

Verbesserung der refraktiven Ergebnisse durch Nomogramme

Die refraktive Chirurgie mit modernen Lasersystemen stellt heute ein etabliertes Verfahren zur Korrektur von Kurz- und Weitsichtigkeit sowie von Astigmatismus dar. Dank der technologischen Errungenschaften auf dem Gebiet der kornealen Laserchirurgie (z. B. Scanning-spot-Laser, „Eye-tracking“) konnte vor allem die Reproduzierbarkeit der refraktiven Ergebnisse in den letzten Jahren nochmals deutlich verbessert werden. Einen wesentlichen Anteil an diesen Verbesserungen haben die sorgfältige und zielorientierte Datenerfassung und die statistische Bewertung klinischer Daten innerhalb von Studien, welche zumeist durch die Gerätehersteller selbst durchgeführt werden. Unter solchen kontrollierten Studienbedingungen lassen sich heute exzellente refraktive Ergebnisse mit sehr guter Vorhersagbarkeit erzielen (■ **Abb. 1**).

In der täglichen Praxis weichen die Bedingungen jedoch oft von den idealisierten Voraussetzungen innerhalb einer großen kontrollierten klinischen Studie ab. Einzelne Lasersysteme werden heute in vielen Fällen von mehreren Ärzten benutzt. Die Bedingungen bei der Voruntersuchung (z. B. Visusprüfung, Refraktionsbestimmung), beim operativen Eingriff (z. B. Mikrokeratom, „Flap handling“, Erfahrung des Operators) und der postoperativen Betreuung (z. B. durch den überweisenden Arzt) sind sehr vielschichtig und führen oft zu Schwankungen in der Vorhersagbarkeit des Ergebnisses. Dies erschwert den Einsatz von Herstellernomogrammen, welche unter Studienbedingungen erstellt wurden.

Eine praxisnahe Lösung kann durch individuelle, auf den jeweiligen Operateur, das einzelne Lasersystem oder unterschiedliche Mitarbeiterteams angepasste Nomogramme erzielt werden. Trotz ihrer großen Bedeutung für die tägliche Anwendung von refraktiven Lasersystemen findet sich in der Literatur nur eine begrenzte Anzahl von Publikationen über die Entwicklung [1,6,9,10,11,15,18,19,20,22] und Umsetzung von Nomogrammen in der operativen Praxis [2,4,16,17].

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Möglichkeit der Ergebniskontrolle und der Verbesserung von Behandlungsergebnissen durch systematische Datenerfassung und Nomogrammanalyse an kleinen Fallzahlen aufzuzeigen.

Grundlagen der Nomogrammerstellung

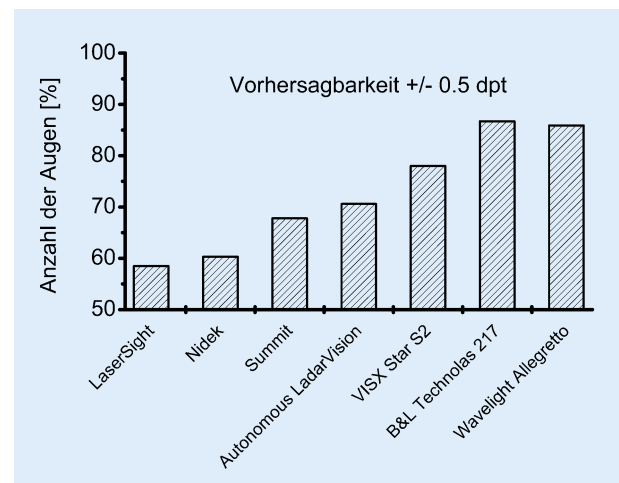
Die subjektive Refraktion gilt bis heute immer noch als der „Goldstandard“ für die

Erfassung der optischen Fehler des Auges und somit auch als Basis für refraktive Korrekturen. Die metrische Erfassbarkeit der Refraktion ist prädestiniert für statistische Auswertungen und soll somit an dieser Stelle weiter betrachtet werden. Einige der in der Folge beschriebenen Vorgehensweisen lassen sich auch auf Nomogramme für topographie- oder wellenfrontgeführte Behandlungen anwenden. Deren Darstellung würde aber den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Hornhautscheitelabstand

Üblicherweise wird die Refraktion als Basiswert mit dem Autorefraktometer und nachfolgend die subjektive Refraktion Sph_{ref} mithilfe von Phoroptern oder Brillengestellen ermittelt. Die Behandlung selbst erfolgt in der Hornhautebene, weshalb gerade bei hohen Refraktionskorrekturen der Hornhautscheitelabstand (HSA) mitberücksichtigt werden muss. Grund-

Abb. 1 ▶ Vorhersagbarkeit unterschiedlicher kommerzieller Lasersysteme. Prozentsatz der Augen innerhalb 0,5 dpt zur angestrebten Zielrefraktion. Alle Daten wurden im Rahmen von klinischen Studien für Zulassungsverfahren bei der „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA erhoben, aus den Berichten für die einzelnen Studien entnommen und zusammengestellt. Die Berichte selbst sind auf der Internetseite der FDA (<http://www.fda.gov>) publiziert



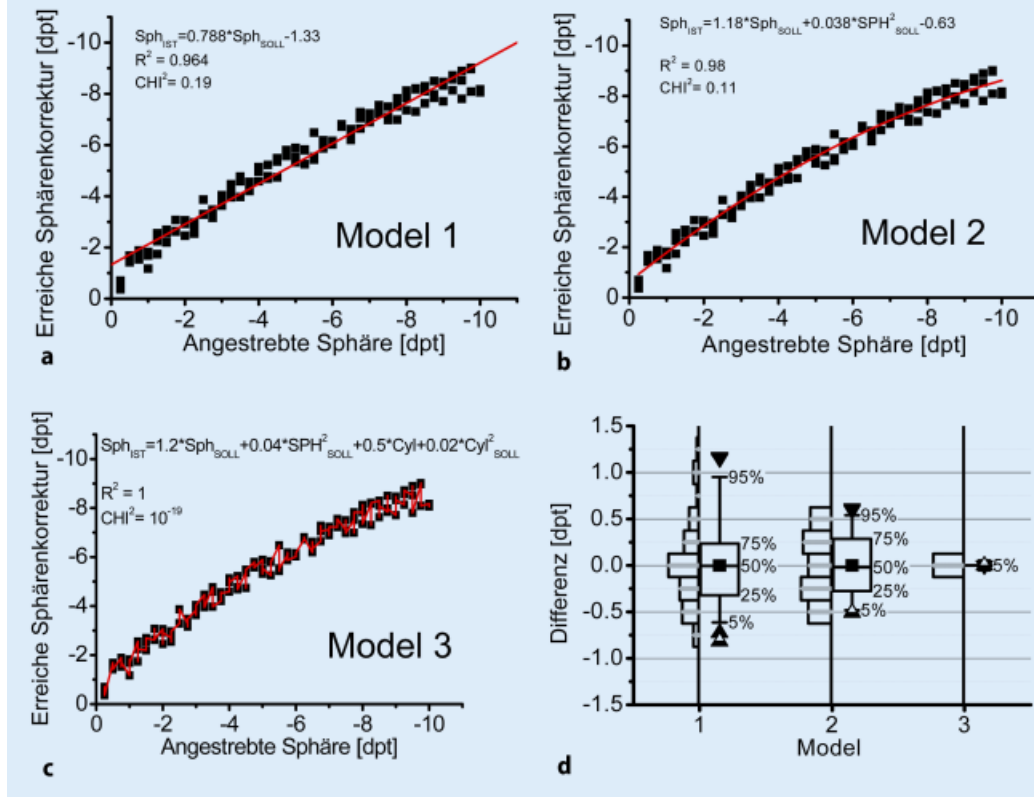


Abb. 2 ◀ Vergleich unterschiedlicher Fit-Modelle mit einem vorgegebenen theoretischen Datensatz (120 Augen). Alle zeigen sehr gute Korrelation mit Datensatz, jedoch ermöglichen Fit-Modelle ohne Berücksichtigung des Zylinders keine Verbesserung in Streuung des Ergebnisses. **a** Linearer Fit, **b** Polynom 2. Ordnung mit parabolischem Anteil, **c** Fit-Modell für Sphäre und Zylinder, **d** Histogramm und Perzentilen für die Residuen. Deutliche Reduktion der Streuung bzw. Verbesserung der Vorhersagbarkeit durch Verwendung von Nomo-

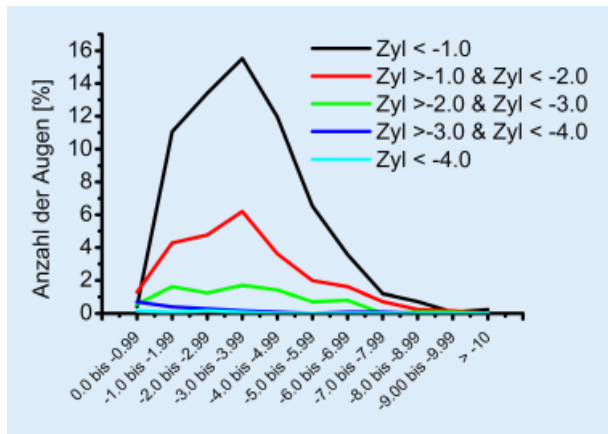


Abb. 3 ◀ Typische Verteilungsstatistik für Sphäre und Zylinder bei Patienten für refraktive Chirurgie (LASIK). Sehr inhomogene Datenverteilung. Die meisten behandelten Augen liegen im Bereich von -2,0 bis -6,0 dpt mit einem Astigmatismus von -2,0 dpt oder weniger. Daten wurden aus von der FDA publizierten Studienergebnissen unterschiedlicher Laserhersteller zusammengefasst

sätzlich lassen sich für diesen zwei wesentliche Einflüsse auf die Vorhersagbarkeit des refraktiven Ergebnisses diskutieren:

1. Systematische Abweichung von der Zielrefraktion bei hohen Korrekturen;
2. erhöhte Streuung des refraktiven Ergebnisses bei Verwendung von fixen Standardwerten für den Hornhautscheitelabstand.

Die Sphäre in der Hornhautebene Sph_{HH} lässt sich über folgende Gleichung berechnen [3]:

$$Sph_{HH} = \frac{Sph_{ref}}{1 \pm HSA * Sph_{ref}}$$

Aus Gleichung 1 ergibt sich, dass bei Myopiekorrekturen eine geringere Abtragung als der eigentliche refraktionierte Wert erfolgt und bei Hyperopie ein höherer Refraktionswert. Diese kann bei Nichtberücksichtigung des Hornhautscheitelabstands, z. B. im Falle einer Myopiekorrektur von -8,0 dpt (refraktionierter Wert), bereits eine Überkorrektur von 0,5 dpt bedeuten. Deshalb wird von den meisten Laserherstellern der Hornhautscheitelabstand bei der Eingabe der Behandlungsdaten abgefragt. Dennoch ist es oft

Praxis, den Hornhautscheitelabstand bei der Refraktionsbestimmung nicht zu erfassen und durch einen typischen Wert (z. B. 13 mm) zu ersetzen. Der individuelle Hornhautscheitelabstand variiert jedoch typischerweise im Bereich von 12 bis 16 mm. Berechnet man die refraktionierte Sphäre in der Hornhautebene ohne Berücksichtigung des individuellen Hornhautscheitelabstands, so ergibt sich bei hohen Myopiekorrekturen von mehr als -8,0 dpt bzw. bei Hyperopiekorrekturen von mehr als +6 dpt ein systematischer Fehler von 0,25 dpt oder mehr. Deshalb sollte bei der Behandlung von hohen Refraktionsfehlern unbedingt der individuelle Hornhautscheitelabstand berücksichtigt werden. An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zu anderen Regionen in der Welt die Behandlung von solch hohen Myopien oder Hyperopien im deutschsprachigen Raum nicht mehr empfohlen wird. Das Resultat einer Vernachlässigung des individuellen Hornhautscheitelabstands ist eine erhöhte Streuung der Ergebnisse. Deren klinische Relevanz ist aufgrund der schlechteren Refraktionsgenauigkeit bei hochgradig Fehlsichtigen jedoch als gering einzustufen.

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Vorhersagbarkeit refraktiver Ergebnisse kann durch sog. Nomogramme deutlich verbessert werden. Diese erlauben eine statistische Bewertung von operativen Behandlungsdaten. Voraussetzung hierfür ist die systematische Erfassung von prä- und postoperativen Daten. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Möglichkeiten von Nomogrammen in der Ergebniskontrolle und -verbesserung von refraktiven Eingriffen zu analysieren sowie deren Grenzen bei kleinen Patientenkollektiven aufzuzeigen.

Methode. Auf der Basis bereits bekannter statistischer Unsicherheiten bei refraktiven Ergebnissen wurden unterschiedliche Nomogrammanalysen für Datensätze von insgesamt 65 Augen durchgeführt. Hierbei wurden die angenommenen Verteilungsfunktionen für die Ausgangsrefraktion variiert. Die theoretischen Ergebnisse wurden mit klinischen Daten aus 3 Patientenkollektiven verglichen.

Ergebnisse. Die Einführung von Nomogrammen in die Behandlung ermöglicht eine signifikante Reduktion der Nachbehandlungsrate auch bei der Analyse kleiner Patientenkollektive. Theoretische Untersuchungen zeigen, dass eine homogene Datenverteilung eine Grundvoraussetzung für Nomogramme ist, da sie die größte Zunahme der Vorhersagbarkeit refraktiver Ergebnisse ermöglicht. Ausreißer werden jedoch durch solche statistischen Nomogramme nicht erfasst.

Schlussfolgerung. Nomogramme führen zu einer Verbesserung der Vorhersagbarkeit von Refraktionsergebnissen. Dabei liegt die Grenze der Vorhersagbarkeit bei heutigen Nomogrammen bei etwa 90% innerhalb von $\pm 0,5$ dpt.

Schlüsselwörter

Refraktive Ergebnisse · Nomogramme · Vorhersagbarkeit

Nomograms for the improvement of refractive outcomes

Abstract

Background. Nomograms are efficient tools to improve the predictability of refractive procedures by using statistical methods to analyze pre- and postoperative refractive data. The purpose of this work was to analyze the clinical relevance and limitations of nomograms in a case series.

Methods. Computer simulations based on the known unpredictability for refractive outcomes were performed for three different distribution functions of the preoperative refractions. In addition, the clinical applicability was investigated in three different cohorts that underwent laser in situ keratomileusis (LASIK).

Results. The use of individual nomograms significantly improves the predictability of

the refractive outcome. However, theoretical investigation demonstrates that a homogeneous data distribution within cohorts is a key factor for predictable nomogram calculations. Outliers within the cohorts are not integrated into the nomogram calculation due to the mathematical model used.

Conclusions. Nomograms are helpful for improving refractive outcomes. However, they are currently limited to approximately 90% within ± 0.5 D.

Keywords

Refractive outcomes · Nomograms · Predictability

Fazit dieser Betrachtung ist, dass zur Vereinheitlichung und Linearisierung der Daten eine Berechnung von Nomogrammen in der Hornhautebene unter Berücksichtigung des Hornhautscheitelabstands notwendig ist. Eine Berücksichtigung des individuellen Hornhautscheitelabstands kann zu einem gewissen Grade zu einer Reduktion der Ergebnisstreuung führen. Zur Vereinfachung werden wir uns im weiteren Verlauf dieser Arbeit nur auf Refraktionsdaten in der Hornhautebene beziehen.

Nomogramme

Ein Nomogramm ist ein zweidimensionales Diagramm, an dem eine mathematische Funktion oder ein Zusammenhang näherungsweise abgelesen werden kann. In einem graphischen Nomogramm sind in der Regel Skalen enthalten, an denen einerseits bekannte Werte aufgetragen sind (z. B. angestrebte sphärische Korrektur) und andererseits das Ergebnis (z. B. erreichte sphärische Korrektur) abgelesen werden kann. Die Genauigkeit, mit der die Funktionswerte abgelesen werden, hängt von der Genauigkeit ab, mit der einzelne Datenpunkte im Diagramm ablesbar sind und eine numerische Ausgleichsfunktion bestimmt werden konnte.

In der Regel werden Nomogramme dazu verwendet, mittlere Abweichungen von einer Sollvorgabe auszugleichen. Wenig bekannt ist jedoch, dass sich über geeignete statistische Modelle auch eine Reduktion der Streuung des Ergebnisses erzielen lässt. Gerade in der refraktiven Chirurgie lassen sich Modelle erstellen, die mögliche nichtlineare Zusammenhänge berücksichtigen. Als Beispiel lassen sich nicht nur die linearen und quadratischen Abhängigkeiten von der Sollvorgabe der Sphärenkorrektur, sondern auch mögliche lineare oder quadratische Einflüsse der zusätzlich durchgeführten Zylinderkorrektur auf das Ergebnis der Sphäre bestimmen [9,10]:

$$\begin{aligned} SPH_{IST} = & A * SPH_{SOLL} + B * SPH_{SOLL}^2 \\ & + C * Cyl_{SOLL} + D * Cyl_{SOLL}^2 \\ & + konst. \end{aligned}$$

Sphäre

Zylinder

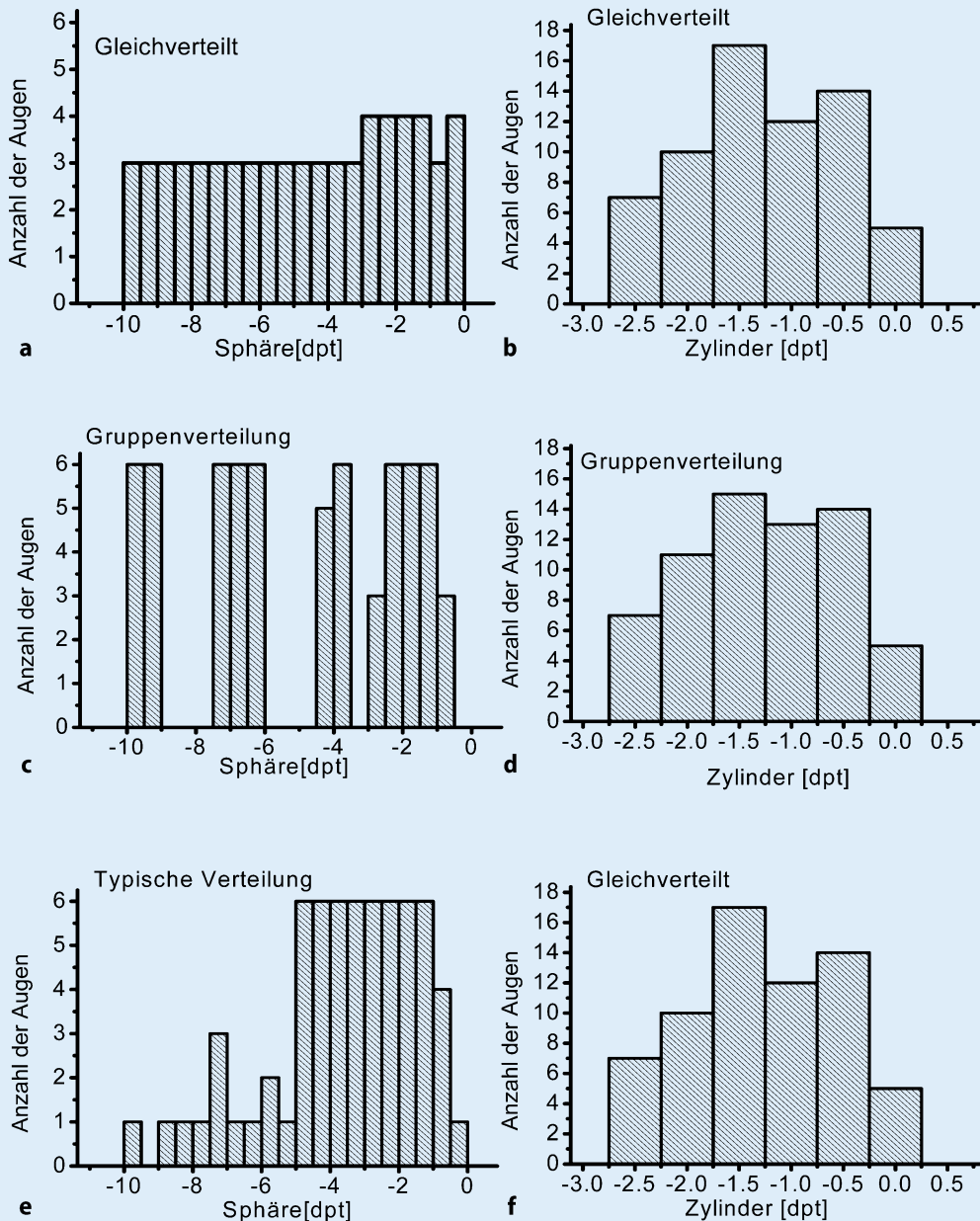


Abb. 4 ◀ Histogramme für in der Simulation verwendete Daten. **a** Sphärenverteilung für gleichverteilte Gruppe, **b** Zylinderverteilung für gleichverteilte Gruppe, **c** Sphärenverteilung für Gruppenverteilung, **d** Zylinderverteilung für Gruppenverteilung, **e** Sphärenverteilung für typisch verteilte Gruppe, **f** Zylinderverteilung für typisch verteilte Gruppe. Alle Daten auf Basis eines theoretischen Modells (siehe **Tab. 1**) und mit statistischem Fehler von 0,3 dpt Standardabweichung überlagert

In **Tab. 2** wird die Wirkung solcher gekoppelter Abhängigkeiten verdeutlicht. Alle hier angewendeten Fit-Modelle (Ausgleichsfunktionen) zeigen eine exzellente Korrelation von $r^2 > 0,96$. Im Gegensatz zu Modellen, welche sowohl den Einfluss der Sphäre als auch des Zylinders berücksichtigen, können Modelle, welche sich nur auf die Sphäre oder ggf. andere Einflussfaktoren (z. B. Alter, Mikrokera-tom, usw.) beschränken, keine Verbesserung in der Streuung erzielen. Die Wahl

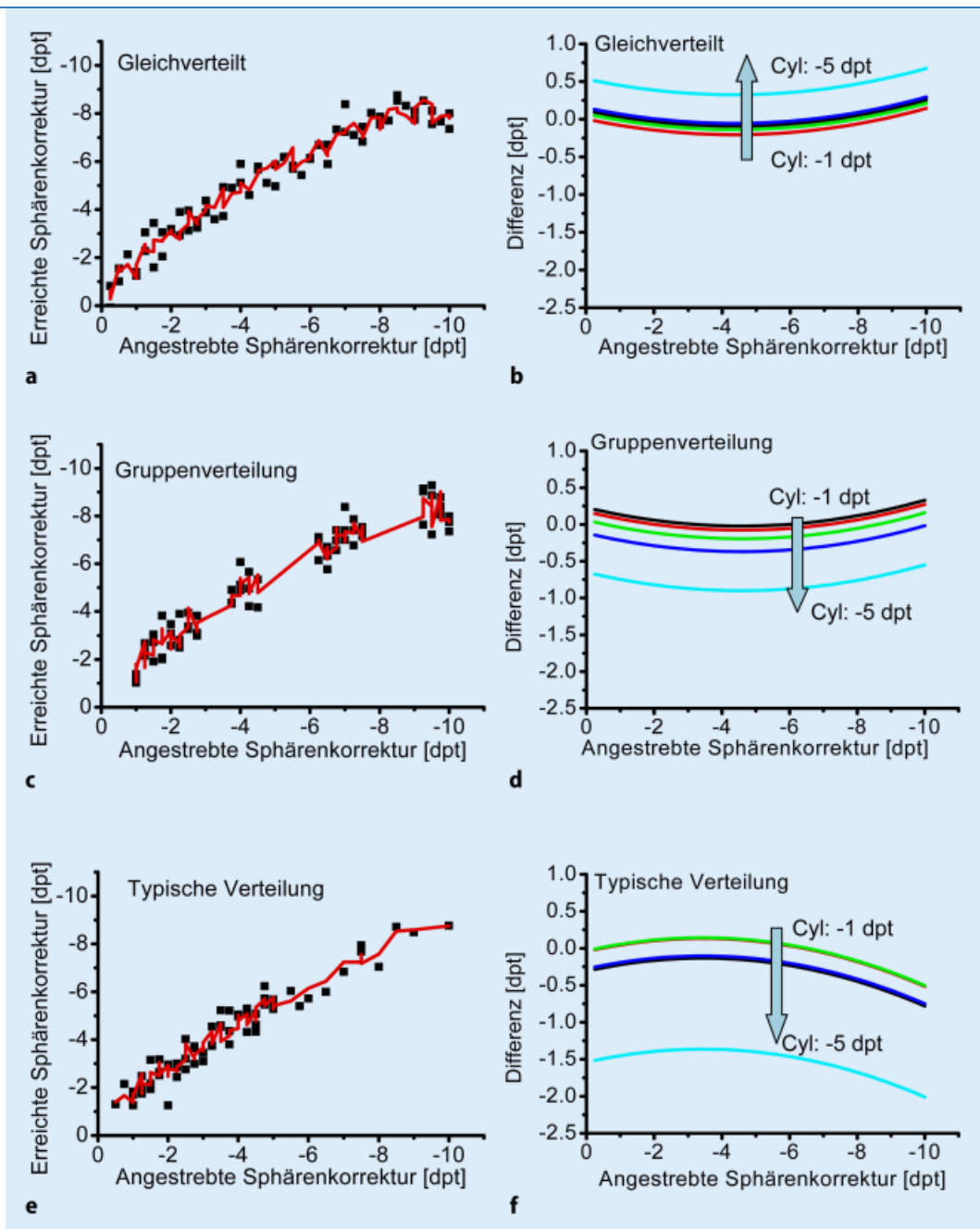
des Fit-Modells für den jeweiligen zu untersuchenden Datensatz ist entscheidend für die Genauigkeit und Anwendbarkeit des Nomogramms.

Simulation von klinischen Daten

Grundsätzlich lassen sich klinische Daten in der refraktiven Chirurgie sehr gut für Simulationen von Fit-Modellen verwenden. Dies begründet sich aus der Kenntnis typischer präoperativer Behandlungs-

daten sowie der zu erwartenden Genauigkeit. Die Genauigkeit der subjektiven Refraktion liegt im Bereich von etwa 0,3 dpt [21]; deshalb müssen bei der Erstellung von theoretischen Behandlungsergebnissen auch entsprechende Unsicherheiten in den simulierten Ergebnissdaten berücksichtigt werden. Am einfachsten lässt sich dies über eine Normalverteilung mit einer Standardabweichung von 0,3 dpt realisieren, welche den simulierten Daten überlagert wird.

Abb. 5 ► Simulierte Nomogrammberechnungen für gleich- (oben), gruppen- (Mitte) und typische Verteilung (unten). Verschiedene Verteilungsfunktionen führen bei gleichen Modellannahmen zu unterschiedlichen Fehlern bei Nomogrammbestimmung (rechte Seite). **a,b** Geringster Fehler bei gleichverteilten Datensätzen, **c,d** gefolgt von Gruppen- und **e,f** typischer Verteilung. Fehler im Nomogramm wirkt sich insbesondere auf Kopplung zwischen sphärischen und zylindrischen Refraktionswerten aus



Auch die Verteilung von Refraktionswerten in großen Patientenkollektiven ist sehr gut dokumentiert. In **Abb. 3** ist die Verteilung für Sphäre und Zylinder unterschiedlicher Studien im Rahmen von Zulassungsverfahren der „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA (<http://www.fda.gov>) gezeigt. Bei kleinen Patientenkollektiven kann es jedoch auch hier zu abweichenden Verteilungen innerhalb der Refraktionsbereiche kommen. Hierbei kann es neben der typischen Verteilung (siehe **Abb. 3**) auch zu Gleichverteilungen oder Gruppenver-

teilungen kommen. Bei Gleichverteilung ergibt sich für den gesamten Dioptrienbereich eine konstante Anzahl von Augen. Bei Gruppenverteilungen (Cluster) zeigt sich eine überdurchschnittliche Häufung von Augen in bestimmten Refraktionsbereichen, während andere Refraktionsbereiche nur wenige oder keine Augen beinhalten. In **Abb. 4** sind drei unterschiedliche simulierte Patientenverteilungen dargestellt. Hier wurden jeweils 65 Augen aus den in **Abb. 2** verwendeten Augen gemäß den Bedingungen für die Verteilung ausgewählt und die Daten für die er-

reichte Korrektur mit einem statistischen Fehler von 0,3 dpt (Standardabweichung) überlagert. Während bei diesen Gruppen primär die Verteilung der Sphäre über den Bereich von 0 bis -10,0 dpt verändert wurde, blieb die Verteilung des Zylinders im Bereich von 0 bis -3,0 dpt in allen Gruppen gleich.

Das Ergebnis der Ausgleichsrechnung für die gleich- und gruppenverteilten sowie für die typisch verteilten Augen verdeutlicht den Einfluss der Verteilungsfunktion für den Erfolg einer Nomogrammanalyse (siehe **Tab. 1**). Bei den gleichver-

Tab. 1 Koeffizientenvergleich des Fit-Modells bei unterschiedlich homogen verteilten Patientendaten

Modell	A*SPH _{SOLL}	B*SPH ² _{SOLL}	C*CYL _{SOLL}	D*CYL ² _{SOLL}	Konst.
Theoretisch	1,20	0,04	0,50	0,02	0,0
Gleichverteilt	1,29±0,08	0,05±0,008	0,59±0,32	0,06±0,12	0,12±0,22
Gruppenverteilt	1,31±0,09	0,05±0,008	0,52±0,32	-0,02±0,12	0,23±0,23
Typische Verteilung	1,09±0,09	0,025±0,009	0,11±0,33	-0,10±0,12	-0,31±0,25

Tab. 2 Demographische Daten der Patientengruppen A, B und C

Gruppe	Anzahl Augen n	Alter in Jahren (Mittelwert)	Präoperatives sphärisches Äquivalent (dpt)
A	35	37	-5,52±2,66
B	71	38	-4,42±2,35
C	84	36	-4,78±2,87

teilten Augen zeigt sich in **Abb. 5** eine sehr gute Übereinstimmung mit den theoretischen Vorgaben. Die Abweichungen liegen im Bereich von $\pm 0,15$ dpt oder weniger zur theoretischen Vorgabe bei Zylinderkorrekturen bis -3 dpt. Etwas größere Abweichungen von der theoretischen Vorgabe lassen sich bereits bei den gruppenverteilten Augen feststellen ($>0,25$ dpt). Das Fit-Ergebnis für die typische Verteilung von Augen zeigt insbesondere bei hohen ($>-7,0$ dpt) und geringen Korrekturen (<2 dpt) deutliche Überkorrekturen von bis zu $-0,75$ dpt auf. Aus **Abb. 5** ist auch ersichtlich, dass bei Extrapolation der Wertebereiche, hier Zylinder $-5,0$ dpt, eine Instabilität der ermittelten Nomogramme eintritt. Solche Instabilitäten oder eben die Extrapolation der Daten in unerlaubte Bereiche können zu massiven Über- oder Unterkorrekturen führen – in unserem Beispiel bis zu -2 dpt Überkorrektur. Einen Ausweg für diese Problematik liefert nur eine Beschränkung der Anwendungsbereiche des Nomogramms auf die Wertebereiche, für welche es erstellt wurde, oder die Wahl eines geeigneten bzw. reduzierten Fit-Modells (z. B. Reduktion der Koeffizienten).

Grundsätzlich lassen sich mit Nomogrammen deutliche Verbesserungen der mittleren refraktiven Ergebnisse erzielen. Mit anderen Worten lassen sich damit systematische Abweichungen zwischen der angestrebten und der erreichten Korrektur ausgleichen. Zusätzlich kann man bei der Wahl eines geeigneten Fit-Modells auch eine Minimierung der Streuung erzielen. Dadurch lässt sich die Vorhersagbarkeit einer refraktiven Korrektur verbessern.

Patientenkollektiv

Das ausgewählte Patientenkollektiv unterliegt bewusst keinen strengen Studienkriterien, sondern entspricht den im Zeitraum von September 2000 bis Dezember 2001 mit dem „WaveLight Allegretto“ an der Augenklinik des Universitätsklinikums Zürich (Schweiz) operierten Patienten (**Tab. 2**). Im Juni 2000 wurden nach der Installation des Lasersystems 35 Augen operiert (Gruppe A). Im Zeitraum Dezember 2000 bis Juni 2001 wurden nach einer technischen Kontrolle des Lasers 71 Augen behandelt (Gruppe B). Ab Juli 2001 bis Dezember 2001 wurde ein entsprechend den Resultaten der Gruppe B angepasstes Nomogramm angewendet (84 Augen; Gruppe C).

Die Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt. Frauen und Männer waren etwa gleich verteilt. Es wurden sowohl Erst- als auch Re-LASIK-Operationen erfasst. Der Eingriff wurde jeweils zuerst am nichtführenden und zwischen einem Tag und einem Monat später am führenden Auge vorgenommen.

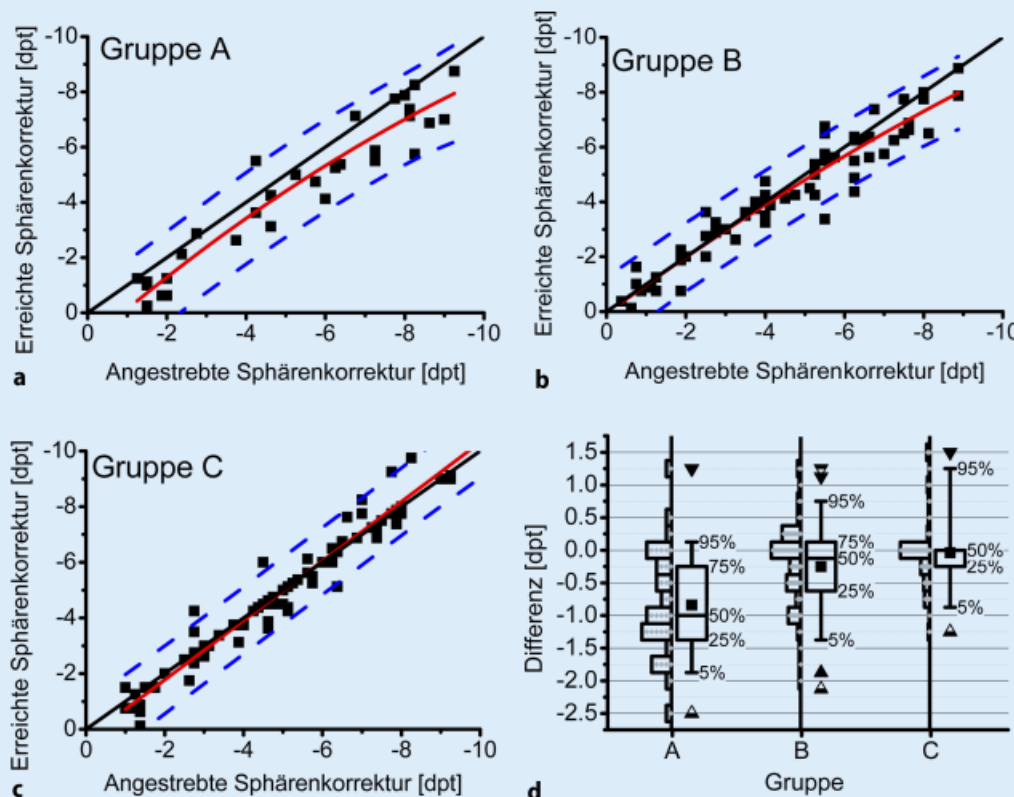
Alle Patienten wurden am Tag der Operation einer gründlichen augenärztlichen Kontrolle unterzogen. Dabei wurde auch eine Allgemeinanamnese erhoben, wobei speziell bestehende rheumatische Erkrankungen und Allergien abgeklärt wurden. Präoperativ und zu jedem Kontrolltermin wurde eine ophthalmologische Untersuchung mit Messung der Hornhautradialen, die Bestimmung der objektiven und subjektiven Refraktion und des Visus, eine Untersuchung des vorderen Augenschnitts, des Fundus und die Messung des intraokularen Drucks durchgeführt. Die

objektive Refraktion wurde mithilfe eines Autorefraktometers (Fa. Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Jena) gemessen. Die Sehschärfenbestimmung erfolgte unter Verwendung eines Sehzeichenprojektors („Rodamat M“, Fa. Rodenstock). Untersuchungen der vorderen (und hinteren) Abschnitte erfolgten mittels Spaltlampenuntersuchung (mit dem Kontaktglas). Die Bestimmung des Augeninnendrucks erfolgte unter Verwendung eines Applanationstonometers nach Goldmann, und die Messung der Hornhautdicke erfolgte mittels eines Pachymeters („Pachymeter 8P 2000“, Fa. Tomey). Die Bestimmung der kornealen Topographie erfolgte mit dem „Oculus Keratograph“.

Präoperativ erfolgte eine ausführliche Aufklärung über Risiken und mögliche Komplikationen des geplanten Eingriffs. Die postoperative Zielrefraktion wurde nach Aufklärung der Patienten im Gespräch festgelegt. Zumeist wurde Emmetropie gewählt. Einige Patienten entschieden sich jedoch für eine gewisse Restmyopie am Nichtführungsauge (Monovision).

Die LASIK- bzw. Re-LASIK-Operationen sind alle unter Lokalanästhesie mit Proparacain 0,5% durchgeführt worden. Die Photoablation ins stromale Wundbett wurde direkt nach dem lamellären Schnitt mit einer mittleren Schnittdicke von $130\ \mu\text{m}$ („Supratome“, Fa. Schwind, Kleinostheim) bzw. nach Wiedereröffnen des Interfaces mit einem Irisspatel bei der Re-LASIK durchgeführt. Zur Anwendung gelangte für alle Eingriffe dasselbe Lasergerät („Allegretto“, Fa. WaveLight). Der Flap wurde anschließend reponiert und das Interface mit BSS gespült. Für die erste Nacht wurde die Hornhaut mit einer Verbandskontaktlinse (getränkt mit Floxal^(r) und Fluorometholon^(r)) versorgt. Ab dem ersten postoperativen Tag wurden die Patienten angewiesen, das Glukokortikoid Fluorometholon^(r) (0,1%) in Tropfen 2-mal pro Tag in der ersten und einmal täglich in der zweiten Woche postoperativ zu verwenden. Es wurde eine erste Kontrolle am ersten postoperativen Tag durchgeführt, bei welcher die Kontaktlinse entfernt wurde, der unkorrigierte Visus orientierend geprüft, die korrekte Flap-Position nachkontrolliert und nach einem allfälligen Hornhautödem, bzw. residu-

Abb. 6 ▶ Refraktive Ergebnisse der 3 Patientengruppen. **a** Angestrebte gegenüber erreichter Korrektur für Gruppe A, **b** Gruppe B und **c** Gruppe C sowie **d** Histogramme und Perzentilen für die Differenz zwischen angestrebter und erreichter Sphärenkorrektur. Während von A nach C über B sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung mittels Nomogramm und Behebung technischer Fehler verbessert werden konnte, hat sich dadurch Streubreite (Ausreißerwerte) nicht verbessert



ellen Debris gesucht wurde. Einen Monat nach der Operation wurde neben dem klinischen Status auch die subjektive Refraktion (unkorrigiert und bestkorrigiert) erhoben.

Als Ausschlusskriterien galten eine seit weniger als einem Jahr konstante Brechkraft des Auges, Alter unter 18 Jahren, das Vorliegen eines Keratokonus oder eine anderweitig bedingte Visusbeeinträchtigung, aufgrund derer die Refraktionsverbesserung keine Visussteigerung erwarten ließ (z. B. Katarakt oder Hornhautdystrophien).

Klinische Ergebnisse

Neben der Optimierung von Behandlungsergebnissen ermöglichen Nomogramme eine objektive Kontrolle der refraktiven Ergebnisse. In **Abb. 6** sind die angestrebten gegenüber den erreichten Korrekturen für alle drei Patientenkollektive dargestellt. Wie aus **Abb. 6a** ersichtlich ist, weicht die mittlere erreichte Korrektur deutlich von der angestrebten ab (etwa $-1,0$ dpt). Diese systematische Unterkorrektur zeigt sich auch im entsprechenden Histogramm für die Dif-

ferenz zwischen angestrebter und erreichter Korrektur. Zusätzlich verdeutlicht das Histogramm der Gruppe A in **Abb. 6d** auch die große Streuung innerhalb dieser Gruppe; dies entspricht einer schlechteren Vorhersagbarkeit (23% innerhalb von $\pm 0,5$ dpt). Diese großen Abweichungen beim refraktiven Ergebnis (siehe auch **Abb. 1**) konnten nicht auf klinische, operative oder methodische Probleme zurückgeführt werden. Im Rahmen einer technischen Überprüfung des Lasersystems durch den Hersteller wurde ein interner Energiesensor als möglicher Fehlergrund identifiziert.

Gruppe B wurde nach der technischen Revision des Lasersystems behandelt, jedoch ohne Berücksichtigung eines individuellen Nomogramms. In **Abb. 6b** und **5d** ist eine deutliche Verbesserung der Vorhersagbarkeit nachzuweisen. Jedoch zeigte sich immer noch eine große mittlere Überkorrektur bei Myopiekorrekturen von >-5 dpt. Auch die Vorhersagbarkeit (38% innerhalb von $\pm 0,5$ dpt) lag bei dieser Gruppe noch deutlich hinter der aus größeren Studien bekannten Vorhersagbarkeit (z. B. **Abb. 1**).

Gruppe C konnte bereits mit einem individualisierten Nomogramm behandelt werden. Es zeigt sich keine relevante mittlere Abweichung zwischen angestrebter und erreichter Korrektur (**Abb. 6c**). Auch die Streuung konnte durch Berücksichtigung einer Zylinderkopplung reduziert werden (**Abb. 6d**). Die Vorhersagbarkeit lag mit 65% innerhalb von $\pm 0,5$ dpt deutlich über der Vorhersagbarkeit der Gruppen A oder B und im Bereich größerer klinischer Studien [12].

In **Abb. 6d** fällt auf, dass die Einführung der hier beschriebenen Verbesserungen zwischen den einzelnen Gruppen zu einer Verbesserung der Vorhersagbarkeit der Augen innerhalb von $\pm 0,5$ dpt geführt hat. Jedoch hat sich die 5%/95%-Perzentile mit einer Breite von nahezu 2 dpt im Vergleich aller 3 Gruppen nicht wesentlich verändert. Dies lässt darauf schließen, dass im Rahmen der Nomogrammerstellung nicht alle relevanten Einflussfaktoren berücksichtigt wurden.

Diskussion

Nomogramme ermöglichen eine systematische Kontrolle der refraktiven Ergeb-

nisse innerhalb eines Behandlungszentrums. Der Vergleich mit publizierten Daten oder mit Ergebnissen von klinischen Studien hilft bei der Bewertung der statistischen Resultate und bietet somit eine Einschätzung des Erfolgs. Die Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren auf die Sphäre, wie z. B. eine Zylinderkorrektur oder die präoperative Hornhautkrümmung, bietet die Möglichkeit, auch die Streuung der Ergebnisse zu minimieren und somit die Vorhersagbarkeit zu verbessern.

Eine bessere Vorhersagbarkeit des refraktiven Ergebnisses wirkt sich direkt auf die Nachbehandlungsrate aus. Geht man von einer notwendigen Nachbehandlung bei einer Abweichung von mehr als 0,75 dpt aus, so lässt sich eine Nachbehandlungsrate für Gruppe A von etwa 65 auf 28% in Gruppe B und sogar 12% in Gruppe C senken.

Die Reduktion der Streubreite durch Nomogramme ist jedoch auch beschränkt. Auffällig ist, dass sich zwar die Anzahl der Augen innerhalb eines Bereichs von $\pm 0,5$ dpt deutlich verbessern lässt, eine Reduktion der 95%-Perzentile allerdings nicht möglich war. Grund hierfür sind unzureichende Modellannahmen für das Nomogramm, welche andere physiologische oder klinische Faktoren bisher nicht erfassen, die das refraktive Ergebnis beeinflussen können. Auch Multiregressionsanalysen an größeren Patientenkollektiven liefern keine schlüssige Erklärung für die große Streubreite von bis 1,5–2 dpt (5%/95%-Intervall [2,5,8]). Es erscheint so, dass die Vorhersagbarkeit von 90% der behandelten Augen innerhalb etwa $\pm 0,5$ dpt eine gegenwärtige Schallmauer für Myopiekorrekturen über einen Refraktionsbereich von etwa –1 bis –10 dpt bedeutet.

Kohnen et al. berichteten über die klinischen Ergebnisse nach LASIK von 100 Augen mit Myopie und myopem Astigmatismus [13]. Die Vorhersagbarkeit lag bei 65,2% im Bereich von $\pm 0,5$ dpt und bei 89,1% bei $\pm 1,0$ dpt. Jedoch betrug der Prozentsatz der Augen innerhalb $\pm 2,0$ dpt nur 98,9%. Gabler et al. [7] berichteten über eine Vorhersagbarkeit von 86% im Bereich von $\pm 0,5$ dpt nach LASEK für Myopie bis –6,0 dpt. Auch in dieser Studie finden sich jedoch Unterkorrekturen von 1 bis 2 dpt in 4% der Fälle. Ei-

ne deutlich schlechtere Vorhersagbarkeit von etwa 36% findet man bei Hyperopiebehandlungen [14]. Ursache für diese schlechteren Ergebnisse sind vermutlich nicht in den schlecht angepassten Nomogrammen, sondern vielmehr in den Vorgängen bei der Wundheilung oder bei den Behandlungsalgorithmen selbst zu suchen.

Fazit für die Praxis

Nomogramme (insbesondere individualisierte) helfen, die Vorhersagbarkeit von Refraktionsergebnissen deutlich zu verbessern und stellen somit eine qualitätssichernde Maßnahme für den Erfolg einer refraktiven Behandlung dar. Allerdings ist heutigen Nomogrammen eine Grenze bei einer Vorhersagbarkeit von etwa 90% innerhalb von $\pm 0,5$ dpt gesetzt.

Korrespondierender Autor

PD Dr. M. Mrochen

IROC AG, Institut für Refraktive und Ophthalmochirurgie
Stockerstraße 37, 8002 Zürich
info@iroc.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Alpins NA, Goggin M (2004) Practical astigmatism analysis for refractive outcomes in cataract and refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 49(1): 109–122
- Anderson NJ, Hardten DR, Davis EA, Schneider TL, Samuelson TW, Lindstrom RL (2003) Nomogram considerations with the Technolas 217A for treatment of myopia. *J Refract Surg* 19(6): 654–660
- Atchison D, Smith G (2000) Optics of the human eye: Butterworth Heinemann, S 62–64
- Caster AI, Hoff JL, Ruiz R (2004) Nomogram adjustment of laser in situ keratomileusis for myopia and myopic astigmatism with the Alcon LADARVision system. *J Refract Surg* 20(4): 364–370
- Corbett MC, O'Brart DP, Warburton FG, Marshall J (1996) Biologic and environmental risk factors for regression after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 103(9): 1381–1391
- Ditzen K, Handzel A, Pieger S (1999) Laser in situ keratomileusis nomogram development. *J Refract Surg* 15(2 Suppl): S197–201

- Gabler B, von Mohrenfels CW, Herrmann W, Lohmann CP (2004) Laser epithelial keratomileusis (LASEK) for treatment of myopia up to –6.0 D. Results from 108 eyes after 12 months. *Ophthalmology* 101(2): 146–152
- Hersh PS, Schein OD, Steinert R (1996) Characteristics influencing outcomes of excimer laser photorefractive keratectomy. Summit Photorefractive Keratectomy Phase III Study Group. *Ophthalmology* 103(11): 1962–1969
- Holladay JT, Kezirian GM (2001) Optimized Nomograms for improved LASIK outcomes. Am Acad Ophthalmol, New Orleans, USA
- Holladay JT, Moran JR, Kezirian GM (2001) Analysis of aggregate surgically induced refractive change, prediction error, and intraocular astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 27(1): 61–79
- Huang D, Stulting RD, Carr JD, Thompson KP, Waring GO (1999) Multiple regression and vector analyses of laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism. *J Refract Surg* 15(5): 538–549
- Kezirian D, Stonecipher K (2004) Subjective assessment of mesopic visual function after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmol Clin North Am* 17(2): 211–224
- Kohnen T, Steinkamp GWK, Schnitzler EM, Baumeister M, Wellermann G, Bühren J et al. (2001) LASIK for treatment of myopia and myopic astigmatism. Results of a prospective study on 100 eyes after a 1 year follow-up period. *Ophthalmologie* 98(11): 1044–1054
- Kohnen T, Mirshahi A, Cichocki M, Bühren J, Steinkamp GWK (2003) Laser in situ keratomileusis for correction of hyperopia and hyperopic astigmatism using a scanning spot excimer laser. Results of a prospective clinical study after 1 year. *Ophthalmologie* 100(12): 1071–1078
- Lian J, Zhang Q, Ye W, Zhou D, Wang K (2002) [An analysis of regression after laser in situ keratomileusis for treatment of myopia]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 38(6): 363–366
- Lindstrom RL, Linebarger EJ, Hardten DR, Houtman DM, Samuelson TW (2000) Early results of hyperopic and astigmatic laser in situ keratomileusis in eyes with secondary hyperopia. *Ophthalmology* 107(10): 1858–1863; discussion 63
- Mirshahi A, Kohnen T (2002) [Scientific evaluation and quality assurance in refractive surgical interventions. Evaluation of the Datagraph med computer program]. *Ophthalmologie* 99(8): 629–635
- Moniz N, Fernandes ST (2002) Nomogram for treatment of astigmatism with laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 18(3 Suppl): S323–326
- Naeser K, Hjortdal J (2001) Multivariate analysis of refractive data: mathematics and statistics of spherocylinders. *J Cataract Refract Surg* 27(1): 129–142
- Thibos LN, Horner D (2001) Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 27(1): 80–85
- Thibos LN, Hong X, Bradley A, Applegate RA (2004) Accuracy and precision of objective refraction from wavefront aberrations. *J Vis* 4(4): 329–351
- Yang SH, Van Gelder RN, Pepose JS (1998) Neural network computer program to determine photorefractive keratectomy nomograms. *J Cataract Refract Surg* 24(7): 917–924

Holz, F.G.; Pauleikhoff, D.; Spaide, R.F.; Bird, A.C.

Altersabhängige Makuladegeneration

Heidelberg: Springer Verlag 2004, 2. Auflage, 240 S., (ISBN 3-540-00078-X), 49.95 EUR



Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) gehört in den Industrieländern zur häufigsten Ursache für einen Verlust der zentralen Sehschärfe.

Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahren mit einer weiterhin kontinuierlichen Zunahme zu rechnen. Aus diesem Grund sind multiple interdisziplinäre Anstrengungen auf nationaler und internationaler Ebene initiiert worden, um die Kenntnisse über die Pathogenese, Epidemiologie zu verbessern und neue therapeutische Ansätze zu evaluieren. Die erzielten Ergebnissen und neuen Erkenntnisse liegen nun in deutscher und englischer Sprache als zweite Auflage des Buches „Altersabhängige Makuladegeneration“ herausgegeben von Holz, Pauleikhoff, Spaide und Bird (Springer-Verlag, Heidelberg) vor.

Bei der verwirrenden Vielzahl an wichtigen und weniger wichtigen Publikationen zu diesem Thema ist es überaus begrüßenswert, dass es Holz et al. in ihrer zweiten Auflage gelungen ist, ein plastisches „up-date“ vom Verständnis der AMD und ein „state of the art“ der gegenwärtigen Therapie herausgebracht zu haben. Alle bereits in der ersten Auflage erstellten Kapitel wurden grundlegend überarbeitet und relevante Neuentwicklungen implementiert. Im Diagnostikteil werden neue Untersuchungsmethoden und deren Bedeutung in der Beurteilung der AMD bewertet, wobei man die optischen Kohärenz Tomographie (OCT) in der posttherapeutischen Evaluierung von Behandlungsergebnissen hätte stärker betonen können. Auf dem weiten Feld an neuen Therapieoptionen werden alle gegenwärtigen Möglichkeiten beschrieben und deren Grenzen aufgezeigt. Auch die prophylaktische Rolle von antioxidativen Substanzen, sowie neue Laserverfahren werden kritisch evaluiert. Wegweisende Erfahrungen der neuen anti-VEGF-Thera-

pie werden umfassend dargestellt, welche jüngst durch solide 2 bzw. 3-Jahres-Daten aus FDA-Studien in peer-review Fachzeitschriften bestätigt wurden.

Natürlich hat es seit dem Erscheinen der zweiten Auflage weitere experimentelle Entdeckungen gegeben, welche die Aktualität des Buches in keinsten Weise in Abrede stellen. Die Tatsache, dass bei Redaktionsschluß Ende 2003 einige populäre Neuentwicklungen im „off-label“-Bereich, wie die aktuell propagierte Kombination einer Photodynamischen Therapie (PDT) mit intravitreal appliziertem Triamcinolon, als auch die systemische oder lokale Gabe von Avastin noch keine Berücksichtigung finden, steht in der Natur eines solchen Buches und stellt in keinsten Weise einen Nachteil da. Vielmehr haben Holz et al. mit ihrer 2. Auflage eine wichtige Abhandlung zu den herausragenden Meilensteinen auf dem Gebiet der AMD geschaffen.

Das spannende Buch stellt für jeden Assistenten eine hervorragende Übersichtslektüre in die Problematik der AMD dar und ist als Standardwerk vom Schreibtisch eines Ophthalmologen, mit dem Anspruch „up-to-date“ zu sein, nicht wegzudenken. Durch seine klare didaktische Struktur findet der interessierte Leser schnell und klar die essentiellen Informationen zum gegenwärtigen Stand der AMD, als auch etablierte Methoden zur Behandlung der AMD beschrieben. Das Buch ließt sich wie ein „who is who in AMD“ in dem die jahrelange Erfahrung vieler namhafter Autoren und renommierter Augenärzte/-innen zum Tragen kommt. Bei der anhaltend rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der AMD darf sich die geneigte Leserschaft sicherlich schon heute auf eine spannende 3. Auflage dieses Buches in einigen Jahren freuen.

PD Dr. Carsten H. Meyer
Philipps-Universität Marburg

Schlüsselfaktor des Usher-Syndroms erkannt

Das Usher-Syndrom ist die häufigste Erbkrankheit, die zum Hörverlust und zur Erblindung führt. Die Betroffenen können bereits von Geburt an taub sein und verlieren im weiteren Verlauf der Krankheit ihr Augenlicht. Häufig geht das Syndrom mit einer Störung des Gleichgewichtssinns einher.

Wissenschaftler um Prof. Dr. Uwe Wolfrum vom Institut für Zoologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz konnten nachweisen, dass das Gerüstmolekül Harmonin (USH1C) verschiedene Proteine, die an dem Usher-Syndrom beteiligt sind, zu einem Komplex verbindet. Ist eine Proteinkomponente defekt, hat dies vermutlich eine Fehlfunktion des gesamten Netzwerkes zur Folge und führt zur neurodegenerativen Erkrankung. Alle bislang bereits identifizierten Proteine, die beim Usher-Syndrom von Bedeutung sind, können nun über das Gerüstmolekül Harmonin in einem Proteinnetzwerk in Zusammenhang gebracht werden. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in der Fachzeitschrift Human Molecular Genetics veröffentlicht (Reiners et al., Hum. Mol. Genet. 14: 3933-3943).

Quelle:
Johannes Gutenberg-Universität Mainz