

Die Hamburger Refraktive Datenbank

PRIV.-DOZ. DR. S. J. LINKE^{1,2}, DR. T. KATZ^{1,2}, DR. J. STEINBERG¹,
DR. A. FRINGS¹, PROF. DR. G. RICHARD¹

1 Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

2 Care Vision

Die kontrollierte Anwendung von Excimer-generiertem UV-Licht der Wellenlänge 193 nm ermöglicht eine sehr präzise Modulation von Hornhautgewebe. Im Jahr 1981 wurde der heute weit verbreitete Excimer ArF Laser erstmals experimentell in organischem Gewebe eingesetzt. Zwei Jahre später führte Theo Seiler [1] die erste therapeutische Excimer-Laserbehandlung an einem Patienten mit einer Hornhautdystrophie durch. Seitdem haben die Anwendungsmöglichkeiten der Excimer-Hornhautchirurgie insbesondere auf dem Feld der refraktiven Laserchirurgie stark zugenommen.

Die Forschungsarbeiten unserer Arbeitsgruppe basieren auf der »Hamburger Refraktiven Datenbank«, die im Zeitraum 2006–2010 in Zusammenarbeit zwischen der Augenklinik des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) und Care Vision systematisch aufgebaut wurde. Prä-, intra-, sowie postoperative Parameter von 27832 Augenlaser-Operationen aus neun Augenlaserzentren wurden inkludiert. In der »Hamburger Refraktiven Datenbank« sind u. a. die folgenden präoperativen Parameter erhoben worden: manifeste- und Zyklorrefraktion, unkorrigierte und bestkorrigierte Sehschärfe, Pachymetrie, Augeninnendruckmessung, Hornhaut-Tomographie (Pentacam oder Orbscan), mesopische Pupillengröße (Colvard Pupillometer), Spaltlampenbefund und Funduskopie in Mydriasis.

Themenschwerpunkte unserer Arbeit sind u. a. eine systematische normative Datenerhebung und basierend hierauf die Keratokonus-Früherkennung.

Exemplarisch möchten wir ein Teilprojekt [2] vorstellen, welches sich mit der okulären Dominanz beschäftigt. Die okuläre Dominanz hat in der Vorbereitung und Planung einer Augenlaserbehandlung einen wichtigen Stellenwert [3] und kommt insbesondere bei presbyopen Patienten auch im klinisch-operativen Alltag in Form der Monovision zum Einsatz [4]. Hier wird das dominante Auge für die Ferne korrigiert und das

nichtdominante Auge wird gering kurzsichtig belassen mit dem Ziel, die Nahsicht zu verbessern.

Diese klinische Praxis basiert auf der Beobachtung, dass die Suppression eines verschwommenen Bildes in der Ferne im nichtdominanten Auge zerebral einfacher zu verarbeiten ist. Die chirurgisch induzierte Anisometropie sollte 2.5 D nicht übersteigen und vor einer operativen Korrektur intensiv mit Kontaktlinsen oder Probierbrille simuliert werden. Basierend auf unseren vorangegangenen Studien zur Anisometropie [5] und zur okulären Dominanz in 10264 myopen Individuen [6] wurde das hier skizzierte Teilprojekt initiiert mit dem Ziel, die okuläre Dominanz (= Führungsauge) und deren Assoziation zur Refraktion (Sphäre und Zylinder), Alter, Geschlecht, rechten/linken Auge insbesondere in anisometropen hyperopen Patienten zu analysieren. Insgesamt wurden 1274 hyperope Individuen, die sich mit der Frage der operativen Korrektur ihrer Fehlsichtigkeit vorstellten, in die retrospektive Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 44.4 ± 11.7 Jahre, das mittlere sphärische Äquivalent (SE) $+ 2.5 \pm 1.2$ D und der mittlere Astigmatismus betrug $- 1.38 \pm 1.4$ D. Die Testung der okulären Dominanz wurde mit dem »Lochtest« standardisiert durchgeführt. Eine Rechtsdominanz wurde in 57.4% und eine Linksdominanz in 40.5% der hyperopen Patienten festgestellt. Nichtdominante Augen waren stärker hyperop ($+ 2.6 \pm 1.27$ D versus $+ 2.35 \pm 1.16$ D; $P < 0.001$) und wiesen einen höheren Zylinder ($- 1.3 \pm 1.3$ D versus $- 1.2 \pm 1.2$ D; $P = 0.003$) im Vergleich zu dominanten Augen auf. Zur genauen Charakterisierung von Refraktionsfehlern inkl. Größe und Achslage des Zylinders ist eine Vektoranalyse notwendig. Wir verwendeten in unserer Studie die Vektoranalyse nach Thibos, um Differenzen im refraktiven Status (SE, Jo, J45) zwischen dominanten und nichtdominanten Augen in der Subgruppenanalyse zu identifizieren. Falls die okuläre Dominanz eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Fehlsichtigkeiten spielt, sollte sich dieser Effekt insbesondere in anisometropen Patienten manifestieren.

So war bei Individuen mit einer SE Anisometropie > 2.5 D das nichtdominante Auge in 95.2% (SE $+ 4.7 \pm 1.4$ D) stärker hyperop im Vergleich zu 4.8% der Individuen, bei denen das dominante Auge (SE $+ 1.8 \pm 0.94$ D; $P_{adj} < 0.001$) stärker hyperop war. Mit Hilfe einer multivariat logistischen Regressionsanalyse konnten wir zeigen dass eine Zunahme der SE Anisometropie um 1 D mit einer Odds Ratio (OR) von 2.03 einhergeht. Hierdurch kann die Tendenz, dass das nichtdominante Auge das stärker hyperope Auge ist, quantifiziert werden. Bezüglich astigmatischer Anisometropie > 2.5 D ($n = 27$) war in 89% der hyperopen Patienten die Hornhautverkrümmung im nichtdominanten Auge stärker ausgeprägt ($- 3.8 \pm 1.1$ D) verglichen mit dem dominanten Auge ($- 1.4 \pm 1.4$ D; $P < 0.001$).

Cheng et al. [7] stellten die Hypothese auf, dass die Ausprägung der okulären Dominanz zwischen Individuen variiert und eine stärker ausgebildete okuläre Dominanz eventuell in einer höheren Anisometropie resultieren könnte. In Einklang mit dieser These beobachteten wir eine abnehmende Prävalenz von »unentschlossenen« Individuen (d.h. keine eindeutige Rechts- oder Linksdominanz) mit zunehmender Anisometropie: während 2.4% der Individuen mit einer Anisometropie < 0.5 D bezüglich okulärer Dominanz keine klare Präferenzangaben (= »unentschlossen«) war in der Gruppe mit einer Anisometropie > 2.5 keine Person »unentschlossen«. Die beobachtete Tendenz war allerdings statistisch nicht signifikant ($P=0.27$).

Im klinischen Alltag bedeutet Excimer Monovision in presbyopen hyperopen Individuen eine Überkorrektur im nichtdominanten Auge, welche mit einem höheren Laser-Gewebeabtrag verbunden ist. Aufgrund unserer Studienergebnisse (nichtdominante Augen stärker hyperop) ist deshalb die Population geeigneter Kandidaten limitiert – nicht zuletzt auch durch eine reduzierte Vorhersagbarkeit und erhöhte Regressionstendenz bei hohen Hyperopiekorrekturen ($+3$ bis $+4$ D). Kritisch bleibt anzumerken, dass aufgrund des Studiendesigns (retrospektive Querschnittsstudie) und der Selektion refraktiver Patienten mit Hilfe unserer Ergebnisse keine abschließenden Thesen zur Kausalität und zeitlichen Assoziation zwischen okulärer Dominanz und Hyperopie formuliert werden können. Der Einfluss möglicher Faktoren wie z.B. Umwelteinflüsse und genetische Determinanten müssen durch weitere, ins-

besondere longitudinal-prospektive Studien, charakterisiert werden.

Es erscheint sinnvoll, in zukünftigen Studien zur okulären Dominanz nicht nur eine Rechts- bzw. Linksdominanz zu attestieren, sondern durch die Verwendung mehrerer Testverfahren Hinweise auf die Stärke der okulären Dominanz zu gewinnen.

Epidemiologische Studien wie die hier vorgelegte Untersuchung können zusätzliche Aspekte liefern und somit das Verständnis zur Entwicklung und Progression von Fehlsichtigkeiten verbessern. Unsere Studien sind in Anbetracht einer weltweit zunehmenden Prävalenz von Refraktionsanomalien [8] von besonderer Bedeutung.

DIE »HAMBURGER REFRAKTIVE DATENBANK« UND ASSOZIIERTE PROJEKTE

Die tomographische Analyse der Hornhaut ermöglicht eine exakte Lokalisation und Pachymetrie sowohl der zentralen, als auch der dünnsten Stelle der Hornhaut. Als Ausgangspunkt möglicher ektatischer kornealer Veränderungen kommt der dünnsten Stelle der Hornhaut eine besondere Bedeutung zu [9, 10]. Zudem konnten die Entfernung der dünnsten Stelle vom Zentrum und die pachymetrische Differenz zwischen der zentralen und der dünnsten Hornhautdicke bereits als Prädiktor für mögliche ektatische Veränderungen definiert werden [11–13].

In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle [14] sowie zur pachymetrischen Differenz zwischen zentraler und dünnster Stelle der Hornhaut ($\Delta\text{Pachy}_z\text{-Pachy}_d$) systematisch analysiert [15]. Für eine möglichst exakte Abgrenzung zwischen pathologischen und physiologischen Pachymetriewerten, d.h. der Ermittlung von Trennwerten (sogenannte »cut-offs«), ist jedoch der Vergleich mit an Keratokonus erkrankten Augen unumgänglich und Gegenstand aktueller Studien unserer Arbeitsgruppe.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeiten werden in weiteren, bereits initiierten Studien der Einfluss der untersuchten präoperativen Parameter auf die Sicherheit, die Effektivität und die refraktive Stabilität von Augenlaserbehandlungen

(LASIK, PRK) analysiert. Im Sinne der Evidenzbasierten Medizin sind die vorliegenden Daten deshalb unverzichtbar, um kontinuierlich die medizinischen Entscheidungsprozesse bei der Planung und Durchführung einer Augenlaserbehandlung zu optimieren.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass mit Hilfe der »Hamburger Refraktiven Datenbank« biometrische Normdaten und deren Interaktionen für ein großes, zentral-europäisches refraktives Kollektiv bezüglich wichtiger prä-operativer Parameter erhoben wurden. Diese bilden in bereits initiierten Studien die Ausgangsbasis für weitere Projekte mit dem Ziel, die Unterscheidung zwischen normaler und erkrankter Hornhaut zu präzisieren und somit u.a. das präoperative Screening von Patienten mit der Frage nach refraktiver Chirurgie weiter zu verbessern [16–18] und den Keratokonus in den sehr frühen Formen (subklinisch) zuverlässiger zu erkennen.

LITERATUR

1. Seiler T., Bende T., Wollensak J. [Correction of astigmatism with the Excimer laser]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1987; 191 (3): 179–83.
2. Linke S.J., Baviera J., Richard G., Katz T. Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: analysis of 1274 hyperopic individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (9): 5362–9.
3. Farid M., Steinert R.F. Patient selection for monovision laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(4): 251–4.
4. Garcia-Gonzalez M., Teus M.A., Hernandez-Verdejo J.L. Visual outcomes of LASIK-induced monovision in myopic patients with presbyopia. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 381–6.
5. Linke S.J., Richard G., Katz T. Prevalence and Associations of anisometropia with spherical ametropia, cylindrical power, age and sex in refractive surgery candidates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011.
6. Linke S.J., Baviera J., Munzer G., Steinberg J., Richard G., Katz T. Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: analysis of 10,264 myopic individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (12): 9166–73.
7. Cheng C.Y., Yen M.Y., Lin H.Y., Hsia W.W., Hsu W.M. Association of ocular dominance and anisometropic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (8): 2856–60.
8. Bloom R.I., Friedman I.B., Chuck R.S. Increasing rates of myopia: the long view. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (4): 247–8.
9. Ambrosio R., Jr., Caiado A.L., Guerra F.P., Louzada R., Roy A.S., Luz A., et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg.* 2011; 27 (10): 753–8.
10. Ambrosio R., Jr., Alonso R.S., Luz A., Coca Velarde L.G. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32 (11): 1851–9.
11. Ashwin P.T., Shah S., Pushpoth S., Wehbeh L., Ilango B. The relationship of Central Corneal Thickness (CCT) to Thinnest Central Cornea (TCC) in healthy adults. *Cont Lens Anterior Eye.* 2009; 32 (2): 64–7.
12. Nilforoushan M.R., Speaker M., Marmor M., Abramson J., Tullo W., Morschauser D., et al. Comparative evaluation of refractive surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, Pentacam, and wavefront analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34 (4): 623–31.
13. Rufer F., Sander S., Klettner A., Frimpong-Boateng A., Erb C. Characterization of the thinnest point of the cornea compared with the central corneal thickness in normal subjects. *Cornea.* 2009; 28 (2): 177–80.
14. Linke S.J., Steinberg J., Eddy M.T., Richard G., Katz T. Relationship between minimum corneal thickness and refractive state, keratometry, age, sex, and left or right eye in refractive surgery candidates. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37 (12): 2175–80.
15. Linke S.J., Ceyrowski T., Steinberg J., Kuhnhardt K., Richard G., Katz T. Central Versus Thinnest Pachymetry of the Cornea and Thinnest Point Vector Length: Impact of Ocular Side, Refractive State, Age, and Sex. *Cornea.* 2012.
16. Belin M.W., Ambrosio R., Jr. Corneal ectasia risk score: statistical validity and clinical relevance. *J Refract Surg.* 2010; 26 (4): 238–40.
17. Randleman J.B., Woodward M., Lynn M.J., Stulting R.D. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology.* 2008; 115 (1): 37–50.
18. Saad A., Gatinel D. Association of corneal indices for the detection of ectasia-susceptible corneas. *J Refract Surg.* 2012; 28 (3): 166; author reply -7.

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan J. Linke, Jahrgang 1972, ist leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard). Nach der Schulausbildung am humanistischen Schönborn Gymnasium in Bruchsal studierte er Humanmedizin an der Ruprecht-Karls Universität in Heidelberg und promovierte dort im Jahr 2000. Nach Abschluss des Studiums arbeitete Herr Dr. Linke als Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Mitarbeiter zunächst im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes am Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Udo Bartsch, bevor er im darauffolgenden Jahr an die Universitäts-Augenklinik Hamburg-Eppendorf wechselte. Er erhielt 2005 die Anerkennung als Facharzt für Augenheilkunde. 2012 wurde er habilitiert und erhielt die *venia legendi* für das Fach Augenheilkunde. Seine klinischen Schwerpunkte liegen in der Hornhaut- und refraktiven Chirurgie. Der klinisch-wissenschaftliche Fokus liegt in dem Ausbau der Hamburger Refraktiven Datenbank, der Früherkennung des Keratokonus, und der intraoperativen Wellenfrontaberrimetrie. Grundlagenwissenschaftlich arbeitet er an der Entwicklung eines Pikosekundenlasersystems für die Hornhaut.

FÖRDERUNGEN UND AUSZEICHNUNGEN

Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Arbeiten von Dr. Linke in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Bartsch wurden mehrfach mit dem Posterpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft prämiert. Zudem wurde Dr. Linke durch die Forschungsförderung der DOG für innovative wissenschaftliche Projekte in der Augenheilkunde unterstützt. Im Rahmen der diesjährigen Tagung der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte wurde Herr Dr. Linke für die Arbeit »Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: Analysis of 1274 hyperopic individuals« mit dem Hans-Sautter-Preis geehrt. Herr Dr. Linke ist Gutachter zahlreicher internationaler wissenschaftlicher Fachzeitschriften.



Priv.-Doz. Dr. med. Stephan J. Linke

Leitender Oberarzt der Augenklinik
des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: 040 7410-53314
Telefax: 040 7410-52338
E-Mail: s.linke@uke.de

KONTAKT

