOL-Implantation darlegte ( $p < 0,05$ ). Die Signifikanz der Visusveränderung zeigte sich im Vergleich von I CDVA init und I UDVA fin ebenfalls mit einem p-Wert  $< 0,05$ .

In der *refraktiven Gruppe II* zeigte sich bei der Betrachtung der Visusentwicklung beim Vergleich von II CDVA init zu II UDVA fin sowie II CDVA fin keine signifikante Veränderung und kann als Stabilität gewertet werden (p-Wert  $> 0,05$ ) (Abbildung 47).

Die Visusstabilität nach dem vorausgehenden CXL bei der Keratokonus-Gruppe I kann ebenfalls anhand der Snellen-Linien verdeutlicht werden. Dabei wird hier CDVA init und CDVA fin herangezogen. Es zeigte sich ein Zugewinn von 2 Snellen-Linien im Mittel dar (I CDVA init vs. I CDVA fin). Bei 21 Augen zeigte sich eine Verbesserung von 1 bis

<sup>47</sup> Eigene Darstellung

zu 8 Snellen-Linien nach Behandlung, 7 Augen konnten eine Stabilität aufweisen nach CXL und pIOL Implantation. Bei 2 Augen wurden 2 Snellen-Linien verloren.

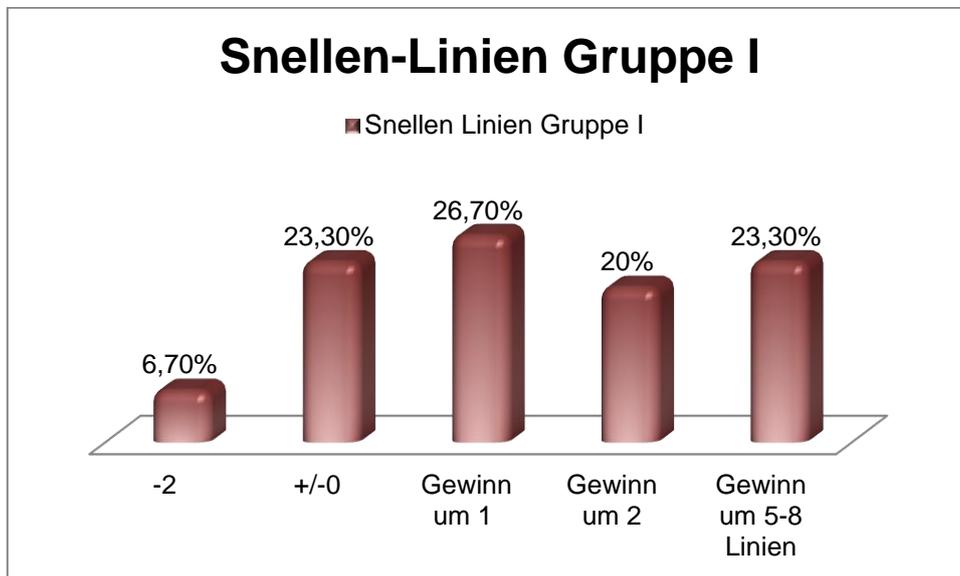


Abbildung 35<sup>48</sup>: Visusentwicklung Gruppe I in Snellen-Linien

In der Gruppe II bot sich eine Stabilisierung des Visus in 17 Augen, 12 Augen konnten einen Zugewinn von einer Snellen-Linie zeigen, 4 Augen waren sogar um 2 bis 6 Linien angestiegen. Im Mittel ist es eine Steigerung um 0,5 Linien. 8 Augen zeigten einen Verlust von einer Linie. Kein Auge verlor 2 oder mehr Snellen-Linien.

<sup>48</sup> Eigene Darstellung

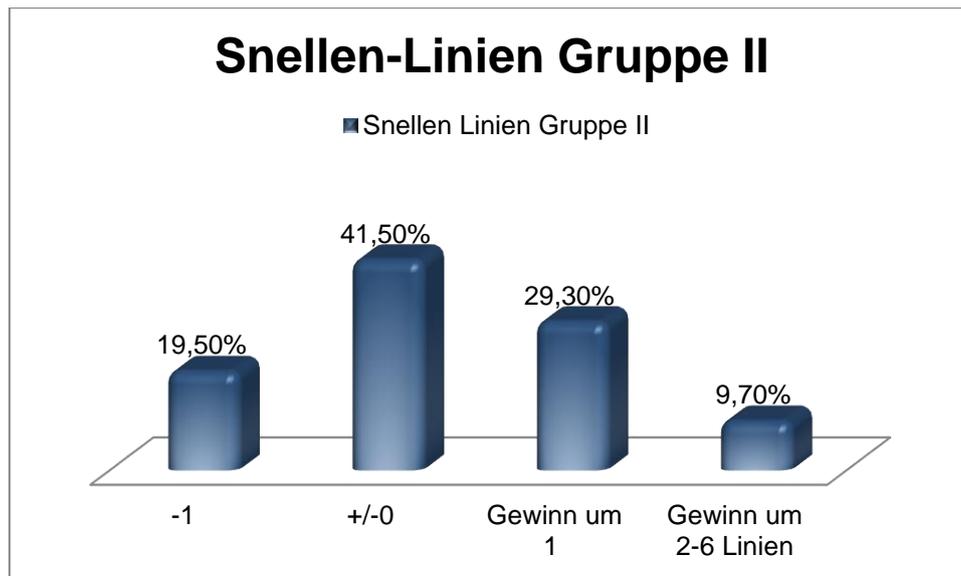


Abbildung 36<sup>49</sup>: Visusentwicklung Gruppe II in Snellen-Linien

Hierbei zeigt sich der Erfolg der Visusstabilität oder die Visussteigerung nach pIOL-Implantation bei Gruppe I bei 93,3 % und bei Gruppe II bei 80,5 %.

66 % der Augen in Gruppe I zeigten einen Visus über 0,5 dez (= 0,3 LogMAR =  $\frac{20}{40}$  feet) und 89 % in Gruppe II.

#### 4.2.1 Visusentwicklung für Kontrollzeitraum ab 12 Monaten nach pIOL-Implantation

In einer gesonderten Darstellung wurden Patienten der Gruppen I und II herausgearbeitet, deren Kontrollzeitraum länger als 12 Monate nach pIOL-Implantation war.

In der *Gruppe I* wurde bei 13 Augen ein Kontrollzeitraum im Mittel von 26 Monaten erfasst (12-53 Monate). Der I CDVA init zeigte einen Visus LogMAR von 0,26 mit einer Standardabweichung von 0,17 (0,59 dez mit SD +/- 0,23). Der I UDVA fin bot mit dem Visus 0,15 LogMAR mit einer SD von 0,24 (0,78 dez mit SD +/- 0,36) eine Besserung um 1 Snellen-Linie. Die Auswertung des korrigierten Visus nach pIOL-Implantation mit vorheriger CXL-Behandlung (I CDVA fin) bei Keratokonus zeigte eine Verbesserung des Visus um 2 Snellen-Linien auf 0,12 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,22 (0,85 dez mit SD +/- 0,33). Eine Signifikanz konnte sowohl bei der

<sup>49</sup> Eigene Darstellung

Gegenüberstellung von I CDVA init zu I UDVA fin als auch von I CDVA init zu I CDVA fin dokumentiert werden (p-Wert < 0,05).

Bei der *refraktiven Gruppe II* konnten 40 Augen einen längeren Untersuchungszeitraum nach pIOL-Implantation als 12 Monate aufweisen, im Mittel waren es 52 Monate (12-102 Monate). Der Visus II CDVA init betrug LogMAR von 0,11 mit einer Standardabweichung von 0,14 (0,82 dez mit SD +/- 0,21). Die II UDVA fin zeigte einen Visus 0,17 LogMAR mit +/- 0,2 (0,73 dez mit SD +/- 0,23). Die Auswertung des II CDVA fin nach pIOL-Implantation ergab einen Wert von 0,07 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,1 (0,87 dez mit SD +/- 0,16). In der Gruppe II zeigte sich eine Stabilität von II CDVA init zu II UDVA fin (p-Wert >0,05) sowie innerhalb II CDVA init und II CDVA fin (p-Wert >0,05).

Tabelle 14<sup>50</sup>: Visusergebnisse beider Gruppen >12 Monate mit p-Wert-Angabe

	Gruppe I N=13	Gruppe II N= 40
	Visus in LogMAR SD	Visus in LogMAR SD
gesonderte Gruppe: Kontrollzeitraum >12 Monate	im Mittel 26 Mo (12-53 Mo)	im Mittel 52 Mo (12-102 Mo)
CDVA init	0,26 +/-0,17	0,11 +/-0,14
UDVA fin	0,15 +/-0,24	0,17 +/-0,2
CDVA fin	0,12 +/-0,22	0,07 +/-0,1
$\mu_0$	p-Wert	p-Wert
12 CDVA init = 12 UDVA fin	0,049	0,134
12 CDVA init = 12 CDVA fin	0,011	0,139

## 4.3 Parameter zur Stabilitätsprüfung

Zur Darstellung der Stabilität der phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen, besonders bei Keratokonus-Patienten nach einer CXL-Behandlung, wurden neben der Visusprüfung weitere Parameter zur Hilfe gezogen.

### 4.3.1 Sphärisches Äquivalent für Gruppe I und II

Im sphärischen Äquivalent (SE) stellte sich eine deutliche Reduktion in beiden Gruppen in der finalen Messung gegenüber der initialen Messung dar.

<sup>50</sup> Eigene Tabelle

Die *Keratokonus-Gruppe I* zeigte zu Beginn ein SE von -6,00 dpt mit einer Standardabweichung von 5,25 dpt mit dokumentiertem SE von +1 dpt bis zu -19,75 dpt.

Nach dem kornealen CXL war das SE bei -5,50 dpt ohne signifikante Veränderung zur initialen Messung (p-Wert >0,05). Die Standardabweichung betrug 5,00 dpt mit einer Spanne von +1 dpt bis zu -18 dpt.

Final konnte ein SE von -0,5 dpt verzeichnet werden mit einer signifikanten Veränderung (p-Wert < 0,05). Die Standardabweichung betrug 1,5 dpt. Die Verteilung des SE in Prozent um +/- 0,5 dpt ist in der folgenden Tabelle aufgeführt. Bei 4 Augen konnten keine vollständigen Werte erhoben werden, daher entfallen sie in dieser Analyse.

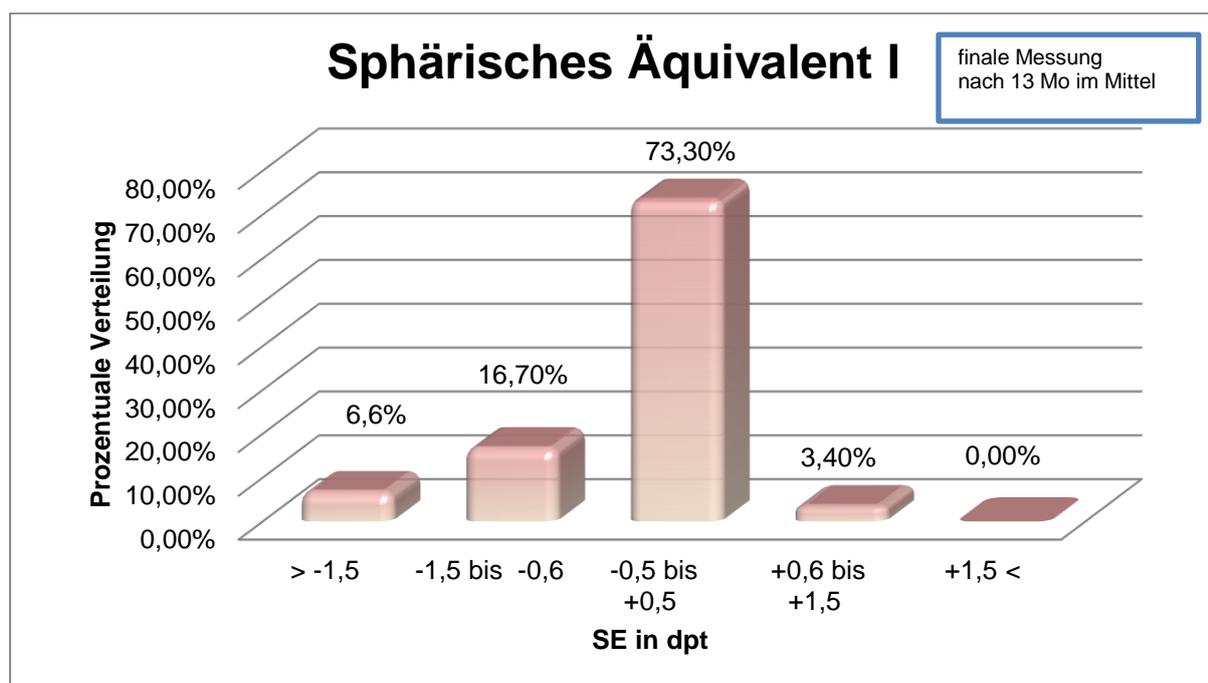


Abbildung 37<sup>51</sup>: SE der Gruppe I

In der *refraktiven Gruppe II* konnte initial ein SE von -4,75 dpt mit einer Standardabweichung von 7,75 dpt dokumentiert werden. Eine Spanne im SE von +6,5 dpt bis zu -20,75 dpt war gegeben. Final ergab sich ein SE von -0,5 dpt mit einer Standardabweichung von 0,75 dpt und war signifikant verbessert (p-Wert < 0,05). Das SE lag in der letzten Kontrolle der 41 Augen zwischen 0,75 dpt und -3,5 dpt.

<sup>51</sup> Eigene Darstellung

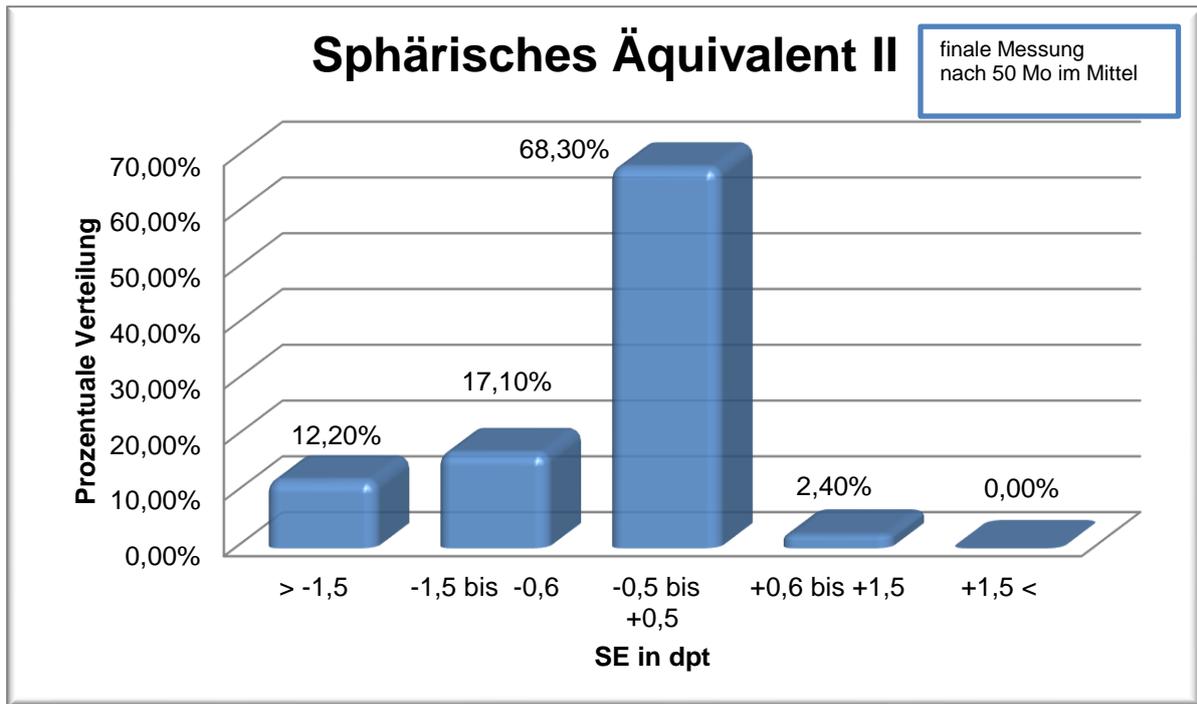
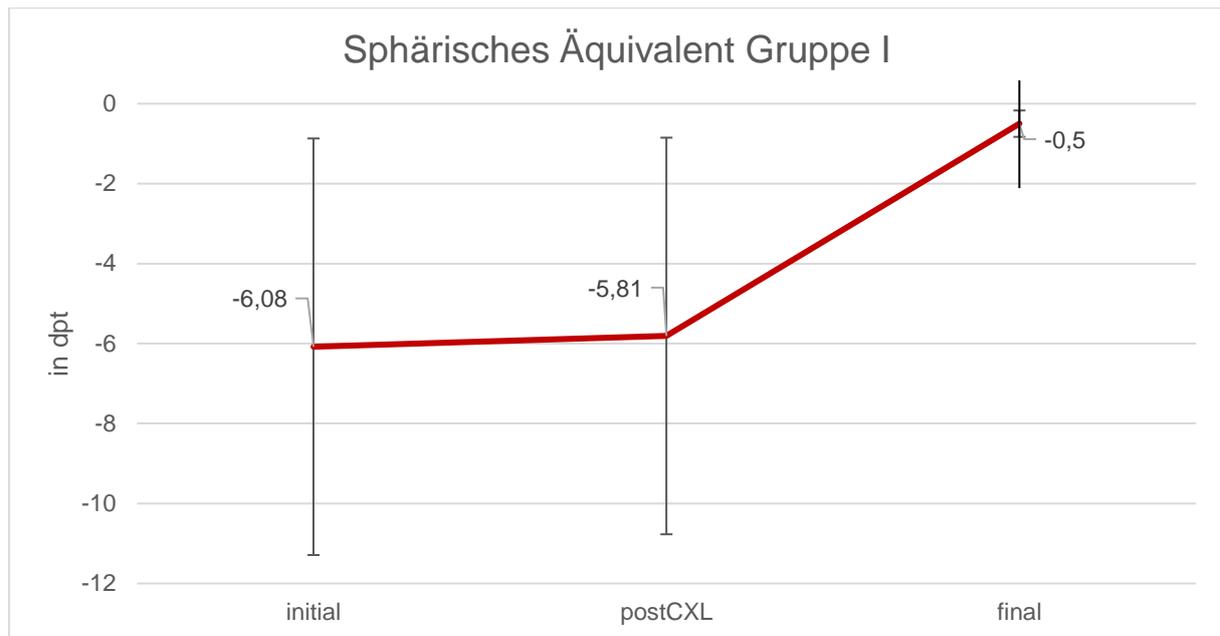
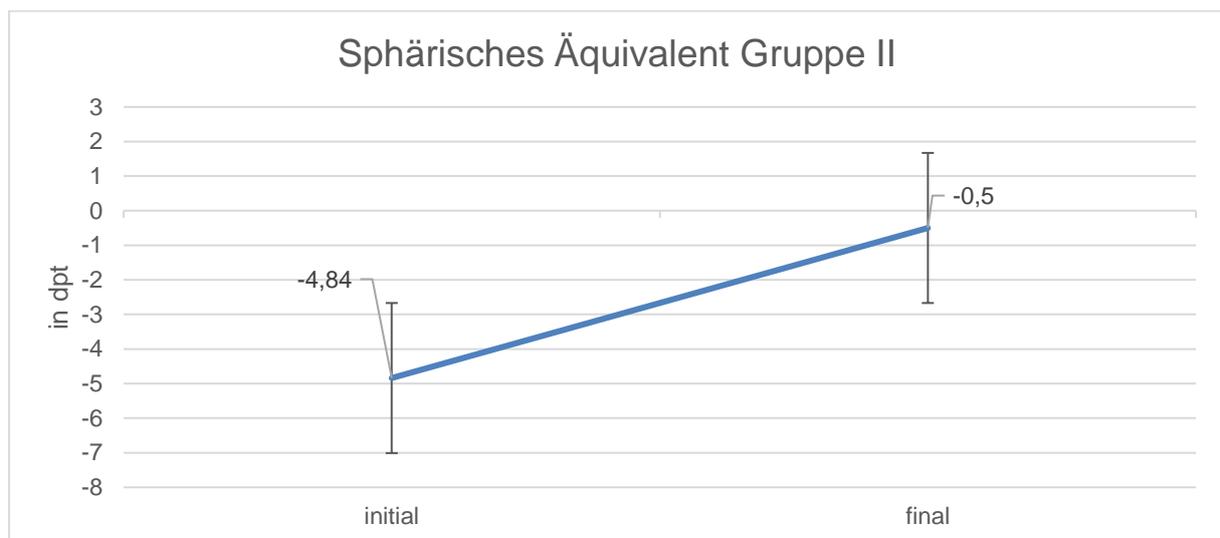


Abbildung 38<sup>52</sup>: SE der Gruppe II

Tabelle 15<sup>53</sup>: Entwicklung des Sphärischen Äquivalents mit p-Wert

	Gruppe I N=26			Gruppe II N=41		
	dpt	SD	Range	dpt	SD	Range
SE initial	-6,08	+/-5,21	(1 bis -19,75)	-4,84	+/-7,8	(6,5 bis -20,75)
nach CXL	-5,81	+/-4,96	(1 bis -18)			
final	-0,50	+/-1,53	(1,5 bis -6,25)	-0,5	+/-0,93	(0,75 bis -3,5)
$\mu_0$	p-Wert			p-Wert		
SE init = SE fin	0,00			0,00		
SE init = SE nCXL	0,676					

<sup>52</sup> +<sup>53</sup> Eigene Darstellung

Abbildung 39<sup>54</sup>: SE I-Entwicklung in graphischer DarstellungAbbildung 40<sup>55</sup>: SE II-Entwicklung in graphischer Darstellung<sup>54</sup> Eigene Graphik<sup>55</sup> Eigene Graphik

### 4.3.2 Astigmatismus in Gruppe I

Der irreguläre Astigmatismus (Zylinder) in der *Keratokonus-Gruppe I* wurde mittels Pentacam® initial, nach CXL und final bei der letzten Kontrolle aufgeführt.

Zu Beginn zeigte sich ein kornealer Zylinder im Mittel von -3,6 dpt mit einer Standardabweichung von 3,0 dpt. In der Messung nach CXL bot sich ein Zylinder von -3,84 dpt mit einer Standardabweichung von 2,33 dpt. Final nach pIOL-Implantation konnte ein Zylinder von -3,48 dpt mit einer Standardabweichung von 2,03 dpt dokumentiert werden. Die Auswertung beinhaltete 29 Augen. Damit kann eine Stabilität des Zylinders über eine Spanne von im Mittel 13 Monaten (1-53 Mo) aufgezeigt werden. Zwischen der initialen Messung, der Messung nach CXL und der Messung nach pIOL- Implantation zeigte sich keine signifikante Veränderung (p-Wert > 0,05).

Tabelle 16<sup>56</sup>: Entwicklung des Astigmatismus in Gruppe I mit p-Wert

Astigmatismus		N=29
	dpt	SD
initial	-3,60	+/- 3,00
nachCXL	-3,84	+/- 2,33
final	-3,48	+/- 2,03
$\mu_0$		p-Wert
Zyl init = Zyl fin		0,393
Zyl init = Zyl nCXL		0,767

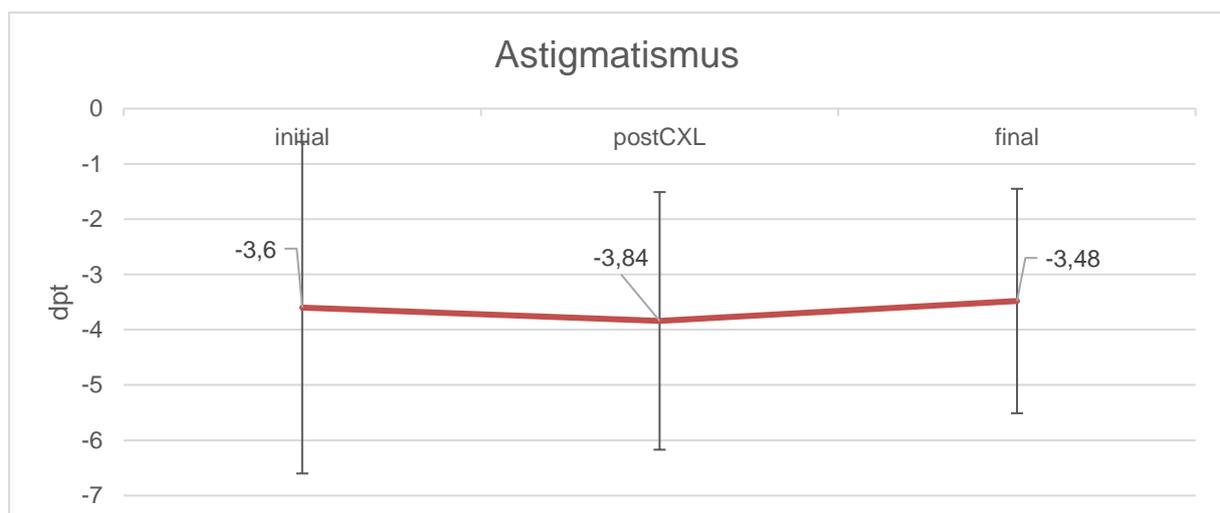


Abbildung 41<sup>57</sup>: Astigmatismus-Entwicklung Gruppe I in graphischer Darstellung

<sup>56</sup> Eigene Tabelle

<sup>57</sup> Eigene Graphik

### 4.3.3 Keratometrischer Vergleich für Gruppe I

Die maximale Brechkraft am steilsten Punkt der Hornhaut bei den Keratokonus-Patienten ist von großem Interesse und wurde mittels Pentacam® gemessen. Der mittlere Kontrollzeitraum der letzten erhobenen Daten mit der Pentacam® nach CXL betrug 25 Monate (5 bis 60 Monaten).

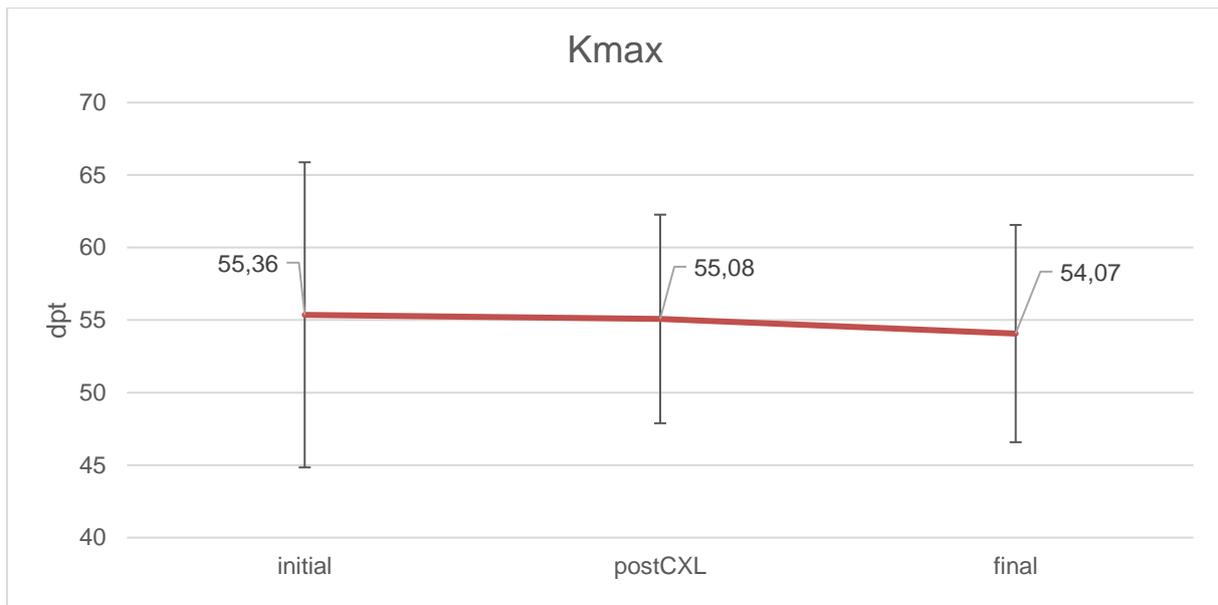
Es wurde bei 29 Augen initial im Mittel ein  $K_{\max}$ -Wert der Hornhaut von 55,4 dpt mit einer Standardabweichung von 10,5 dpt festgehalten. Nach dem CXL wurde der  $K_{\max}$ -Wert mit 55,08 dpt dokumentiert mit SD  $\pm 7,2$  dpt und zeigte keine signifikante Änderung zum initialen  $K_{\max}$ -Wert (p-Wert  $> 0,05$ ).

In der finalen Evaluation betrug der  $K_{\max}$ -Wert 54,1 dpt mit einer Standardabweichung von 7,5 dpt und im Vergleich war hier ebenfalls keine signifikante Änderung zum initialen  $K_{\max}$ -Wert zu verzeichnen (p-Wert  $> 0,05$ ). Eine Stabilität konnte aufgezeigt werden.

Tabelle 17<sup>58</sup>: Entwicklung des  $K_{\max}$  in Gruppe I mit p-Wert

$K_{\max}$	N=29	dpt	SD
initial		55,36	$\pm 10,52$
n CXL		55,08	$\pm 7,19$
final		54,07	$\pm 7,49$
$\mu_0$		p-Wert	
$K_{\max}$ init = $K_{\max}$ fin		0,097	
$K_{\max}$ init = $K_{\max}$ nCXL		0,790	

<sup>58</sup> Eigene Tabelle

Abbildung 42<sup>59</sup>: Kmax-Entwicklung in graphischer Darstellung

#### 4.3.3.1 Ortho-K-Linse vor CXL

Zusätzlich ist evaluiert worden, ob durch das Tragen der Ortho-K-Linse vor der CXL-Behandlung bei Keratokonus-Patienten eine Veränderung der Hornhautwerte, in diesem Fall der  $K_{\max}$ -Werte, nachzuweisen ist.

Es wurden zwei Kollektive der eingeschlossenen 29 Patienten der Gruppe I gegenübergestellt. In der ersten Gruppe mit Ortho-K-Linsen-Versorgung befanden sich 13 Augen, in der zweiten Gruppe ohne vorheriges Kontaktlinsentragen 16 Augen.

In der ersten Gruppe betrug der  $K_{\max}$ -Wert vor Behandlung mit dem CXL 56,82 dpt im Mittel mit einer Standardabweichung von 12 dpt, in der letzten Kontrolle zeigte sich ein  $K_{\max}$ -Wert von 55,05 dpt mit einer Standardabweichung von 7,9 dpt. Keine signifikante Änderung der  $K_{\max}$ -Werte wurde beschrieben ( $p$ -Wert > 0,05).

Tabelle 18<sup>60</sup>: Kmax in Gruppe I mit Ortho K Linse mit p-Wert

$K_{\max}$ Ortho K Linse	N=13	dpt	SD
Kmax initial		56,82	+/-12
Kmax final		55,05	+/- 7,9
$\mu_0$   Kmax ORTH init =   Kmax ORTH fin		p-Wert	0,279

In der zweiten Gruppe ohne Kontaktlinse konnte der  $K_{\max}$ -Wert initial von 54 dpt im Mittel mit einer Standardabweichung von 9 dpt dokumentieren, in der letzten Kontrolle

<sup>59</sup> Eigene Graphik

<sup>60</sup> Eigene Tabelle

bot sich ein  $K_{\max}$ -Wert von 53,2 dpt mit einer Standardabweichung von 7,23 dpt. Ebenfalls in dieser Gruppe war keine signifikante Änderung der  $K_{\max}$ -Werte aufgezeigt ( $p$ -Wert > 0,05).

Tabelle 19<sup>61</sup>:  $K_{\max}$  in Gruppe I ohne Ortho K Linse mit  $p$ -Wert

<i>Kmax OHNE Ortho K Linse</i>	N=16	dpt	SD
Kmax initial		54	+/- 9
Kmax final		53,2	+/- 7,23
$\mu_0$   Kmax OHNE init =   Kmax OHNE fin		p-Wert	0,187

#### 4.3.4 Pachymetrische Auswertung für Gruppe I

Eine weitere Variable zur Beurteilung des Keratokonus ist die Hornhautdickenanalyse. Die initialen Pachymetrie-Werte vor CXL-Behandlung der Keratokonus-Patienten zeigten im Mittel eine Hornhautdicke von 0,450 mm mit einer Standardabweichung von 0,072 mm. Nach erfolgtem CXL bot die letzte Kontrollmessung vor pIOL-Implantation bei 28 Augen eine Hornhautdicke von 0,429 mm mit einer Standardabweichung von 0,063 mm.

Bei der letzten Kontrolle zeigten nach 24 Monaten seit der initialen Messung die evaluierten 29 Augen eine Hornhautdicke von 0,431 mm mit einer Standardabweichung von 0,066 mm.

Die Abnahme der Hornhautdicke von 20  $\mu\text{m}$  im Mittel zeigte sich statistisch signifikant ( $p$ -Wert < 0,05).

Tabelle 20<sup>62</sup>: Pachymetrie für Gruppe I mit  $p$ -Wert

Pachymetrie	N=29	mm	SD
initial		0,45	+/- 0,072
nach CXL		0,429	+/- 0,063
final		0,431	+/- 0,066
$\mu_0$		p-Wert	
Pachy init = Pachy fin		0,001	
Pachy init = Pachy nCXL		0,000	

<sup>61</sup> Eigene Tabelle

<sup>62</sup> Eigene Tabelle

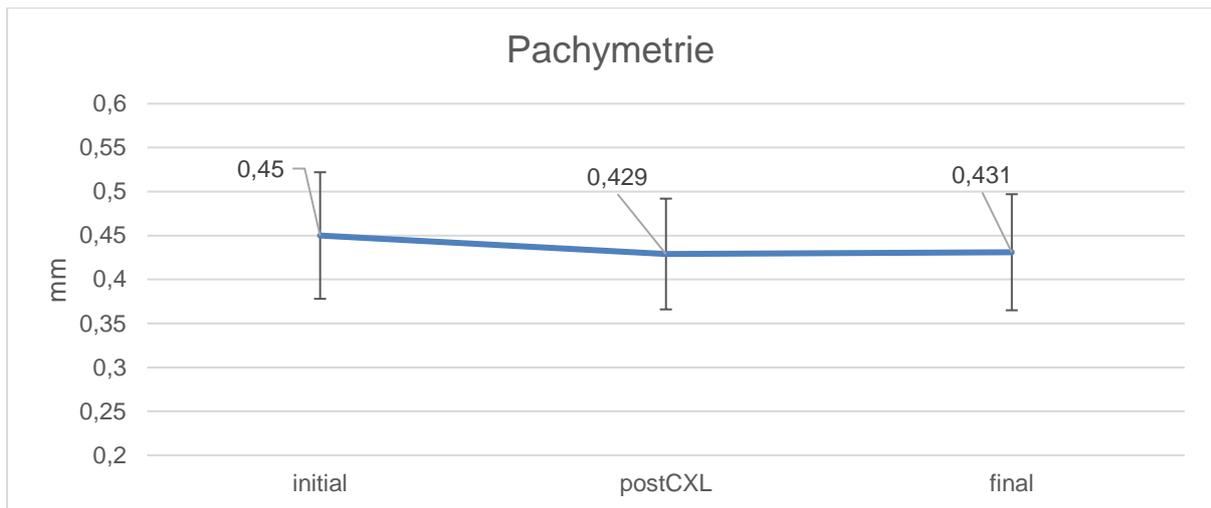


Abbildung 43<sup>63</sup>: Pachymetrische Datenentwicklung in graphischer Darstellung

#### 4.4 Endothelzellzahl

Die Dokumentation der Endothelzellen lag in der Gruppe I bei 10 Augen (30%) vollständig vor, bei der Gruppe II waren es 35 von 41 Augen (85 %). In der Gruppe I bestand ein Kontrollzeitraum von 17 Monaten im Mittel (von 1 bis 35 Monate), in der Gruppe II wurden im Mittel Kontrollzeiträume von 4 Jahren erhoben (von 12 bis 108 Monate).

In der *Gruppe I* war vor der pIOL-Implantation die Zellzahl bei 2373 Zellen/mm<sup>2</sup> im Mittel mit einer Standardabweichung von 150 Zellen/mm<sup>2</sup>, final ergab sich eine Zellzahl von 2324 Zellen/mm<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von 108 Zellen/mm<sup>2</sup>.

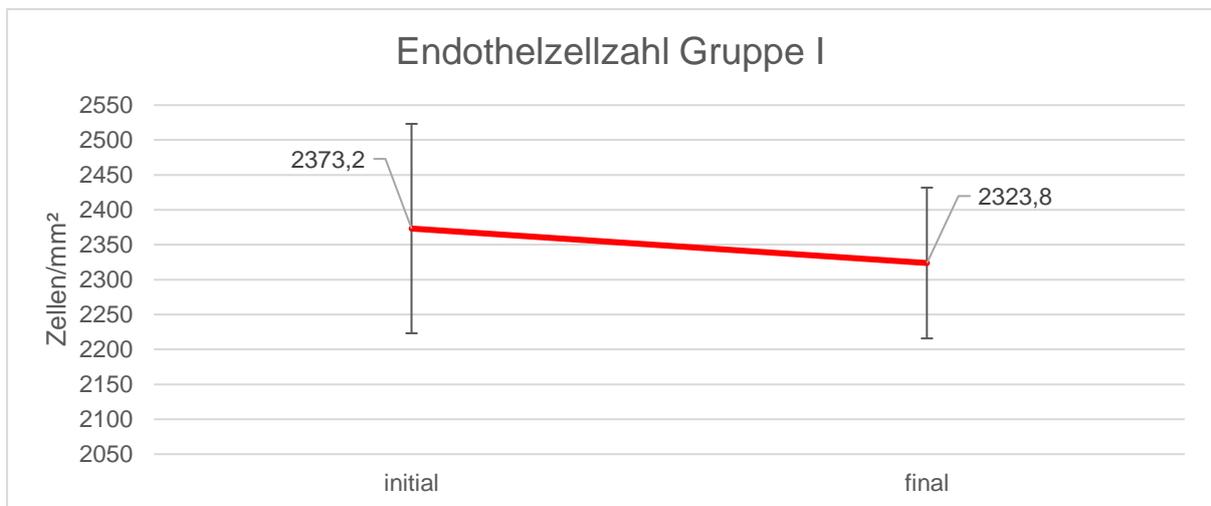
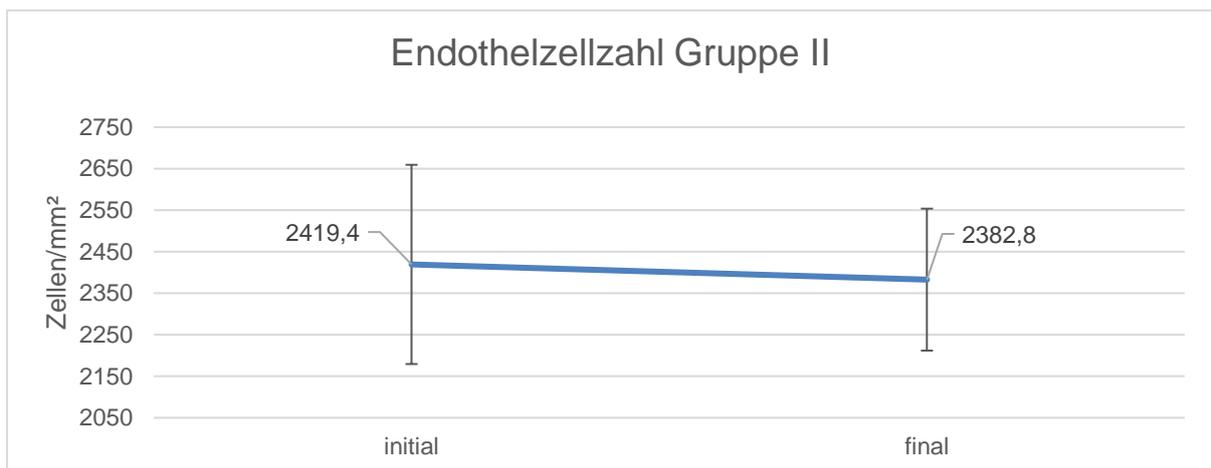
Die *Gruppe II* zeigte initial eine Zellzahl von 2419 Zellen/mm<sup>2</sup> im Mittel mit einer Standardabweichung von 240 Zellen/mm<sup>2</sup>, in der letzten Kontrolle war es eine Zellzahl von 2383 Zellen/mm<sup>2</sup> im Mittel mit einer Standardabweichung von 171 Zellen/mm<sup>2</sup>. Prozentual zeigte sich eine Verminderung von 2,1 % für Gruppe I und 1,5 % bei Gruppe II.

Eine signifikante Änderung lag in beiden Gruppen nicht vor (p-Wert > 0,05).

<sup>63</sup> Eigene Graphik

Tabelle 21<sup>64</sup>: Endothelzellen für Gruppe I und II mit p-Wert

	Gruppe I		Gruppe II	
	Zellen/mm <sup>2</sup>	SD	Zellen/mm <sup>2</sup>	SD
<b>Endothelzellen</b>	N=10		N=35	
initial	2373,2	+/- 150	2419,4	+/- 240
final	2323,8	+/- 108	2382,8	+/- 171
EZ Ko seit Impl. <i>median</i>	17 Monate (1-35 Monate)		4 Jahre (1-9 Jahre)	
<b>p-Wert</b>				
EZ init = EZ fin	0,241		0,321	

Abbildung 44<sup>65</sup>: Endothelzellzahl der Gruppe I in graphischer DarstellungAbbildung 45<sup>66</sup>: Endothelzellzahl der Gruppe II in graphischer Darstellung<sup>64</sup> Eigene Tabelle<sup>65</sup> Eigene Graphik<sup>66</sup> Eigene Graphik

## 4.5 Vorderkammertiefe

In der Gruppe I zeigte sich eine Vorderkammertiefe von 3,37 mm mit einer Standardabweichung von 0,3 mm bei der ersten Pentacam®-Messung, in der Gruppe II waren es 2,94 mm mit einer Standardabweichung von 0,4 mm. Bei 5 Augen der Gruppe II lag keine dokumentierte Vorderkammertiefe vor. Diese mussten der Analyse entzogen werden.

Tabelle 22<sup>67</sup>: Vorderkammertiefe im Mittel

	Gruppe I	SD	Gruppe II	SD
<b>Vorderkammertiefe</b> (initial)	3,37 mm	+/- 0,3	2,94 mm	+/- 0,4 -5 Augen

## 4.6 Vergleich der Ergebnisse von Gruppe I und Gruppe II

Die Visusentwicklung beider Gruppen zeigt einen stabilen Verlauf und eine vergleichbare Entwicklung.

Der CDVA initial in Gruppe I beträgt LogMAR von 0,4 mit einer Standardabweichung von 0,36 (0,5 dez mit SD +/- 0,31), der CDVA initial der Gruppe II 0,1 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,14 (0,82 dez mit SD +/- 0,21). Der geminderte Visus in Gruppe I ist durch die erschwerte Korrektur der Hornhautbeschaffenheit bei Keratokonus zu erklären. Nach erfolgter Therapie beider Gruppen zeigt sich der UDVA final in Gruppe I mit 0,3 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,29 (0,62 dez mit SD +/- 0,34), der UDVA final der Gruppe II ist 0,2 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,2 (0,76 dez mit SD +/- 0,24). Der finale korrigierte Visus (CDVA fin.) in Gruppe I beträgt 0,2 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,25 (0,69 dez mit SD +/- 0,31) und in Gruppe II 0,1 LogMAR mit einer Standardabweichung von 0,09 (0,89 dez mit SD +/- 0,16).

Vergleicht man CDVA init beider Gruppen ergibt sich ein p-Wert von 0,00, bei UDVA final p-Wert 0,065 und bei CDVA fin einen p-Wert von 0,002.

<sup>67</sup> Eigene Tabelle

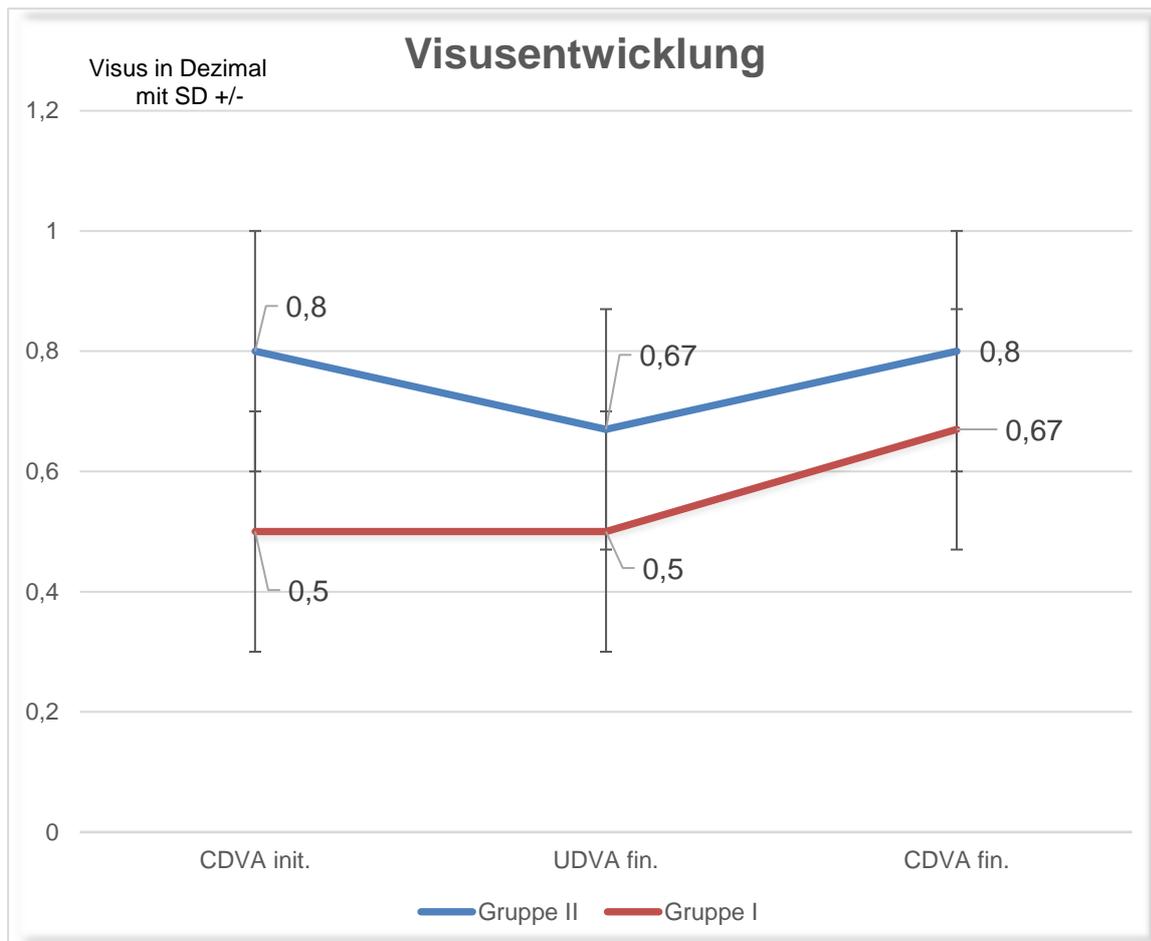


Abbildung 46<sup>68</sup>: Visusentwicklung beider Gruppen in der Gegenüberstellung in graphischer Darstellung

## 4.7 Komplikationen

In den 30 eingeschlossenen Augen der *Keratokonus-Gruppe I* fand bei einem Auge ein pIOL-Tausch und eine Repositionierung an einem Auge statt.

Der pIOL-Tausch erfolgte 7 Monate nach erfolgreicher Primärimplantation bei nicht zufrieden stellendem Visus von 0.3 dez ohne Korrektur. Initial bot der Patient eine Myopie mit SE von -11,5 dpt und einen Astigmatismus von -5 dpt und entwickelte folgend nach pIOL-Implantation eine hyperopen Shift.

Die Repositionierung fand 4 Monate nach initialer pIOL-Implantation statt bei subjektiven Blendungsphänomenen in Dunkelheit und bei Gegenlicht. Es zeigte sich bei vertikaler pIOL-Implantation bei schwachem Licht eine Pupillenerweiterung, die

<sup>68</sup> Eigene Grafik

nasal den Linsenrand überschritt. Nach Repositionierung zeigten sich keine weiteren subjektiven Beschwerden.

Bei den 50 Augen der *refraktiven Gruppe II* zeigte ein Patient nach 4 Jahren an einem Auge eine Visusverschlechterung. Eine empfohlene jährliche Verlaufskontrolle ist seitens des Patienten nicht wahrgenommen worden. Bei der Wiedervorstellung zeigte sich eine Abnahme der Endothelzellen auf 1818 Zellen/mm<sup>2</sup>, sowie eine verstärkte Irisvaskularisation mit mittelweiter Pupille. Es erfolgte eine Explantation. Ein Verdacht auf einseitige Heterochromiezyklitis ist gestellt worden.

Bei einem Patienten entwickelte sich bei initial starker Myopie von -13 dpt ein visusrelevantes myopes Makulaödem, der postoperative Visus von 1,0 dez fiel auf 0,16 dez ab.

Ein Patient zeigte beidseits, am ersten Auge bereits nach 9 Monaten, eine visusrelevante Katarakt. Es erfolgte eine Katarakt-OP mit pIOL -Explantation.

Bei einer 21-jährigen Patientin zeigte sich bei der Primärimplantation der pIOL eine Bulbuslänge von 26,94 mm an einem Auge und am zweiten Auge von 28,53 mm. Nach einem Jahr zeigte sich die Bulbuslänge am rechten Auge mit 27,53 mm und am linken Auge mit 28,82 mm. 3 Jahre postoperativ zeigte sich beim ersten Auge eine Bulbuslänge von 28,43 und am anderen Auge 29,32 mm. Auf den Wunsch der Patientin ist bei progredientem Bulbuswachstum und somit ungenügender refraktiver Korrektur ein erneuter Linsentausch erfolgt.

Bei einem Patienten wurde an beiden Augen eine Explantation der pIOL durchgeführt. Der Patient beschrieb subjektiv Augenschmerzen und Unwohlsein. Nach ausgiebiger Untersuchung, optometrisch als auch interdisziplinär, konnte die Ursache nicht geklärt werden. Da subjektiv die Symptome mit der pIOL-Implantation verbunden wurden, erfolgte eine Explantation auf Patientenwunsch bei subjektiver Unverträglichkeit.

Ein Patient zeigte einige Tage nach Implantation eine lichtstarre Pupille mit dem Verdacht eines Urrets-Zavalía-Syndroms. Das 1963 nach perforierender Keratoplastik erstmalig dokumentierte Urrets-Zavalía-Syndrom beschreibt eine weite lichtstarre Pupille, die von einem intraokularen Druckanstieg begleitet wird (36). Eine Druckerhöhung wurde in den postoperativen Kontrollen jedoch nicht dokumentiert. Eine Explantation fand nach zwei Wochen statt. Eine Irisrekonstruktion bei verbleibender Pupillenstarre ist nach 5 Monaten mit gutem Ergebnis erfolgt.

---

Bei den eingeschlossenen 41 Patienten der refraktiven Gruppe II zeigte sich eine Haptikluxation an einem Auge und eine unzureichende Korrektur mit folgender LASIK-Therapie bei einem Auge.

Insgesamt konnte in beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum keine visuseinschränkende pigmentierte Präzipitate bzw. Makrophagen auf der pIOL aufgezeigt werden.

## 4.8 Patientenkollektiv

Folgend ist das Patientenkollektiv aufgelistet:

Gruppe!	Visus		SE		Kmax		Pachymetrie		Endothelzellen		Zylinder Penta		Refraktion		
	dezimal	Postoperativ	dpt	CDVA prä vs. postoperativ	dpt	CDVA post in Linien	mm	post CXL	Zelle/cm <sup>2</sup>	dpt	sph ast x Achse	Präoperativ	Postoperativ		
1	35	0,4	0,63	2	-5,75	plan	59,7	0,416	0,424	2284	2446	6,7	5	0,00 -5,75x 30	plan
2	53	1	1,2	1	-5,25	plan	46,6	0,508	0,54	2242		2,6	1,5	-3,75 -2,50x 40	plan
3	53	0,8	1,2	2	-5,25	plan	46,6	0,532	0,547	2549		2,1	2	-4,00 -2,75x 140	plan
4	14	0,63	0,4	0	-11,50	-0,25	58,1	0,338	0,34	2238	2190	2	1,4	-9,25 -2,25x 5	0,50 -1,50x 47
5	33	0,63	0,63	0	-14,25	plan	59,9	0,321	0,334	2076	2433	3,4	2,1	-13,50 -2,00x 165	plan
6	1	0,16	0,1	2	-18,00	-6,25	62,6			2139		4,6		-15,00 -6,00x 125	-5,00 -2,25x 155
7	16	0,32	1,25	6	-3,75	plan	50,8	0,439	0,466	2452	2355	2,1	2,4	-1,50 -3,75x 47	plan
8	16	0,4	1,25	5	-8,25	plan	49,5	0,432	0,427	2529	2336	2,2	2	-5,25 -3,25x 143	plan
9	24	0,4	0,63	2	-6,00	plan	55,9	0,425	0,399	2496		5,9	5,4	-3,25 -7,50x 42	plan
10	24	0,63	0,63	0	-5,00	plan	53,8	0,502	0,427	2168		4,2	3,5	-1,25 -6,00x 133	plan
11	15	0,5	0,5	2	-2,25	-1,00	51,1	0,422	0,43	2318		4,1	3,7	1,75 -3,25x 80	-0,25 -1,50x 65
12	19	0,32	0,2	-2		plan	55,9	0,383	0,351	2328		1,6	3,4	-1,50 -3,00x 95	plan
13	22	0,63	0,63	1	-1,75	-0,75	54,5	0,439	0,472	2395	2347	6	5,6	2,00 -7,50x 47	-0,25 -0,75x 48
14	10	0,32	0,32	1	-9,50	-0,75	61,4	0,425	0,425	2374	2266	0,8	1,7	-14,00 -2,50x 20	0,25 -2,00x 2
15	1	0,12	0,32	6	-6,25	0,50	51,9	0,393	0,406	2008		0,8	0,6	7,00 -1,50x 170	-1,75 -1,00x 74
16	1	0,03	0,2	8		plan	93,9	0,375	0,375	2549	2149	9,5	8,2	-4,50 -4,50x 77	plan
17	1	0,63	0,63	0	-3,00	plan	56,1	0,439	0,439	2344		6,8	5,6	-4,25 -4,00x 150	plan
18	1	1	1	0	-1,25	plan	47,4	0,537	0,537	2336		1,6	1,8	-2,25 -2,00x 76	plan
19	19	1	1	0	-1,25	plan	45,5		0,5	2525	2465	1,6	2,2	-2,00 -2,75x 100	plan
20	6	0,1	0,2	6	-19,75	-4,50	61,8	0,336	0,336			2,9	3,7	-12,00	-2,50 -3,75x 154
21	1	1	0,63	-2	-5,00	plan	49,5	0,46	0,46	2456		2,4	2,6	-3,25 -3,25x 42	plan
22	1	0,4	0,5	1	-7,50	plan	55,3	0,426	0,426	2265		3,8	4,7	-4,50 -6,75x 157	plan
23	6	0,4	0,5	1	-0,75	plan	52,5	0,473	0,481	2272			5,3	2,00 -3,00x 83	plan
24	6	0,1	0,4	6		plan	54	0,433	0,411	2406			6,3	2,50 -5,50x 104	plan
25	5	0,6	1	1	1,00	1,50	54	0,448	0,448	2310	2251	3,7	4	3,25 -4,25x 83	2,00 -1,00x 82
26	1	0,8	1	1	-4,00	plan	43,8	0,504	0,504	2285		1,4	1,5	-3,25 -1,00x 4	plan
27	1	0,5	0,63	2	-0,50	-0,75	45,9	0,465	0,473	2373		2,4	3,2	2,25 -3,00x 20	-0,50 -0,50x 167
28	1	0,63	0,4	1	-3,25	-0,75	46,3	0,458	0,467	2376		2,8	2,4	0,25 -4,50x 164	0,00 -1,50x 65
29	1	0,125	0,63	7	-10,00	plan	62,4	0,43	0,433	2231		0,3	0,9	0,50 -5,50x 68	plan
30	1	0,125	0,125	0		plan	77,1	0,26	0,256	2339		14	8,1	1,75 -4,00x 83	plan

Gruppe II Auge	Visus <i>dezimal</i>		SE		Refraktion		Endothelzellen		
	letzte Visuskontrolle <i>Monate</i>	postoperative Präoperativ CDVA	UDVA	CDVA prä vs. post <i>Linien</i>	<i>dpt</i> Präoperativ	<i>sph ast x Achse</i> Präoperativ	Postoperativ	Präoperativ	Postoperativ
1	84	0,50	0,80	2	2	4,25 -4,25 x 4	plan	2350	2052
2	91	0,80	0,50	0	2	4,25 -4,50 x 11	1,75 -2,00 x 81	3050	2466
3	96	0,63	0,80	1	1,5	4,00 -4,75 x 175	plan	2650	2650
4	87	1,00	1,00	0	-12	-11,75 -0,50 x 8	plan	2500	2264
5	87	1,00	0,80	-1	-12	-11,75 -0,25 x 180	-0,75 -0,75 x 82	2250	2083
6	84	0,70	0,70	0	-9	-6,00 -6,00 x 143	plan	2053	
7	85	0,80	0,50	0	1,5	3,00 -5,00 x 175	-0,5 -0,5 x 72	2350	2203
8	85	0,80	0,50	0	2	4,25 -4,50 x 12	-1,00 -0,50 x 167	2300	2203
9	101	0,80	0,40	1	-8	-7,50 -1,00 x 21	-1,25 -0,25 x 75	1750	2029
10	102	1,00	1,00	0	-8,25	-7,50 -1,25 x 7	plan	2200	2070
11	55	0,80	0,80	0	-6,25	-5,50 -1,50 x 175	plan	2136	2480
12	55	0,63	0,80	1	-8,25	-6,25 -4,00 x 170	plan	2292	2292
13	75	1,00	0,80	0	-10,25	-9,25 -2,00 x 26	-3,00 -1,00 x 54	2255	2301
14	73	0,80	0,80	1	-18,5	-18,00 -1,00 x 54	-0,50 -2,25 x 81	2279	2471
15	73	0,50	1,00	3	-20,75	-20,75 0,00 x 0	-2,25 -0,75 x 104	2432	2305
16	64	1,00	1,00	0	5	5,75 -1,25 x 5	0,25 -1,75 x 67		2283
17	63	1,00	1,00	0	5,5	6,25 -1,25 x 5	0,50 -1,50 x 103		2275
18	58	0,80	0,10	1	-11,5	-11,00 -1,00 x 0	-2,75 -0,50 x 130	2166	2422
19	48	0,63	0,80	1	5,5	5,5	plan	2575	2501
20	48	1,00	1,00	0	6	6,25 -0,5 x 155	plan	2543	2556
21	44	0,80	1,00	1	-9,5	-9,00 -1,00 x 18	plan	2250	2445
22	44	0,80	0,63	1	-8	-7,25 -1,5 x 160	-0,75 -1,25 x 145	2309	2230
23	20	0,50	0,40	-1	18,25	-17,00 -2,25 x 70	plan	2325	2226
24	20	0,40	0,50	1	-17,25	-16,25 -2,00 x 5	plan	2350	2327
25	28	0,50	1,00	3	1	2,00 -2,00 x 88	plan	2580	2609
26	28	0,25	1,00	6	-0,75	0,25 -1,75 x 11	plan	2711	2497
27	31	1,00	1,00	0	4,25	4,50 -0,25 x 152	0,25 -0,50 x 125	2486	2386
28	31	1,00	0,80	-1	6,5	6,75 -0,5 x 150	-0,25 -0,50 x 86	2231	2316
29	30	1,00	1,00	0	-6,75	-6,50 -0,50 x 155	plan	2580	2496
30	30	1,00	0,80	-1	-8,75	-8,75	plan	2849	2459
31	22	1,00	0,80	-1	-9,25	-8,00 -2,50 x 177	plan	2667	2583
32	22	1,00	0,70	0	-9,25	-8,00 -2,5 x 15	+0,75 -1,00 x 19	2473	2587
33	25	1,00	0,80	-1	4	5,25 -2,25 x 180	plan	2511	2569
34	25	1,00	0,90	-1	4,75	5,50 -1,5 x 180	plan	2841	2549
35	13	1,00	1,00	0	-7	-6,25 -1,25 x 2	plan	2363	2507
36	13	1,00	1,00	0	-7,25	-6,75 -0,75 x 177	plan	2413	2518
37	52	0,50	0,50	1	-9,25	-8,50 -1,50 x 178	-0,75 -0,75 x 19		2299
38	12	0,80	0,60	1	3,75	4,50 -1,5 x 174	+0,5 -1,5 x 165	2429	2431
39	46	1,00	0,60	-1	4,25	5,25 -1,75 x 175	0,75 -1,5 x 175	2234	2315
40	12	0,80	0,80	0	-12,5	-11,5 -1,75 x 21	-2,00 -0,75 x 30		
41	8	1,00	1,25	1	-9,5	-8,75 -1,25 x 165	plan		

## 5 Diskussion

---

Diese retrospektive Arbeit untersucht die Implantation phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen bei verschiedenen Refraktionsanomalien mit besonderem Fokus auf die Hornhauterkrankung Keratokonus und deren vorausgehende Behandlung mittels kornealem CXL. Dabei sollen die Sicherheit und Effizienz der Therapie dargelegt werden.

### 5.1 Refraktionsanomalien mit irisfixierter pIOL-Implantation

Die Ersten, die mit phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen Typ Artisan® (OPHTEC) eine Myopie korrigierten, waren Camille Budo *et al.* 1991 in einer prospektiven Multicenterstudie. Budo *et al.* haben im Jahr 2000 weitere Daten von 518 myopen Augen (-5D bis -20D) nach einer Artisan®-Linsenimplantation veröffentlicht. In der ersten Langzeituntersuchung von 6 Monaten bis zu 3 Jahren zeigten sich stabile Visusergebnisse, ein UDVA von 0,5 dez und besser wurde in 76,8 % beobachtet (37).

Torische Artisan-/Verisyse-pIOL sind 2000-2001 von H. Burkhard Dick *et al.* in einer prospektiven europäischen Multicenterstudie bei Myopie sowie Hyperopie und Astigmatismus implantiert worden. Es wurden 70 Augen untersucht, bei denen die pIOL unter Berücksichtigung der Refraktion, Keratometrie und Vorderkammertiefe berechnet wurde. Die 70 untersuchten Augen zeigten nach 6 Monaten keinen Visusverlust in CDVA, in 88,6 % zeigte sich ein UDVA von 0,5 dez und besser (38).

Längere Kontrolldaten liegen bei Güell *et al.* vor. Es wurden 2008 Fünf-Jahres-Ergebnisse von 399 Artisan-/Verisyse-Implantationen dargelegt. Untersucht wurden Implantationen bei Myopie, Hyperopie und Astigmatismus, wobei die myope Gruppe in zwei unterschiedliche Optikgrößen (5 mm und 6 mm) unterteilt wurde. In der Gruppe der 5 mm Optik musste bei 60 % der Augen eine refraktive Laserkorrektur erfolgen, bei der Gruppe der 6mm Optik bei 19 %, bei der hyperopen Gruppe bei 41 % und bei der astigmatischen Gruppe bei 5 %. Das sphärische Äquivalent zeigte sich final nach ACRS (additional corneal refractive surgery) bei allen 4 Gruppen unter -0,7dpt. Als Komplikationen boten 3 Augen einen deutlichen Endothelzellverlust mit folgender Explantation, 3 Augen eine notwendige Repositionierung, 3 Augen einen Linsentausch

bei unzureichender Korrektur, ein Auge mit Makulablutung, eine Netzhautablösung und 2 Katarakte (39).

Tahzib *et al.* haben von 1991-2001 Daten von 89 Augen nach phaker Artisan-Linsenimplantation zur Korrektur von moderater bis hoher Myopie gesammelt und publiziert. Es zeigte sich nach 1, 6 und 10 Jahren ein nicht signifikant verändertes sphärisches Äquivalent von  $-0,7 \pm 1,0$  dpt und ein unkorrigierter Visus von 0,5 dez und besser bei 82 %. Ein Verlust der Endothelzellen von 8,86 % ( $\pm 16,01$  %) im Mittel nach 10 Jahren wurde berichtet (40).

Die beschriebenen Studien zeigen eine refraktive Stabilität bei Versorgung mit phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen für Kontrollzeiträume von mehr als 10 Jahren mit geringer Komplikationsrate und guter Effektivität der Visusergebnisse. Die Endothelzellverluste übersteigen moderat den natürlichen jährlichen Verlust von ca. 0,6 % (41).

### 5.1.1 Evaluation der Ergebnisse (Gruppe II)

In der retrospektiven Untersuchung der *refraktiven Gruppe II* konnte postoperativ ein Visus von 0,76 dez erreicht werden, was dem CDVA präoperativ entspricht und als refraktiver Erfolg zu werten ist.

Tabelle 23<sup>69</sup>: Präoperativer und postoperativer Vergleich der Daten in Gruppe II

Gruppe II		SD	Mittelwert	SD	Mittelwert
		präop		postop	
UDVA	dez			$\pm 0,24$	<b>0,76</b>
CDVA	dez	$\pm 0,21$	<b>0,8</b>	$\pm 0,16$	<b>0,89</b>
SE	dpt	$\pm 7,8$	<b>-4,8</b>	$\pm 0,93$	<b>-0,5</b>
EZZ	Zellen/mm <sup>2</sup>		<b>2419</b>		<b>2382</b>

Die Effektivität zeigt sich in der Linienverteilung mit 41,5 % ohne Linienverlust und 39 % mit einem Zugewinn bis zu teilweise mehr als 2 Linien.

Im sphärischen Äquivalent konnte im Mittel von  $-4,8$  dpt auf  $-0,5$  dpt reduziert werden. Das SE von  $-0,5$  dpt ist im Mittel 13 Monate nach IOL Implantation erhoben worden und zeigt ein sehr zufriedenstellendes Refraktionsergebnis. Besonders interessant ist

<sup>69</sup> Eigene Tabelle

die breite Verteilung in dieser Studie von präoperativem + 6,5 dpt SE bis zu -20,75 dpt SE in den 41 Augen.

Die Komplikationen der zweifachen Haptikluxation an einem Auge sind eher gering einzustufen. Ebenfalls unterliegt der postoperativ verbleibende Refraktionsfehler, der mittels LASIK korrigiert wurde, einem „refractiv surprise“.

Die viel diskutierte Problematik der Vorderkammerlinsen stellt der Endothelzellverlust dar. Eine Arbeit von Pop *et al.* von 2004 untersuchte 765 Augen, die mit Artisan-pIOL versorgt wurden. Nach 24 Monaten zeigte sich ein Verlust der Endothelzellzahl von 0,78 % mit einer SD von +/- 17,41 % (42). Saxena *et al.* notierten größere Endothelzellveränderungen in ihrer Patientengruppe mit 318 myopen Augen nach phaker Artisan-IOL-Implantation. Nach 5 Jahren konnte ein Verlust der Zellen bei 8,3 % aufgezeigt werden (43).

Jonker *et al.* fand eine geringe Vorderkammertiefe als Risikofaktor für einen erhöhten Endothelzellverlust. Bei 507 untersuchten Augen betrug dieser nach 10 Jahren bis zu 27 % bei einem zentralen Abstand der pIOL von unter 1,6 mm zum Endothel. Bei einem Abstand von 2,74 mm waren es 13,4 % Endothelzellverlust (44).

Da im Allgemeinen die publizierten Endothelzellverluste bei pIOL etwas über dem natürlichen Verlust von 0,6 % im Jahr (12) liegen, werden eine präoperative Endothelzellzahl von mindestens 2000 Endothelzellen/mm<sup>2</sup> sowie regelmäßige Kontrollen der Endothelzellen empfohlen. Eine Vorderkammertiefe sollte >2,7mm liegen, was in dieser Arbeit auch beachtet und durchgeführt wurde.

In der refraktiven Gruppe II dieser Arbeit zeigte sich ein Endothelzellverlust von 1,5 % nach einer Kontrolldauer von 4 Jahren. Das entspricht dem natürlichen Verlust von 0, % pro Jahr. Somit liegt der ermittelte Wert im Bereich der bisher publizierten Zahlen von ca. 1 % pro Jahr inklusive des natürlichen Verlustes.

Durch die Platzierung der Linse vor der Pupille können Halo-Phänomene und Streulichter auftreten. Um dem entgegenzuwirken, ist es wichtig, die Pupillenweite vor Implantation in Dämmerung korrekt zu vermessen. Dabei kann die 5mm-Optik bei Myopie auch mit einer 6mm-Optik versorgt werden, um das Risiko von Halos zu reduzieren. Augen mit einer Pupillengröße über 6 mm sind für die pIOL-Versorgung eher ungeeignet (45), da die gesteigerte Blendempfindlichkeit beim Patienten zu Unzufriedenheit führt.

Insgesamt konnten keine Streuphänomene dokumentiert sowie keine relevante visuseinschränkende Zellbildung/Riesenzellbildung aufgezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der Patienten der Gruppe II mit rein refraktiver Korrektur vergleichbar mit der Literatur sind. Ein hohes Maß an Refraktionsstabilität, eine geringe Komplikations- und Explantationsrate sowie ein sehr geringer vertretbarer Endothelzellzahlverlust konnten in Zeiträumen bis zu 10 Jahren aufgezeigt werden.

## 5.2 Keratokonus

Der Keratokonus hat neben konservativer Therapiemöglichkeiten diverse operative visusverbessernde therapeutische Ansätze. Das wichtigste Therapieziel jedoch ist die Stabilisierung, damit eine Basis für eine langfristige Visusverbesserung gegeben ist.

### 5.2.1 Konservative Therapiemöglichkeiten des Keratokonus

#### 5.2.1.1 Brillenkorrektur und formstabile Kontaktlinsen

Aufgrund der Irregularität des fortgeschrittenen Keratokonus ist eine Brillenkorrektur nur in Anfangsstadien sinnvoll. Anders sieht es aus bei PMD-Patienten, welche aufgrund des hohen regulären Anteils des zentralen Astigmatismus gut mittels Brille korrigiert werden können. Mittels formstabiler Kontaktlinsen (46) kann in frühen Stadien eine ausreichende Korrektur der irregulären Anteile des Keratokonus erreicht werden.

Im fortgeschrittenen Stadium ist ggf. eine spezielle formstabile Keratokonuslinse von Vorteil (47). Neuere flexible Modelle aus Silikonhydrogel (z. B. KeraSoft IC®) zeigen gute Korrekturergebnisse bei Unverträglichkeiten gegenüber formstabilen Kontaktlinsen (48). Ebenfalls bieten Skleralinsen durch ihre Größe einen guten Tragekomfort (49).

Diese Therapieoption ist limitiert. In fortgeschrittenem Stadium ist zum Teil keine Kontaktlinsenanpassung mehr möglich, eine Vernarbung des Apex der Hornhaut kann bestehen oder eine Unverträglichkeit durch das langjährige Tragen der Kontaktlinsen vorliegen (Corneal Scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of

Keratoconus (CLEK) Study (50)). Trotz alledem sind Kontaktlinsen nach wie vor die häufigste Methode der Wahl zur Visuskorrektur bei Keratokonus-Patienten (51).

## 5.2.2 Operative Verfahren zur Visusrehabilitation

### 5.2.2.1 Inzisionen

Mit der posterioren Keratotomie wurde bereits in den 30er-Jahren die These aufgestellt, dass beim Abheilen von Einrissen in der Descemet-Membran eine Abflachung der Hornhaut mit einhergeht. So wurden Descemet-Inzisionen mittels Messer induziert. Ebenfalls wurden anteriore radiale Keratotomien in Stadien I+II versucht. Aktuell findet diese Prozedur kaum noch eine Anwendung, da durch die großen Inzisionen unter anderem eine Schwächung der Hornhaut und damit einhergehende Visusschwankungen zu verzeichnen waren (52) (46).

### 5.2.2.2 Ringsegmente

Intacs® (Addition Tech., USA), Keraringe® (Fa. Mediphacos, Brasilien) sowie Ferrara®-Ring (Mediphacos Ltd, Brasilien) sind intrastromale korneale Ringsegmente (ICRS) und wurden 1967 (53) (54) erstmalig bei Myopie implantiert, dann zunehmend in der refraktiven Therapie des Keratokonus verwendet. Dabei wurde ein offener PMMA (Polymethylmethacrylat) Ring zirkulär in das Stroma der Hornhaut eingesetzt, bei Intacs® hexagonal im Querschnitt und geteilt in zwei 150° Haptiken, beim Keraring® mit einem trigonalen Querschnitt. Ein anderer Typus ist der durchgängige Myoring® (Dioptex GmbH), der über das Hornhautzentrum in eine Tasche eingebracht wird (55). Der erhoffte Effekt ist eine Regularisierung der zentralen Hornhautgeometrie und Reduktion des Astigmatismus. Eine signifikante Visussteigerung durch diese Therapie wurde erstmalig 2001 von Colin *et al.* beschrieben (56). Seit 2004 liegt in den USA die Zulassung der ICRS als Therapie des Keratokonus vor. Femtosekundenlaser- assistierte Techniken zur verbesserten ICRS-Kanalisation erleichtern heute das Verfahren. Alio *et al.* (57) zeigten in einer Langzeitstudie Ergebnisse von 4 Jahren, in denen Ringsegmente als Therapie des Keratokonus evaluiert

wurden. Der Visus konnte verbessert, eine Abflachung der Keratometrie erreicht (von 51.07 +/- 3,62 D auf 47.69 +/-2,48 D) und der Zylinder von -5,15 +/- 3,19 D auf -3,08 +/-1,68 D abgeflacht werden. Der restliche Astigmatismus erforderte folgend eine refraktive Korrektur. Die ICRS-Methode ist mit anderen Therapieverfahren kombiniert worden, welche folgend beschrieben werden. Nachteile stellen die relativ hohe Perforationsrate, die Epitheldefekte und die Neovaskularisationen der Hornhaut dar (54). Daher ist zu diskutieren, ob eine hornhautmanipulative Korrektur als Therapie einer Hornhauterkrankung, die durch eine Ausdünnung definiert wird, sinnvoll ist.

Eine besondere Beachtung sollte bei der ICRS-Therapie der Pupillenweite geschenkt werden. Ist die Pupillenweite mesopisch über 7 mm, ist mit Streuphänomenen (Halos) zu rechnen. Mittlerweile sind eigens für den fortgeschrittenen Keratokonus die Intacs SK® entwickelt worden (s. Abbildung 47) (7) (58) (59).



Abbildung 47<sup>70</sup>: Intraströmale korneale Ringsegmente (ICRS)

### 5.2.2.3 Hornhauttransplantation

Die Hornhaut ist ein avaskuläres Organ, das dadurch eine geringe Immunreaktion zeigt (Anterior Chamber-Associated Immun Deviation (ACAID)) und somit gut zur Transplantation geeignet ist.

<sup>70</sup> Kohnen T., Refraktive Chirurgie, 2011, Springer Verlag

### ❖ Perforierende Keratoplastik

Eine perforierende Keratoplastik (pKPL) ist erstmalig in den 30er-Jahren bei einem fortgeschrittenen Keratokonus erfolgt (46). Bei der pKPL werden alle Schichten der Hornhaut transplantiert und eine durchgehende Naht oder Einzelknüpfnähte verwendet. Die Erfolge sind nach einem Jahr ausgesprochen gut, 90 % der Patienten besitzen ein klares Transplantat (60). In den folgenden drei Jahren zeigt sich statistisch jedoch eine erhöhte Endotheldekompensation sowie Abstoßungsreaktionen der Spenderhornhaut (46). Eine lokale Steroidtherapie ist meistens bis zu einem Jahr postoperativ notwendig, bei Abstoßungsanzeichen auch systemisch. Ebenso zeigte sich in Folgestudien, dass auch nach einer erfolgreichen Transplantation die erneute Entwicklung eines Keratokonus möglich ist und somit keine Heilung zu garantieren ist. Die Theorie geht davon aus, dass Stammzellen des Stromas vom Limbus ausgehend erneut in das korneale Transplantat einwandern und zu erneuten Veränderungen führen (61) (62) (63). Über die Zeit wurden die Schnitttechniken weiterentwickelt. Eine saubere Schnitfführung konnte durch Trepan-Systeme oder mittels Femtosekunden-Laser besseren Wundverschluss erzielen. Eine rasche Visusrehabilitation ist jedoch vom postoperativen Astigmatismus abhängig und kann nach Fadenentfernung erst vollständig beurteilt werden kann.

Der Keratokonus in fortgeschrittenen Stadien ist weltweit die häufigste Indikation für eine pKPL. Die oben genannten Komplikationen, die langsame Visuserholung sowie die langwierige medikamentöse Therapie und nicht zuletzt eine begrenzte Lebensdauer des Transplantates sind als Nachteile der pKPL zu werten, weshalb besonders in den moderaten Keratokonus-Stadien alternative Therapieoptionen zu bevorzugen sind.

### ❖ Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK)

Die DALK ist gerade dabei, die pKPL als bisherigen Goldstandard der Korneatransplantate bei Keratokonus-Patienten mit fortgeschrittenem

Stadium abzulösen. Da der Keratokonus eine stromale Erkrankung ist, ist die anteriore Teiltransplantation bis zur Descemet-Membran ausreichend. 1997 fand mit Sugita and Kondo diese Operationstechnik als tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (TLKP)/deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) den Weg in die Behandlung von stromalen/anterioren Erkrankungen (64). Bei der DALK wird die Empfängerhornhaut vom Epithel mitsamt Stroma bis zur Descemet-Membran abgetragen. Die Spenderhornhaut wird mit klarem Stroma und Epithel auf die Spenderhornhaut eingenaht. Es bestehen verschiedene Variationen der Trennungstechniken der Hornhautschichten (Viskodissektion/bubbling) sowie eine nach wie vor bestehende Konversionsrate in eine perforierende KPL bei intraoperativer Verletzung der Descemet-Membran (65). Die Prozedur ist herausfordernder als die perforierende Keratoplastik und bedarf einer hohen Lernkurve. Eine Metaanalyse der American Academy of Ophthalmology von 2011 zeigt gleichwertige visuelle Ergebnisse für die DALK im Vergleich zur perforierenden KPL mit vergleichbarem Rest-Astigmatismus postoperativ von 4 D im Mittel. Ein besserer Visus wird erzielt, wenn eine vollständige Abtragung des Stromas bis zur Descemet-Membran erreicht werden kann (66).

Einen großen Vorteil der DALK gegenüber der pKPL hat das geringere Abstoßungsrisiko von 1 % bei der DALK versus 0,7-20 % bei der pKPL (66). Das empfängereigene Endothel, das die Lebensdauer des Transplantates verlängert, bietet dem jungen Keratokonus-Patientenkollektiv eine gute Perspektive. Ebenfalls zeigen sich geringere Komplikationen bei der Vermeidung einer Bulbus-eröffnenden Operation. Eine aktuellere Metaanalyse der Arbeitsgruppe Chen *et al.* von 2016 verglich 5 Studien mit ca. 200 Augen für pKPL und DALK. Die Visusergebnisse zeigen sich etwas zugunsten der pKPL, die Abstoßung des Transplantates zugunsten der DALK mit 7,84 % zu 16,76 % bei der pKPL, die endotheliale Abstoßung mit 0 % für DALK und 18,27 % für die pKPL (67). Der verbleibende Astigmatismus ändert sich oft nach Fadenentfernung und zieht somit generell eine längere korrigierte Visuserholung nach sich (65).

#### 5.2.2.4 Phake refraktive Intraokularlinsen

Ein Vorteil gegenüber den genannten Methoden kann zur Visustherapie beim Keratokonus die Implantation der phaken Intraokularlinsen bieten, denn sie beeinflusst die Hornhautbeschaffenheit nicht. Eine Progression des Keratokonus sollte dabei nicht vorliegen. Zwei Modelle zeigen in der Therapie des stabilen Keratokonus eine Verwendung.

##### ❖ Implantierbare phake Collamer® Hinterkammerlinsen

Die Kollagen-Copolymer IOL (Visian®ICL-Implantable Collamer Lens (Staar Surgical, USA)) wird zur Refraktionskorrektur retropupillär vor die eigene Linse in die Hinterkammer eingesetzt. Sie wird in faltbarer Form als implantierbare „Kontaktlinse“ ohne Fixationsbedarf verwendet. Sphärisch kann eine Breite von -3 bis -16 dpt abgedeckt werden, torisch ein Astigmatismus von 0,5 bis 6 dpt. Mehrere Studien zeigen effiziente Ergebnisse in der Visuserholung bei stabilem Keratokonus. Alfonso *et al.* zeigten in zwei Studien in einem Nachbeobachtungsraum von 12 Monaten mit 25 respektive 30 Augen, dass 84 %/86,7 % innerhalb +/- 0,5 D der gewünschten Zielrefraktion lagen (68) (69). Kamiya *et al.* (70) zeigten in 27 Augen mit stabilem Keratokonus ein postoperatives Visusergebnis UDVA von -0,09 +/- 0,16 LogMAR und CDVA -0,15 +/- 0,09 LogMAR.

Postoperative Komplikationen beinhalten durch die Positionierung der Hinterkammer-pIOL eine Kataraktbildung insbesondere einer cataracta subcapsularis anterior. Die Inzidenz wird mit bis zu 9,6 dokumentiert und zeigt sich im Vergleich zu irisfixierten Vorderkammer-pIOL deutlich höher. Seltener wurden Fälle von Pigmentdispersion berichtet mit möglichem Anstieg des Intraokulardruckes, was durch die Größe der IOL hervorgerufen werden kann. Einem Winkelblock sollte mittels einer Iridektomie/ Iridotomie vorgebeugt werden. Neuere Modelle (ICL Modell V4c (Visian®)) besitzen einen Aquaport (zentrale Öffnung der IOL), welcher dem Winkelblock vorbeugen soll (71). Luxationen bei Zonulainsuffizienz sind als sehr seltene Komplikation beschrieben worden (28).

### ❖ Irisfixierte phake Vorderkammerlinsen

Sedaghat *et al.* (72) zeigen in ihrem Patientenkollektiv von 16 Augen gute Ergebnisse bei stabilem Keratokonus nach Artisan (Ophtec)-pIOL-Implantation. Im Kontrollzeitraum von 14 Monaten konnte eine UDVA von 0,15 +/- 0,13 LogMAR und CDVA von 0,11 +/- 0,1 LogMAR dokumentiert werden. Venter *et al.* (73) konnten in 94 % von 18 Augen einen UCVA von 0,63 (dez) oder besser nach Artisan-pIOL-Implantation beim nicht progressiven Keratokonus aufzeigen.

Komplikationen waren -wie bereits einleitend erwähnt- ein möglicher erhöhter Endothelzellverlust. Ein minimaler Abstand von pIOL zum Endothel von 1,5 mm sollte laut Literatur nicht unterschritten werden (28).

Einen Vergleich zwischen ICL und pIOL zeigen Alio *et al.* (74) 2014 in ihrer Studie mit 52 Augen. Es erfolgte eine Implantation der Visian-ICL pIOL (28 Augen) oder der Artisan pIOL (20 Augen) bei stabilem Keratokonus. Die Ergebnisse verdeutlichten eine vergleichbare Sicherheit der Linsentypen. Die irisfixierten phaken Vorderkammerlinsen boten einen besseren Visus mit einer postoperativ geringeren Zylinderverteilung und einer weniger myopen postoperativen Verteilung des sphärischen Äquivalentes als die Visian-ICL.

## 5.2.3 Stabilisierung mittels CXL

Eine refraktive Therapie des Keratokonuspatienten ist ohne Stabilisierung der Progression nicht zu erreichen. Somit ist das CXL essentiell in der Visustherapie des Keratokonus. Das CXL ist seit seiner klinischen Einführung durch Spörl, Huhle und Seiler in Dresden (2) vielfach ausgewertet und modifiziert worden.

### 5.2.3.1 Standard CXL – „epithelium-off“-Verfahren

Mit der Anwendung des „Dresdener Protokolls“ konnten Wollensack *et al.* darlegen, dass bei 370 nm mit 3 mW/cm<sup>2</sup> und mit 0,1 % Riboflavin bis zu 93 % der Energie im Hornhautstroma absorbiert wird, wo das UV-A stabilisierend

wirkt, aber tiefer liegende Strukturen nicht schädigt. In Tierversuchen zeigte sich unter CXL ein Endothelschaden bei einer Hornhautdicke von unter 400  $\mu\text{m}$  (75). Kohlhaas *et al.* zeigten in Tierexperimenten ein Maximum der Verfestigung (Demarkationstiefe) in den Schichten 200-300  $\mu\text{m}$  vom Epithel (76). Um eine Schonung des Endothels zu erreichen, ist somit eine untere Grenze der Hornhautdicke von 400  $\mu\text{m}$  empfohlen. Bei dünneren Hornhäuten wird mittels hypoosmolarem Riboflavin eine Quellung induziert, um den „Sicherheitsabstand“ zu gewährleisten.

Mit weiteren Nachweisen (77) (78) (79) (80) und guten Ergebnissen bezüglich zunehmender Steifigkeit der Hornhaut ist diese Methode zunehmend weiter in die klinische Verwendung gerückt. Weitere Ergebnisse zum CXL als Therapie des progressivem Keratokonus sind durch Wollensak, Spörl und Seiler 2003 publiziert worden. Es wurden 23 Augen innerhalb von 3 Jahren untersucht. Alle zeigten eine Hornhautstabilität und bei 70 % konnte eine Reduktion von  $K_{\text{max}}$  um 2 dpt festgestellt werden (75).

Raiskup-Wolf, Hoyer und Seiler lieferten 2008 Daten von 241 behandelten Augen von 130 Patienten mit Kontrollen zwischen 6 Monaten und 6 Jahren mit Angaben über Daten zur Visusverbesserung, Stabilität und Sicherheit.  $K_{\text{max}}$  zeigte eine Abnahme von 2,68 dpt im Schnitt (81).

Coskunseven *et al.* untersuchten Keratokonus-Patienten, bei denen ein Auge mit CXL behandelt wurde und die Gegenseite ohne CXL-Behandlung belassen wurde. Nach CXL zeigte sich bei den Augen eine Verminderung des Zylinders, des SE und des  $K_{\text{max}}$ , bei den unbehandelten Augen fand keine signifikante Verbesserung statt (82).

Laut der CLEK Studie, die eine Evaluation von 1209 Patienten mit Keratokonus vornahm, befinden sich 84 % aller Patienten in der Altersspanne zwischen 20 und 49 Jahren (83). Somit bieten Caporossi *et al.* 2011 in ihrer Untersuchung von 438 Patienten im Alter von unter 18 bis über 27 eine gute Übersicht der kritischen Altersspanne des Keratokonus. Vier Jahre nach CXL liegt die Stabilität bei 90 % mit leicht verbesserten Keratometriewerten (84).

Mehrere Parameter für einen Therapieerfolg des kornealen CXL sind zu berücksichtigen. Primär ist es ein Visuserhalt mit ausbleibender Progression des Keratokonus, der durch die Stabilisierung und Regression der

Keratometriewerte ( $K_{\max}$ /Astigmatismus) erreicht wird. Eine gute Demarkationstiefe/Eindringtiefe des CXL ist dafür notwendig und wird von einigen Autoren als Erfolgskriterium herangezogen. Ebenfalls ist eine ausreichende Hornhautdicke von  $>400\mu\text{m}$  nötig, um Endothelzellschäden zu verhindern.

Die Arbeitsgruppe um Koller beschäftigte sich mit den Komplikationen nach CXL und zeigte in einer Arbeit mit 117 Augen nach einem Jahr bei 7,6 % einen  $K_{\max}$  Anstieg von 1 dpt, was einer Progression, also einem Therapieversagen entspricht. In solchen Fällen sollte ein Re-CXL erwogen werden (85). Eine passagere Haze-Bildung wurde postoperativ bei den meisten Augen beschrieben, ein steriles Infiltrat bei ca. 8 %. Die Zellverdichtung und Transparenzminderung zeigte sich unter topischen Steroiden rückläufig. Ein Epitheldefekt zeigte sich für ca.  $3 \pm 1,4$  Tage postoperativ, Narben werden bei 3-9 % beschrieben (86). Endothelzellverluste zeigten sich bei sehr dünnen Hornhäuten von  $< 400 \mu\text{m}$ . Hornhauteinschmelzung zeigte sich in wenigen Fällen assoziiert mit atopischer Erkrankung und Herpes simplex Infektion sowie unkontrollierter Applikation von Diclofenac oder Proparacain nach CXL (87).

#### 5.2.3.2 „epithelium off“ – Verfahren und Kontaktlinse

Jacob *et al.* zeigten eine neue Prozedur der Behandlung von Augen mit einer Hornhautdicke unter  $400 \mu\text{m}$  nach Abrasio. Hierbei wird nach Abrasio und der Applikation von Riboflavin 0,1 % eine mit isoosmolarem Riboflavin getränkte weiche Kontaktlinse aufgetragen. Die Keratometriewerte zeigten ohne Verwendung einer Kontaktlinse eine Hornhautdicke von  $377 \mu\text{m}$  im Durchschnitt und mit Kontaktlinse  $485 \mu\text{m}$  im Schnitt. Bei einer Demarkationslinie bei  $252,9 \mu\text{m}$  nach CXL scheint ein guter Effekt unter der Kontaktlinsen-assistierten Methode gegeben, ohne die sehr dünne Hornhaut zu gefährden (88).

#### 5.2.3.3 Transepitheliales CXL – „epithelium on“-Verfahren

Weitere Entwicklungen einer schonenderen CXL-Behandlung entstanden mittels des transepithelialen CXL. Dabei entfällt die vorausgehende Abrasio und mittels Enhancers (z. B. Benzalkoniumchlorid, EDTA, Tetracain, Proparacain, Ethanol, Gentamicin oder NC-1059 Peptid (89)) wird das Riboflavin als Molekül

in die Tiefe des Stromas gebracht. Vergleiche mit dem Standardverfahren zeigten eine bessere postoperative Erholung und Schmerzreduktion (90), jedoch auch eine geringere Effizienz und Keratometriereduktion sowie eine erhöhte Progressionsrate, wie bei Soeters *et al.* mit 23 % nach 1 Jahr beschrieben (91) (92).

#### 5.2.3.4 **Iontophorese assistiertes CXL mit „epithelium on“**

Ein anderes Verfahren versucht transkorneal ohne Abrasio die Diffusion von Riboflavin mittel Gleichstrom zu verbessern. Bikbova *et al.* zeigten in einem Vergleich zum Standard-CXL in 149 Augen eine Stabilität in beiden Gruppen, die Demarkationslinie als Wirkungsindikator war in der Standard Gruppe 292  $\mu\text{m}$  und in der Iontophorese Gruppe 172  $\mu\text{m}$  (93).

#### 5.2.3.5 **Accelerated CXL („schnelles“ CXL)**

Kanellopoulos *et al.* haben das CXL mit höherer Energie für kürzere Zeit (7 mW /cm<sup>2</sup> für 15 min) vollzogen und in einer Vergleichsgruppe mit dem Standard-CXL vergleichbare Ergebnisse erzielt (94). Ein Versuch von Wernli *et al.* war es, ebenso eine effiziente und gleichwertige aber noch kürzere Applikationszeit zu finden. Dabei wurden verschiedene Energiestärken in reduzierter Behandlungsdauer getestet: 9 mW/cm<sup>2</sup> für 10 min, 15 mW/cm<sup>2</sup> für 6 min und maximal 30 mW/cm<sup>2</sup> für 3 min (95). Richoz, Hammer und Hafezi zeigten jedoch, dass die verkürzte Behandlungszeit in einer geringeren Versteifung resultiert (96).

Somit bestehen verschiedene Protokolle und Alternativen zum Dresdener Modell. Dieses zeigt im Vergleich eine bessere Demarkationstiefe (97) und es ist -länger etabliert- weiterhin das Standardverfahren des CXL, obwohl die modifizierten Ansätze gute Visusstabilität und Sicherheit bieten.

### 5.2.4 **Therapiemöglichkeiten in Kombination mit CXL**

Durch die Stabilisierung mittels CXL wurden verschiedene Therapiekombinationen zur Visuskorrektur möglich.

#### 5.2.4.1 Orthokeratologie-Linse mit CXL

Ein Aspekt, der in dieser Arbeit Beachtung findet, ist die Verwendung der Orthokeratologielinse (Ortho-K-Linse) vor einem hornhautstabilisierenden Eingriff. Ortho-K-Linsen, die speziell angepasst werden, sollen zur Verformung der Hornhaut bei Myopie/Astigmatismus dienen, den zentralen Teil abflachen und somit die Myopisierung reduzieren. Dabei wird die Basiskurve der Kontaktlinse bewusst abflachend gewählt (98). Das kann ebenfalls bei den Patienten mit Keratokonus genutzt, um den Apex vor der CXL-Behandlung zu minimieren. In der Gruppe I dieser Arbeit zeigte sich bei den untersuchten Augen keine signifikante Besserung der Stabilisierung oder Abflachung der  $K_{\max}$ -Werte unter der Verwendung der Ortho-K-Linse gegenüber den Augen ohne Ortho-K-Linse (p-Wert beider Gruppen  $>0,05$ ).

#### 5.2.4.2 Transepitheliale phototherapeutische Keratektomie (t-PTK) mit CXL

2010 haben Kymionis *et al.* erstmalig eine t-PTK mittels Excimer Laser Ablation der Hornhaut zeitgleich zum CXL (99) mit dem Ziel der Oberflächenregulierung durchgeführt. Im *Kreta Protokoll* wurde in einer längeren Nachbeobachtungszeit von drei Jahren bei Patienten mit Keratokonus gute Ergebnisse in Visusverbesserung, Reduktion der Keratometriewerte und eine Stabilität der Hornhautdicke gezeigt (100).

#### 5.2.4.3 Topographiegeführte photorefraktive Keratektomie (PRK) mit CXL

Kanellopoulos *et al.* haben 2007 einen Keratokonus-Patienten 12 Monate nach CXL-Therapie mit einer PRK mit einer maximalen Ablationstiefe von 50  $\mu\text{m}$  behandelt. Der Visus konnte verbessert werden und blieb über ein Jahr stabil (101). Weitere klinische Untersuchungen dieses Therapieansatzes wurden von Kanellopoulos im *Athens Protocol* beschrieben (102) (103). Dabei wurde mit unterschiedlichen Zeitabständen zwischen CXL und PRK gearbeitet, wobei der simultane Ablauf sich als überlegen zeigte. Kymionis *et al.* (104) zeigten 2009 im ähnlichen Studiendesign gute Ergebnisse, sowie Alessio *et al.* (105) mit zwei Vergleichsgruppen von je 17 Augen.

Beachtet man die diskutierte Kontraindikation einer photoablativen Therapie bei Keratokonus insbesondere bei reduzierter Hornhautdicke, eröffnet sich diesbezüglich ein Paradigmenwechsel. Grentzelos *et al.* demonstrierten im *Kreta Protokoll plus* (106) eine Kombination von PTK und PRK bei progressivem Keratokonus mit zeitgleicher CXL-Behandlung. Das Ziel war, durch die PTK den Hornhaut-Apex zu regulieren und mittels PRK ein besseres Visusergebnis zu generieren.

#### 5.2.4.4 Intraströmale korneale Ringsegmente (ICRS) mit CXL

Chan *et al.* haben 2007 die Kombination von Ringsegmenten und CXL-Behandlung publiziert (107). Es wurden zwei Gruppen der ICRS-Implantation gegenübergestellt, eine Gruppe mit CXL und eine ohne CXL-Therapie. Die kombinierte Gruppe wies bessere Ergebnisse auf. Coskunseven *et al.* (108) sowie Ertan *et al.* (109) haben gezeigt, dass eine primäre ICRS-Implantation mit anschließendem CXL von Vorteil ist. Der Anstieg betrug bis zu 2 Snellen-Linien. Weitere Daten lieferten u. a. Ganesh *et al.* Nach kornealem CXL erfolgte eine Intacs®-Implantation bei 61 Augen und 89 Augen erhielten eine Keraring®-Implantation. Beide ICRS boten gute Keratometrie- und Visusergebnisse (110). Cakir *et al.* stellten 2013 in einer Auswertung von 166 Augen die Therapie mit alleiniger ICRS-Implantation der in Kombination mit CXL gegenüber. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse ohne statistische Differenz in beiden Gruppen. Die Gruppe mit kombiniertem Eingriff konnte die UDVA von 0,24 auf 0,42 dez und CDVA von 0,31 auf 0,67 dez steigern. Das sphärische Äquivalent konnte von -4,82 dpt auf -1,52 dpt verbessert werden. Jedoch trat eine korneale Einschmelzung mit Explantation der ICRS in 3 Augen auf (111).

Kremer *et al.* (112) kombinierten eine wellenfrontgeführte PRK simultan mit einem kornealen CXL nach ICRS-Implantation mit ebenfalls stabilen und guten Ergebnissen bei moderatem Keratokonus.

Yeung *et al.* verwendeten in einer retrospektiven Untersuchung größere Fallzahlen mit 85 Augen. Untersucht wurden innerhalb von drei Jahren eine einfache und zweifache Ringimplantation. Die UCVA verbesserte sich sowohl bei einzelner ICRS als auch bei zweifacher ICRS um 3 Linien (113).

#### 5.2.4.5 Phake refraktive Hinterkammerlinsen mit CXL

Die bereits bei stabilem Keratokonus zum Refraktionsausgleich eingesetzten Visian-ICL-pIOL wurden in Kombination mit kornealem CXL auch bei progressivem Keratokonus eingesetzt. Kymionis *et al.* (114) beschrieben 2011 diese Methode bei einem Fall mit gutem Visuserfolg. Fadlallah *et al.* konnten mit 13 Augen nach 6 Monaten eine Stabilität sowie eine Refraktionsverbesserung des präoperativen sphärischen Äquivalents von  $-7,24 \pm 3,53$  D auf postoperativ  $-0,89 \pm 0,76$  D darlegen (115). Shaheen *et al.* konnten einen 3-Jahres Kontrollzeitraum für die kombinierte CXL-Therapie und Visian-pIOL-Implantation für 16 Augen vorweisen. Nach 3 Jahren bot sich ein Endothelzellverlust von 8,89 %. Diskutiert wurde ursächlich ein Endothelzellverlust durch den operativen Vorgang, kombiniert mit den möglichen induzierten Entzündungsprozessen (116). 2016 legten Doroodgar *et al.* eine CXL-Behandlung mit einer mindestens 12 Monate später folgenden Implantation einer Visian-ICL dar. In einem 4-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum zeigten sich zufriedenstellende Ergebnisse. In den 40 Augen zeigte sich eine Verbesserung der UCVA von  $1,28 \pm 0,37$  auf  $0,11 \pm 0,13$  logMAR sowie eine Korrektur des CDVA von  $0,19 \pm 0,11$  auf  $0,04 \pm 0,16$  logMAR (117).

Weitere Kombinationen wurden vorgeschlagen. Coskunseven *et al.* (118) untersuchten eine 3-Stufen-Therapie bei hoher Myopie bei Keratokonus. Es wurde initial eine Keraring-Implantation durchgeführt, gefolgt von einem CXL. Nach 6 Monaten erfolgte eine refraktive Korrektur mittels einer torischen Visian-pIOL. Das sphärische Äquivalent konnte initial von  $-16$  D  $\pm 3,56$  D auf  $-0,8$  D  $\pm 1,02$  D 1 Jahr post-pIOL-Implantation reduziert werden. 86 % zeigten einen Zugewinn von 3 oder mehr Visusstufen.

Zu diskutieren ist, ob eine alleinige pIOL-Implantation nach CXL nicht gleiche Ergebnisse generiert. Eine 3-Stufen-Therapie ergibt ein erhöhtes Risiko für operative Komplikationen und eine langwierige und kostenintensive Prozedur.

### 5.2.5 Evaluation der Ergebnisse (Gruppe I):

#### phake refraktive irisfixierte Vorderkammerlinsen mit CXL

Die Kombination einer Stabilisierung der ektatischen Hornhaut mittels kornealem CXL und der refraktive Ausgleich mittels phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen ist eine junge Idee. Die Herstellerempfehlung der Artisan®pIOL (Ophtec-Manual) benennt bisher den Keratokonus mit seiner irregulären Astigmatismuskomponente als relative Kontraindikation für phake Intraokularlinsenimplantation (45). Die irisfixierten pIOLs sind eigentlich für rotationsymmetrische Refraktionsanomalien entwickelt worden. Erstmals ist diese Therapiekombination für den Keratokonus 2011 von Izquierdo *et al.* veröffentlicht worden. In der Studie sind prospektiv von März 2007 bis Juni 2008 11 Augen bei progressivem Konus (Krumeich Stadium I und II) mit einer Hornhautdicke von über 450 µm, mit einer Endothelzellzahl > 2500 Zellen/mm<sup>2</sup>, einem sphärischen Äquivalent von > - 4.5 dpt und einer Vorderkammertiefe > 3.2 mm mit einem kornealen CXL und phaken Artiflex pIOL versorgt worden. Der Zylinder sollte präoperativ unter 2 dpt liegen. Das Protokoll sah zuerst das korneale CXL vor. Nach 6 Monaten erfolgte die phake Linsenimplantation. Eine Visusdokumentation fand nach 1, nach 6 und nach 12 Monaten statt. Die Ergebnisse zeigten sich bei den 11 Augen vielversprechend. Alle Augen haben eine UCVA von 0.3 LogMAR (= 0,5 dez) oder besser erreicht. Das sphärische Äquivalent betrug postoperativ von 0 bis -1.5 dpt, der Astigmatismus von 0 bis -1,75 dpt, im CDVA gab es keinen Linienverlust. Es zeigte sich nach 12 Monaten eine K<sub>max</sub>-Reduktion von 2,14 dpt. Komplikationen wurden nicht dokumentiert.

Güell *et al.* berichtete 2012 von 17 Augen mit Keratokonus, die in dem Zeitraum von 2006-2009 untersucht worden sind (5). Es liegen für 14 Augen Kontrollzeiträume von bis zu zwei Jahren vor. Der Zeitraum zwischen CXL und phaken Linsenimplantation betrug im Schnitt 3,9 Monate. 82 % der Augen befanden sich innerhalb der +/-0,5 dpt Zielrefraktion und 76 % innerhalb von +/-1,0 dpt. Der K<sub>max</sub> zeigte sich stabil. Einen UVDA von 0,5 dez (= 0,3 LogMAR =  $\frac{20}{40}$  feet) oder besser erreichten 16 Augen (94,1 %) und 0,8 dez (= 0,1 LogMAR =  $\frac{20}{25}$  feet) oder besser boten 9 Augen (52,9 %). Der CDVA zeigte keinen Linienverlust.

In dieser Arbeit konnte in der Keratokonusgruppe eine Anzahl von 30 Augen eingeschlossen werden. Es liegen für 13 Augen Kontrollen bis über 12 Monate vor.

Der Zeitraum zwischen CXL und phaken Linsenimplantation betrug in dieser Arbeit im Schnitt 8 Monate. Es zeigten sich 73,4 % aller 30 Augen innerhalb der +/-0,5 dpt Zielrefraktion im sphärischen Äquivalent. Somit war die Effizienz der refraktiven Therapie sehr zufriedenstellend. Der  $K_{max}$  zeigte sich im Durchschnitt reduziert um 1,5 dpt zum präoperativen Ergebnis. Eine UVDA von 0,5 dez (= 0,3 LogMAR =  $\frac{20}{40}$  feet) oder besser erreichten 20 Augen (66,6 %) und 0,8 dez (= 0,1 LogMAR =  $\frac{20}{25}$  feet) oder besser boten 7 Augen (23,34 %). Der CDVA zeigte bei zwei Augen einen Linienerlust.

Tabelle 24<sup>71</sup>: Präoperativer und postoperativer Vergleich der Daten in Gruppe I

Gruppe I		+/-SD	MW	+/- SD	MW
		präop		postop	
UDVA	dezimal			0,34	<b>0,62</b>
CDVA	dezimal	0,31	<b>0,5</b>	0,31	<b>0,69</b>
SE	dpt	5,21	<b>- 6,08</b>	1,53	<b>- 0,5</b>
Astigmatismus	dpt	3,0	<b>- 3,6</b>	- 2,03	<b>- 3,48</b>
Kmax	dpt	10,52	<b>55,36</b>	7,49	<b>54,07</b>
Pachymetrie	µm	0,07	<b>450</b>	0,06	<b>431</b>
EZZ	Zellen/mm <sup>2</sup>		<b>2373</b>		<b>2323</b>

Die Arbeit zeigt sehr gute Ergebnisse in der Stabilität und der Visuskorrektur der Keratokonuspatienten, vergleichbar mit den vorausgehenden Studien. Komplikationen wie Infektion oder starke Hazebildung konnten nicht aufgezeigt werden. Eine dokumentierte Luxation konnte gut reponiert und auch ein Linsentausch ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der irisfixierten Vorderkammerlinsen mit der Hinterkammerlinse (ICL), die ebenfalls im Anschluss an ein CXL implantiert wurden, zeigen sich vergleichbare Visusergebnisse mit guter Zylinderkorrektur. Geringe Unterschiede treten im Umfang der Linsenstärken auf, wobei die irisfixierte pIOL ein größeres Spektrum abdeckt als die ICL. Die Optik der irisfixierten pIOL ist mit den verfügbaren 6 mm größer als die 5,8 mm der ICL und bringt somit ein geringeres Risiko für Halo-Bildung bei größerer mesopischer Pupillenweite. Größere Unterschiede bietet das postoperative Komplikationsrisiko. Bei der irisfixierten pIOL kann eine Haptikluxation mit geringerem Komplikationsrisiko refixiert werden. Die ICL bietet

<sup>71</sup> Eigene Tabelle

durch die retropupilläre Lokalisation einen erschwerten Zugang mit einem erhöhten Risiko eines Zonuladefektes oder einer Luxation der kristallinen Linse. Insbesondere ist das Risiko einer Kataraktbildung durch die Nähe zur Linse bei der ICL gegeben und ist ein wichtiger Aspekt in der Evaluation der Linsenwahl. Bei der irisfixierten pIOL ist durch die Nähe zum Endothel die Nachsorge der Endothelzellmessung dauerhaft empfohlen und postoperativ sicherzustellen.

Korneale Ringsegmente bieten eine gute Keratometrie-Korrektur, können jedoch alleinig nur moderate Astigmatismus-Stadien ausgleichen, da die Abflachung der Hornhaut auf 2-3 dpt limitiert ist (119). Da der Keratokonus eher extreme Keratometriewerte aufweist mit steilem Apex und hohem Zylinder, besteht hier eine Limitation der Therapie. Weitere Kombinationen mit Kontaktlinsen oder pIOL sind in der Regel notwendig (120) (121) (122). Zusätzlich ist bei der Hornhautmanipulation das Risiko für Hornhautschäden wie Perforation oder Narbenbildung gegeben.

Neue Ansätze veröffentlichten Tiveron *et al.* 2017. In der Arbeit erfolgte eine DALK bei Keratokonus mit folgender irisfixierten pIOL-Implantation zur refraktiven Korrektur (123). Es zeigten sich stabile und gute refraktive Ergebnisse in 24 Augen.

Die Hornhauttransplantation sollte mit all den heute zur Verfügung stehenden operativen und diagnostischen Möglichkeiten die letzte Behandlungsoption darstellen, nicht zuletzt durch den Spendermangel. Insbesondere sollte die DALK als Teiltransplantation gegenüber der perforierenden Keratoplastik die Standardtherapie des transplantationsbedürftigen Keratokonus darstellen. Bei dem jungen Patientenkollektiv des Keratokonus sollte es das Ziel sein, einen langen Transplantationserfolg anzustreben.

Gones *et al.* (124) zeigten 2015 in einer weltweiten Befragung den aktuellen Stand der Therapie des Keratokonus und anderen ektatischen Erkrankungen der Hornhaut. Eine Implementierung der irisfixierten phaken Vorderkammerlinse ist bis dato noch nicht im großen Konsens erfolgt. Daher bedarf es weiterer Studien dieser sicheren, stabilen und somit vielversprechenden Therapie.

### 5.3 Gruppe I vs. Gruppe II

In dieser Arbeit ist auch eine Gegenüberstellung der Gruppe I und Gruppe II erfolgt. Dabei ist ein finaler Kontrollzeitraum von mindestens 12 Monaten extrahiert worden, um beide Gruppen in der Stabilität vergleichen zu können. Somit beinhaltet Gruppe I mit Keratokonus 13 Augen und Gruppe II mit Refraktionsanomalien 40 Augen. Der UDVA fin mit 0,78 dez in Gruppe I und 0,73 dez in der Gruppe II lieferte vergleichbare Ergebnisse. Der CDVA fin mit 0,85 dez in Gruppe I und 0,87 dez in Gruppe II bietet ebenfalls ein sehr zufriedenstellendes Resultat. Obwohl beide Gruppen unterschiedliche Voraussetzungen mit sich bringen mit unterschiedlicher Geometrie und Stabilität der Hornhaut, können bei der Refraktionstherapie vergleichbar gute Visuswerte mittels phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen erzielt werden.

## 5.4 Evaluation der Datenerhebung

Die Patientendaten stammen aus den digitalen Patientenakten einer ambulanten Tagesklinik und weisen teilweise nicht vermeidbare Lücken in der Dokumentation auf, fehlende Kontrolltermine, ausgebliebene Bildaufnahmen oder Messungen.

Ein häufiges Problem bot die automatische Visuserhebung, besonders bei den initialen Messungen vor CXL. Des Weiteren liegen nicht bei allen Kontrollen unkorrigierte und korrigierte Visusmessungen vor, was ein wiederholtes Problem einer retrospektiven Evaluation darstellt.

Teilweise zeigten sich Probleme, die angestrebten Intervalle wegen mangelnder Compliance einzuhalten. Speziell in der Keratokonus-Gruppe I ergaben sich unregelmäßige Kontrollintervalle aufgrund des häufig weit entfernten Wohnortes der Patienten.

Bei der Keratokonus-Gruppe I war die Pentacam Aufnahme/Auswertung erschwert. Bei fortgeschrittenen Formen kommt es zu Fixationsschwierigkeiten seitens des Patienten und bei unregelmäßigen Oberflächenbeschaffenheiten zu Messchwankungen sowohl vor als auch nach dem CXL.

## 6 Zusammenfassung

---

Die Implantation phaker irisfixierter Vorderkammerlinsen ist sowohl bei diversen Refraktionsanomalien als auch bei progressivem Keratokonus in Kombination mit CXL eine stabile und sichere Methode zum Ausgleich der jeweils vorliegenden Visusprobleme. Die pIOL zeigen eine effiziente Visusrehabilitierung, geringe Komplikationsrate und gute Visusstabilität.

Beim Keratokonus können zwei etablierte Methoden, wie das CXL und die präpupilläre pIOL-Implantation, erfolgreich kombiniert werden, um bei einem jungen Patientenkollektiv eine zufriedenstellende refraktive Korrektur zu erreichen. Die Progression des Keratokonus und die zunehmenden Refraktionsprobleme können gestoppt werden und ein sehr guter Visusausgleich mittels pIOL erzielt werden. Dabei ist die Stabilität nachweislich sowie Sicherheit bei geringen Komplikationen dokumentiert.

Das Verfahren ist gut im ambulanten Klinikalltag durchführbar, das Risikoprofil und der Umfang der Nachsorge sind überschaubar. Wichtig bleibt die fortlaufende Kontrolle der Endothelzellzahlen nach pIOL-Implantation zur Sicherung der Visusstabilität und Hornhauttransparenz.

In weiteren Studien wäre zu evaluieren, ob die unterschiedlichen Keratokonus-Stadien im gleichen Maße von der pIOL-Implantation profitieren. In prospektiven Studien könnte man diese Fragestellung auch mit der Implantation bei anderen Keratopathien wie z. B. der pelluzidalen marginalen Degeneration (PMD) untersuchen.

Das zunehmende Angebot von Kombinationstherapien mit dem kornealen CXL zeigt, dass für die Erkrankung Keratokonus eine rege Forschung und Weiterentwicklung der Therapie besteht.

Die Darstellung einer sicheren operativen refraktiven Therapie mittels phaken irisfixierten Vorderkammerlinsen insbesondere bei progressivem Keratokonus konnte mit dieser Arbeit demonstriert werden und weitere Daten für eine effiziente Therapiealternative liefern, um dadurch gegebenenfalls die Verwendung verstärkt in den klinischen Alltag zu bringen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Krumeich JH, Daniel J.** Lebend-Epikeratophakie und tiefe lamelläre Keratoplastik zur stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus-III. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 211:94-100, 1997.
2. **Spoerl E, Huhle M, Seiler T.** Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 66(1):97-103, 1998.
3. **Randleman JB, Trattler WB, Stulting RD.** Validation of the Ectasia Risk Score System for Preoperative Laser In Situ Keratomileusis Screening. *American Journal of Ophthalmology.* 2008.
4. **Apple DJ, Mamalis N, Olson RJ, Kincaid MC.** *Intraocular lenses-Evolution, designs, complications, and pathology.* Baltimore, Maryland, USA : Williams & Wilkins, 1989. 0-683-00240-6.
5. **Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F.** Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic IOL for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratokonus. *J Cataract Refract Surg.* 2012, 38:475-484.
6. **Lüllmann-Rauch R.** *Histologie.* s.l. : Thieme, 2003.
7. **Kohnen T.** *Refraktive Chirurgie.* s.l. : Springer Verlag, 2011.
8. **Speedwell L, Novakovic P, Sherrard ES, Taylor DS.** The Infant Corneal Endothelium. *Archives of Ophthalmology.* 1988.
9. **Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK.** Normal Endothelial Cell Density Range in Childhood. *Archives of Ophthalmology.* 1990.
10. **Mergler S, Pleyer U.** The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res.* 359-378, 2007, Bd. 26.
11. **Hoffer KJ, Kraff MC.** Normal Endothelial Cell Count Range. *Ophthalmology,* 87(9), 861–866. 1980.
12. **Joyce NC.** Cell cycle status in human corneal endothelium. *Experimental Eye Research.* Vol 81, 2005, Bd. Issue 6, 629-638.
13. **Schiebler TH, Schmidt W.** *Anatomie.* Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1991. ISBN 3-540-53822-4.
14. **Grehn F.** *Augenheilkunde.* Heidelberg : Springer Verlag, 2012, 31. Auflage. 978-3-642-11332-1.
15. **Bühren J, Bischoff G, Kohnen T.** Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Augenheilkundeupdate.* 1(1):35-52, 2011.
16. **Rabinowitz YS.** Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 42(4):297-319, 1998.
17. **Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA.** A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986.
18. **Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL.** Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol.* 2017.
19. **Kohlhaas M.** Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratokonus. *Ophthalmologie.* 105(8):785-93, 2008.
20. **Gruenauer-Kloevekorn C, Duncker GIW.** Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 223:493-502, 2006.
21. **Sinjab MM.** Classifications and patterns of keratoconus and keratectasia. [Buchverf.] M. M. Sinjab. *Quick guide to the management of keratoconus.* Berlin Heidelberg : Springer, 2012.
22. **Krachmer JH.** Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 96 (7):1217-21, 1978.
23. **Tummanapalli SS, Maseedupally V, Mandathara P, Rathi VM, Sangwan VS.** Evaluation of corneal elevation and thickness indices in pellucid marginal degeneration and keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 39:56-65, 2013.
24. **Amsler M.** Kèratocone classique et kèratocone fruste, arguments unitaire. *Ophthalmologica.* 111:96-101, 1946.
25. **OCULUS.** PentacamHR Gebrauchsanweisung. 2006.
26. **Blümle S, Kaercher T, Khairuddin R.** Richtige Kontaktlinsenhygiene. *Ophthalmologie.* 110(6):522-527, 2013.
27. **Swarbrick HA.** Orthokeratology review and update. *Optometry.* Vol 89, 2006, Bd. Issue 3, 124-143.
28. **Kohnen T, Kook D, Morral M, Güell JL.** Phakic intraocular lenses: Part 2: results and complications. *J Cataract Refract Surg.* 2010.
29. **Fechner P, Strobel J, Wichmann W.** Correction of myopia by implantation of a concave Worst iris claw lens into phakic eyes. *Refract Corneal Surg.* 1991.
30. **OPHTEC BV.** *ARTISAN/ARTIFLEX Phakic IOL Training Manual.* The Netherlands : s.n., 2007.

31. **Haigis W.** Intraokularlinsenberechnung. [Buchverf.] Kühle M, Kühle HJ Kroll P. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008, 3.Auflage, 388-405.
32. **Oculus Optikgeräte GmbH.** Pentacam-Das Messprinzip. [Online] Oculus GmbH, 2011. [Zitat vom: 24. 08 2013.] www.pentacam.de.
33. **Tetz M.** Rechtlinien zur Crosslinkingbehandlung und Folgetherapie. Augentagesklinik Prof. M. Tetz Spreebogen Berlin : s.n.
34. **GmbH, Ophtec.** *ARTISAN/Artiflex phakic IOL training manual*. 2007.
35. **Bortz J, Lienert GA.** *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2008, 3.Aufl.
36. **Urrets-Zavalía, A.** Fixed dilated pupil, iris atrophy and secondary glaucoma. A distinct clinical entity following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1963.
37. **Budo C, Hessloehl JC, Izak M, Luyten GP, Menezo JL, Sener BA, Tassignon MJ, Termote H, Worst JG.** Multicenter study of the Artisan phakic intraocular lense. *J Cataract Refract Surg*. 26:1163-1171, 2000.
38. **Dick HB, Alío J, Bianchetti M, Budo C, Christiaans BJ, El-Danasoury MA, Güell JL, Krumeich J, Landesz M, Loureiro F, Luyten GPM, Marinho A, Rahhal MS, Schwenn O, Spirig R, Thomann U, Venter J.** ARTISAN Toric PIOL European Multicenter Study. *Ophthalmology*. 110:150-162, 2003, Bd. American Academy of Ophthalmology.
39. **Güell JL, Morral M, Gris O, Gaytan J, Sisquella M, Manero F.** Five-year follow-up of 399 phakic Artisan-Verisyse implantation for myopia, hyperopia, and/or astigmatism. *Ophthalmology*. 115(6):1002-12, 2008.
40. **Tahzib NG, Nuijts RM, Wu WY, Budo CJ.** Long-term Study of Artisan Phakic IOL Implantation for the Correction of Moderate to High Myopia. *Ophthalmology*. 2007.
41. **Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO.** Central corneal endothelial cell changes over a 10 year period. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1997, Bde. Vol. 38, No. 3.
42. **Pop M, Payette Y.** Initial results of endothelial cell counts after Artisan lens for phakic eyes: an evaluation of the United States Food and Drug Administration Ophtec Study. *Ophthalmology*. 111(2):309-17, 2004.
43. **Saxena R, Boekhoorn SS, Mulder PG.** Long-term follow-up of endothelial cell change after Artisan phakic intraocular lens implantation. *Ophthalmology*. 115(4):608-613, 2008.
44. **Jonker SMR, Berendschot TTJM, Ronden AE, Saelens IEY, Bauer NJC, Nuijts RMMA.** Long-term endothelial cell loss in patients with Artisan toric phakic intraocular lenses: 5- and 10-year results. *Ophthalmology*. 2018.
45. **OPHTEC BV.** Gebrauchsinformation. *ARTISAN phake IOLs für die refraktive Korrektur*. Niederlande : Ophtec, März 2012.
46. **Stoiber J.** Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 225(8):R121-R141, 2008.
47. **Klühspies U, Grunder A, Goebels S, Schirra F, Seitz B.** Keratokonuslinse. *Ophthalmologe*. 110:830-838, 2013.
48. **Su S, Johns L, Rah MJ, Ryan R, Barr J.** Clinical performance of KreaSof IC in irregular corneas. *Clinical Ophthalmol*. 2015.
49. **Downie LE, Lindsay RG.** Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2015.
50. **Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, Zadnik K, CLEK Study Group.** Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 25:16-25, 2006.
51. **Wahrendorf I.** Leben mit Keratokonus. *Klin Monatsblätter Augenheilkd*. 223:877-888, 2006.
52. **Bergmanson JPG, Farmer EJ.** A return to primitive practice? Radial keratotomy revisited. *Contact Lens and Anterior Eye*. 1999 .
53. **Blavatskaia ED, Viazovskii IA, Barsegian LG.** Change in corneal curvature in intralaminar homotransplantation of discs of various diameter and thickness. *Oftalmol Zh*. 1967.
54. **Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatziofias Z , Spörl E.** Keratokonus: heutige Therapieoptionen. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*. 2017, Bd. Thieme.
55. **Daxer A, Mahmoud H, Venkateswaran RS.** Intracorneal continuous ring implantation for keratoconus: One-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2010.
56. **Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F, Holmes-Higgin D.** INTACS inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology*. 108(8): 1409-14, 2001 Aug.
57. **Alio JL, Shabayek MH, Artola A.** Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006.
58. **Colin J.** European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006, 32(5):747-55.
59. **Ruckhofer J.** Intraströmale corneale Ringsegmente und corneale Crosskinking bei Keratokonus. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2009, 226-R12.

60. **Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr.** Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 110:1396-1402, 2003.
61. **Bourges JL, Savoldelli M, Dighiero P, Assouline M, Pouliquen Y, BenEzra D, Renard G, Behar-Cohen F.** Recurrence of keratoconus characteristics: a clinical and histologic follow-up analysis of donor grafts. *Ophthalmology*. 110:1920-1925, 2003.
62. **de Toledo JA, de la Paz MF, Barraquer RI, Barraquer J.** Long-term progression of astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus: evidence of late recurrence. *Cornea*. 22:317-323, 2003.
63. **Kremer I, Eagle RC, Rapuano CJ, Laibson PR.** Histologic evidence of recurrent keratoconus seven years after keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 119:511-512, 1995.
64. **Sugita J, Kondo J.** Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol*. 1997.
65. **Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Szentmáry N.** DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologe*. 2013.
66. **Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM.** Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011.
67. **Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y.** Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cornea*. 2016.
68. **Alfonso JF, Palacios A, Montés-Mico R.** Myopic phakic STAAR collamer posterior chamber intraocular lenses for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2008.
69. **Alfonso JF, Fernandez-Vega L, Lisa C, Fernandes P, González-Méijome JM, Montés-Micó R.** Collagen copolymer toric posterior chamber phakic intraocular lens in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010.
70. **Kamiya K, Shimizu K, Kobashi H, Komatsu M, Nakamura A, Nakamura T, Ichikawa K.** Clinical outcomes of posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus: 6-month follow up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011.
71. **Karandikar S, Bhandari V, Raddy J.** Outcomes of implantable collamer lens V4 and V4c for correction of high myopia- a case series. *Nepal J Ophthalmol*. 14:164-172, 2015.
72. **Sedaghat M, Ansari-Astaneh MR, Zarei-Ghanavati M, Davis SW, Sikder S.** Artisan iris-supposed phakic IOL implantation in patients with keratoconus: a review of 16 eyes. *J Refract Surg*. 27(7):489-93, 2011.
73. **Venter J.** Artisan Phakic intraocular lens in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 25(9):759-64, 2009.
74. **Alio JL, Pena-Garcia P, Abdulla G F, Zein G, Abu-Mustafa SK.** Comparison of iris-claw and posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses in keratokonus. *J Cataract Refract Surg*. 2014.
75. **Wollensak G, Spoerl E, Seiler T.** Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 135(5):620-7, 2003.
76. **Kohlhaas M.** Keratokonus und Keratektasie: Neue Therapieoptionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 222-R24, 2005.
77. **Ehlers N, Hjortdal J, Funding M.** Modification of properties of corneal stroma by molecular crosslinking. *Ophthalmic Res*. 35:S17, 2003.
78. **Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T.** Thermomechanical behaviour of collagen-crosslinked porcine cornea. *Ophthalmologica*. 218:136-140, 2004.
79. **Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T.** Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen-crosslinking. *Cornea*. 23:503-507, 2004.
80. **Wollensak G, Aurich H, Pham DT.** Hydration behaviour of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg*. 33:516-521, 2007.
81. **Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE.** Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 34(5):796-801, 2008.
82. **Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F.** Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 25(4):371-6, 2009.
83. **Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO.** Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratokonus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 39, 1998, Bde. 2537-2546.
84. **Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R.** Age-related long-term functional results after riboflavin UVA corneal cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011:608041, 2011.
85. **Koller T, Mrochen M, Seiler T.** Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 35, pp.1358-1362, 2009.

86. **Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T.** Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut [Complications of corneal cross-linking]. *Ophthalmologe*. 2013.
87. **Raiskup F, Spoerl E.** Corneal Crosslinking with Riboflavin und Ultraviolet A. Part II. Clinical Indications and Results. *The Ocular Surface*. Vol 11-Issue2, April 2013, Bde. 93-108.
88. **Jacob S, Kumar DA, Agarwal Am, Basu S, Sinha P, Agarwal As.** Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*. 2014.
89. **Gore DM, Shortt AJ, Allan BD.** New clinical pathways for keratoconus. *Eye*. 2013.
90. **Ghanem VC, Ghanem RC, do Oliveira R.** Postoperativ pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea*. 2013.
91. **Soeters N, Wisse RPL, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG.** Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2015.
92. **Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon M-J.** Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2012.
93. **Bikbova G, Bikbov M.** Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol*. 2016.
94. **Kanellopoulos AJ.** Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 6:97-101, 2012.
95. **Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M.** The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54:1176-80, 2013.
96. **Hammer A, Richoz O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F.** Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014.
97. **Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK.** Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update. *Curr opin ophthalmol* . 2017.
98. **Herklotz J.** Astigmatismskorrektur mit Orthokeratologie-Linsen. *Deutsche Optikerzeitung*. 2005, 12.
99. **Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Kounis GA, Kontadakis GA, Yoo S, Pallikaris IG.** Transepithelial phototherapeutic keratectomy using a 231-nm solid state laser system followed by corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation. *J Ophthalmology*. 2010:146543, 2010.
100. **Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP.** Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus : Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2014.
101. **Kanellopoulos AJ, Binder PS.** Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. Aug, 26(7):891-5, 2007.
102. **Kanellopoulos AJ.** The Athens Protocol: Topography-guided partial PRK with CXL. *Cat & Refr Sug Today*. 2013.
103. —. My Ideal Ablation Pattern for Combined CXL Treatment. *Cat & Ref Surgery*. 8(3):50-53, 2013.
104. **Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, Yoo S, Pallikaris IG.** Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg*. 25(9):S807-11, 2009.
105. **Alessio G, L'abatte M, Sborgia C, La Tegola MG.** Photorefraktive keratectomy followed by cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 155(1):54-65, 2013.
106. **Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD.** Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefraktive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg*. 2017.
107. **Chan CC, Sharma M, Wachler BS.** Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 33:75-80, 2007.
108. **Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F.** Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal ring and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 35(12):2084-91, 2009.
109. **Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G.** Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea*. 28(7):719-23, 2009.
110. **Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Kurian M.** Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 61(8):451-455, 2013.

111. **Cakir H, Pekel G, Perente I, Genç S.** Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 23(5):629-34, 2013.
112. **Kremer I, Aizenman I, Lichter H, Shayer S, Levinger S.** Simultaneous wavefront-guided photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 38(10):1802-7, 2012.
113. **Yeung SN, Ku JYF, Lichtinger A, Low SAW, Kim P, Rootman DS.** Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 39(8):1146-51, 2013.
114. **Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Zotta P, Yoo SH, Pallikaris IG.** Combined corneal collagen cross-linking and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers imaging.* 2011.
115. **Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Cherfane G, Jarade E.** Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surgery.* 2013.
116. **Shafik Shaheen M, El-Kateb M, El-Samadouny MA, Zaghloul H.** Evaluation of toric implantable collamer lens after corneal collagen crosslinking in treatment of early-stage keratoconus: 3-year follow up. *Cornea.* 2014.
117. **Doroodgar F, Niazi F, Sanginabadi A, Niazi S, Baradaran-Rafii A, Alinia C, Azargashb E, Ghoreishi M.** Comparative analysis of the visual performance after implantation of the toric implantable collamer lens in stable keratoconus: a 4-year follow-up after sequential procedure (CXL+TICL implantation). *BMJ Open Ophth.* 2016.
118. **Coskunseven E, Sharma DP, Jankov MR 2nd, Kymionis GD, Richo O, Hafezi F.** Collagen copolymer toric phakic intraocular lens for residual myopic astigmatism after intrastromal corneal ring segment implantation and corneal collagen crosslinking in a 3-stage procedure for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 39(5):722-9, 2013.
119. **Vazirani J, Basu S.** Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 7:2019-2030, 2013.
120. **Navas A, Tapia-Herrera G, Jaimes M, Graue-Hernández EO, Gomez-Bastar A, Ramirez-Luquín T, Ramirez-Miranda A.** Implantable collamer lenses after intracorneal ring segments for keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2012.
121. **Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Poo-López A, Montés-Micó R.** Intrastromal corneal ring segments and posterior chamber phakic intraocular lens implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg.* 2011.
122. **Moshirfar M, Fenzl CR, Meyer JJ, Neuffer MC, Espandar L, Mifflin MD.** Simultaneous and sequential implantation of Intacs and Verisyse phakic intraocular lens for refractive improvement in keratoconus. *Cornea.* 2011.
123. **Tiveron MC Jr, Alio del Barrio JL, Kara-Junior N, Plaza-Puche AB, Abu-Mustafa SK, Zein G, Alió JL.** Outcomes of toric iris-claw phakic intraocular lens implantation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *J Refract Surg.* 2017.
124. **Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS, Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases.** Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015.
125. **Vaughan, Asbury.** *General Ophthalmology.* s.l.: Appleton & Lange, 2011. ISSN 1550-0004.
126. **Hüsler J, Zimmermann H.** *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte.* Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, 2010, 5. Aufl.
127. **Krieglstein GK, Jonescu-Cuypers CP, Severin M.** *Atlas der Augenheilkunde.* Heidelberg: Springer Verlag, 1999. 3-540-64001-0.
128. **Wollensak G.** "Haze" oder bandförmige Keratopathie nach Crosslinking-Behandlung? *Ophthalmologie.* 2008.
129. **Coskunseven E, Onder M, Kymionis GD, Diakonis VF, Arslan E, Tsiklis N, Bouzoukis DI, Pallikaris I.** Combined Intacs and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconic patients with extreme myopia. *Am J Ophthalmol.* 144(3):387-389, 2007.
130. **Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T.** Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 32(5):837-45, 2006.
131. **Burns DM, Johnston FM, Frazer DG, Patterson C, Jackson AJ.** Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol.* 88(10):1252-5, 2004.
132. **CD, Binkhorst.** Implantation of artificial lenses into the eye; new pupil or iris clip lens fixation method. *Ned Tijdschr Geneesk.* 103(25):1289-94, 1959.
133. **Kymionis GD, Mikropoulos DG, Portaliou DM, Voudouragaki IC, Kozobolis VP, Konstas AGP.** An Overview of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL). *Advances in Therapy.* 30:858-869, 2013.

134. **Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA.** Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 152:748-55, 2011.
135. **Li X, Yang H, Rabinowitz YS.** Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg.* 35(9):1597-603, 2009.
136. **Budo C, Bartels MC, van Rij G.** Implantation of Artisan toric phakic intraocular lenses for the correction of astigmatism and spherical errors in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 21(3):218-22, 2005.
137. **Sauder G, Jonas JB.** Treatment of keratoconus by toric foldable intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 13(6):577-9, 2003.
138. **Wollensak G.** Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 17(4):356-60, 2006.
139. **Krueger RR, Kanellopoulos AJ.** Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *J Refract Surg.* 26(10):S827-32, 2010.
140. **Izquierdo L Jr, Henriquez MA, McCarthy M.** Artiflex phakic intraocular lens implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconic eyes. *J Refract Surg.* 27(7):482-7, 2011.
141. **Cannon DJ, Foster CS.** Collagen crosslinking in keratoconus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 17(1):63-65, 1978.
142. **Krumeich JH, Knülle A, Krumeich BM.** Deep anterior lamellar (DALK) vs. penetrating keratoplasty (PKP): a clinical and statistical analysis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 225(7):637-48, 2008.
143. **Kanellopoulos AJ, Spadea L.** The ideal ablation pattern for combined treatments: CXL plus PRK. *Cataract & Refractive Surgery Today Europe.* 2013.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

---

„Ich, Marlene Luise Denisiuk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Phake irisfixierte Vorderkammerlinsen bei Refraktionsanomalien und progressivem Keratokonus / iris fixated anterior chamber lens in phakic eyes with refractive anomalies and progressive keratoconus** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

---

## 9 Lebenslauf

---

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Danksagung

---

Meine Danksagung geht an Prof. Dr. Manfred Tetz, der durch seine wertvolle Mentorenschaft und innovativen Behandlungsansätze diese Arbeit möglich gemacht hat. Sein Einfluss geht über diese Arbeit hinaus und wird immer ein Grundstein meiner Hingabe für die Ophthalmologie sein. Ich danke dem gesamten Team der Augentagesklinik Spreebogen Berlin für ein wunderbares Arbeitsumfeld und gute Zusammenarbeit. Für die wichtige Unterstützung und Korrektur sowie Denkanstöße möchte ich Dr. Isaak Fischinger danken, der viel Zeit und freundliche Kritik investiert hat, um diese Arbeit dem Leser verständlich zu machen.

Ein großer Dank geht an meine geschätzten Kollegen Dr. Astrit Fejza, Dr. Danilo Dragisic und Margharita Bigi, die sich die Zeit genommen haben, diese Arbeit zu lesen und zu verbessern und die mich mit ihrer gemeinsamen Zeit im Arbeitsalltag stets bereichert haben und es zu meiner Freude bis heute noch tun.

Einen unerschöpflichen und tief empfundenen Dank geht an Diana und Kathrin, die diese Arbeit auf Form und Inhalt überprüft haben, aber viel mehr eine große Unterstützung in meinem Leben darstellen sowie Esther, Dimitria und Coralie, die zusätzlich für regelmäßige nötige Ablenkung gesorgt haben. Ebenfalls danke ich den erfolgreich promovierten und in ihrem medizinischen Einsatz motivierenden und sehr geschätzten Doktorinnen und viel wichtiger fantastischen Freundinnen Meliha, Lilly und Carolin. Einen nicht minder wertvollen Dank möchte ich an In-Kyung richten, die die Rahmenbedingungen der optischen Darstellung dieser Schrift um ihre Expertise ergänzt hat.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Vorbild und Bruder Alexander, dessen Promotion effizienter fertig gestellt wurde, da sein Zeitmanagement immer tadellos ist, sowie seine Bereitschaft, für Wissenschaft Opfer zu bringen.

Der wichtigste Dank gebührt meinen Eltern Anna und Henryk, die mit Ihrer lebenslangen Motivation und uneingeschränkter Zuwendung die Doktorarbeit ermöglicht und mich immer grenzenlos unterstützt haben.