

Aus der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Untersuchung zur Epidemiologie und Ätiologie der
neurotrophen Keratopathie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sebastian Dierse

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Gerd Geerling

Zweitgutachter: Prof. Philipp Albrecht

Meiner lieben Familie

Teile dieser Arbeit wurden zur Veröffentlichung unter folgendem Titel eingereicht:

Roth M., Dierse S., Alder J., Holtmann C., Geerling G., (2021), „Incidence, prevalence and outcome of moderate to severe neurotrophic keratopathy in a German tertiary referral center from 2013 to 2017”

Zusammenfassung (deutsch)

Die gestörte Hornhaut-Innervation führt bei der neurotrophen Keratopathie (NK) zu einer Minderversorgung der Hornhaut mit trophischen Faktoren und in Folge durch Epitheldefekte, Ulzerationen und Perforationen zu einem Verlust der Sehschärfe bis zur Erblindung. Die epidemiologische und ätiologische Datenlage zur NK ist derzeit begrenzt. In der vorliegenden Studie wurden diese Faktoren bei Patienten mit NK an der Klinik für Augenheilkunde der Universität Düsseldorf evaluiert.

Dazu wurden über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten 60 Patienten (63 Augen) mit NK, die mittels Eigenserum-Augentropfen (ESAT), einer Amnionmembran-Transplantation (AMT) und / oder einer perforierenden Keratoplastik (PKP *à chaud*) behandelt worden waren, retrospektiv hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs sowie weiterer Parameter (Alter, Geschlecht, Ätiologie, Art und Dauer der Behandlung, Sehschärfe, Kosten) untersucht.

Als häufigste auslösende Grunderkrankungen wurden in 23,8 % der Fälle eine Herpes-Keratitis, bei 19 % neurologische Ursachen und bei 14,3 % ein Diabetes mellitus identifiziert. Bei 7,9 % war die auslösende Krankheit nicht evaluierbar. Die AMT war mit 81 % die am häufigsten verwendete Therapieoption. Bei 47,6 % der Augen war mehr als eine Behandlung notwendig. Post-interventionell kam es im Gesamtkollektiv und in den Behandlungs- / Grunderkrankungsgruppen zu keiner signifikanten Veränderung der Sehschärfe. Die Krankheitsstadien (Dua-Stadien) zeigten im Therapieverlauf (prä-interventionell vs. 12 Monate post-interventionell) im Gesamtkollektiv eine signifikante Verbesserung / Abnahme. Bei der Kategorisierung nach Grunderkrankungen verbesserte sich das Krankheitsstadium in der Untergruppe „Herpes-Keratitis“, „mikrobielle Keratitis“ und „neurologische Ursachen“. Im Beobachtungszeitraum gab es keine Enukleationen. Die NK-Inzidenzrate lag zwischen 5/10.000 (2013) und 13/10.000 (2016) und die Prävalenz zwischen 9/10.000 (2013) bis 22/10.000 (2016). Die durchschnittlichen Behandlungskosten betragen im Beobachtungszeitraum 8.108,11 € pro Auge. Aktuell bleibt die Therapie der NK eine Herausforderung. Die untersuchten Therapieoptionen verbesserten zwar den Zustand der Augenoberfläche, erzielten jedoch keine flächendeckende Visus-Rehabilitation. Als Risikofaktoren für eine NK sollten in der Praxis eine Herpes-Keratitis und ein Diabetes mellitus berücksichtigt werden. Die jährlichen Kosten alternativer Therapieoptionen liegen deutlich niedriger als die Kosten für einen Behandlungszyklus mit einem Biologikum (21.319,12 €).

Zusammenfassung (englisch)

In neurotrophic keratopathy (NK), the disturbed corneal innervation leads to a reduced supply of trophic factors to the cornea and, as a consequence, to a loss of visual acuity and even blindness due to epithelial defects, ulcerations and perforations. Epidemiologic and etiologic data on NK are currently limited. In the present study, these factors were evaluated in patients with NK at the Department of Ophthalmology at the University of Düsseldorf. For this purpose, 60 patients (63 eyes) with NK which had been treated with autologous serum eye drops (ESAT), amniotic membrane transplantation (AMT) and / or penetrating keratoplasty (PKP *à chaud*) were retrospectively evaluated with regard to their disease course and other parameters (age, sex, etiology, type and duration of treatment, visual acuity, costs). The most frequent triggering underlying diseases were identified as herpetic keratitis in 23.8 % of the cases, neurological causes in 19 %, and diabetes mellitus in 14.3 %. In 7.9 %, the triggering disease could not be evaluated. AMT was the most frequently used treatment option with 81 %. More than one treatment was necessary in 47.6 % of eyes. Post-interventional, there was no significant change in visual acuity in the overall collective and in the treatment/basic disease groups. The disease stages (Dua stages) showed a significant improvement/decrease over the course of therapy (pre-intervention vs. 12 months post-intervention) in the total collective. When categorized by underlying disease, the disease stage improved in the subgroup "herpetic keratitis", "microbial keratitis" and "neurological causes". There were no enucleations during the observation period. The NK incidence rate ranged from 5/10,000 (2013) to 13/10,000 (2016) and the prevalence ranged from 9/10,000 (2013) to 22/10,000 (2016). The average treatment cost was 8,108.11 € per eye during the observation period. Currently, the therapy of NK remains a challenge. The investigated therapy options improved the state of the ocular surface, but did not achieve an area-wide visual rehabilitation. Herpes keratitis and diabetes mellitus should be considered as risk factors for NK in practice. The annual costs of alternative therapy options are significantly lower than the costs for one treatment cycle with a biologic (21,319.12 €).

Abkürzungsverzeichnis

AMT	Amnionmembran-Transplantation
ESAT	Eigenserum-Augentropfen
logMAR	logarithmischer Wert der „ <i>minimal angle resolution</i> “
NK	neurotrophe Keratopathie
PKP <i>à chaud</i>	Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)
DED	Dry Eye Disease (Erkrankung des trockenen Auges)
Q _{0,25}	25. Perzentil (untere Grenze des Interquartilbereichs)
Q _{0,75}	75. Perzentil (obere Grenze des Interquartilbereichs)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Anatomie und Physiologie der Hornhaut.....</i>	1
1.2	<i>Epidemiologie</i>	3
1.3	<i>Pathophysiologie.....</i>	4
1.4	<i>Ätiologie</i>	4
1.5	<i>Klinik.....</i>	6
1.6	<i>Diagnostik.....</i>	9
1.7	<i>Therapie</i>	11
1.7.1	Befeuchtung der Augenoberfläche.....	11
1.7.2	Topische Antibiose und Steroide.....	12
1.7.3	Mechanischer Schutz	12
1.7.4	Eigenserum-Augentropfen (ESAT)	13
1.7.5	Amnionmembran-Transplantation (AMT)	13
1.7.6	Perforierende Keratoplastik (PKP) <i>à chaud</i>.....	14
1.7.7	Cenegermin	15
1.7.8	Neurotisation.....	15
1.7.9	Stadiengerechte Therapie	16
1.8	<i>Ziele der Arbeit</i>	17
2	Material und Methoden	18
2.1	<i>Studiendesign / Ein- und Ausschlusskriterien</i>	18
2.2	<i>Ethikvotum.....</i>	19
2.3	<i>Interventionen.....</i>	19
2.4	<i>Stationäre Behandlungskosten</i>	19
2.5	<i>Inzidenz / Prävalenz</i>	19
2.6	<i>Visus.....</i>	20
2.7	<i>Entwicklung der Krankheitsstadien/ Re-Epithelisierung / Rezidive</i>	21
2.8	<i>Statistische Auswertung</i>	22

3	Ergebnisse	23
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	23
3.2	<i>Behandlungen.....</i>	24
3.2.1	Behandlungsart.....	24
3.2.2	Kombinationen der Behandlungsarten	25
3.2.3	Anzahl der Behandlungen	26
3.3	<i>Behandlungskosten</i>	28
3.4	<i>Anteil der NK-Patienten an Interventionen</i>	30
3.5	<i>Inzidenz und Prävalenz.....</i>	31
3.6	<i>Visus – prä- vs. post-interventionell.....</i>	35
3.7	<i>Entwicklung der Krankheitsstadien / Re-Epithelisierung / Rezidive</i>	38
3.7.1	Dua-Stadien – prä- vs. post-interventionell	38
3.7.2	Re-Epithelisierung / Epithelschluss	42
3.7.3	Rezidive	42
4	Diskussion.....	43
4.1	<i>Methodisches Vorgehen</i>	43
4.2	<i>Patientenkollektiv</i>	43
4.3	<i>Klinik / Behandlungen</i>	45
4.4	<i>Kosten – Vergleich verschiedener Therapieoptionen</i>	49
4.5	<i>Inzidenz und Prävalenz.....</i>	50
4.6	<i>Visus.....</i>	52
4.7	<i>Entwicklung der Krankheitsstadien / Re-Epithelisierung / Rezidive</i>	53
4.8	<i>Bewertung Cenegermin.....</i>	54
4.9	<i>Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellungen.....</i>	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	57
6	Anhang	64
7	Danksagung.....	

1 Einleitung

Die neurotrophe Keratopathie (NK) ist eine Erkrankung der Hornhaut, bei der eine gestörte korneale Innervation zu Epitheldefekten bis hin zu Hornhaut-Ulzerationen führt.

1.1 Anatomie und Physiologie der Hornhaut

Hornhaut und Sklera bilden die äußere Hülle des Augapfels. Die Hauptaufgabe dieser Hülle ist es, Strukturen im Augeninneren zu schützen. Die avaskuläre Hornhaut misst horizontal 11–12 mm und vertikal 9–11 mm. Zusammen mit dem Tränenfilm bildet sie eine vordere refraktive Oberfläche (ca. 43 dpt) für das Auge (1). Die Hornhaut-Schichten umfassen von außen nach innen das Epithel, die Bowman-Lamelle, das Stroma, die Descemet-Membran und das Endothel (2).

Die gleichmäßige Oberfläche des Epithels bildet eine äußere Barriere-Schicht. Sie besteht aus einem nicht keratinisierten, geschichteten Plattenepithel. Die Bowman-Membran liegt direkt vor dem Stroma; die Zellen in dieser Schicht sind im Gegensatz zu den Epithelzellen nicht regenerationsfähig. Bei Verletzungen der Bowman-Lamelle bildet sich somit Narbengewebe (3).

Mit ca. 85 % der Dicke bildet das Stroma den Hauptanteil der Hornhaut. Das Stroma enthält in Lamellen angeordnetes Kollagen und Keratozyten. Die aus Kollagen und Laminin bestehende Descemet-Membran ist die Basalmembran des Endothels und wird von diesem teilweise im Laufe des Lebens gebildet (1). Das Endothel enthält Natrium-Kalium-Adenosintriphosphat-(ATP)asen, die als Ionenpumpen fungieren. Sie gewährleisten einen kontinuierlichen Austausch von Stoffwechselprodukten zwischen Kammerwasser und Stroma. Bei starker Abnahme der Endothelzellichte kommt es zu einer Dekompensation des Stromas durch Einstrom von Kammerwasser (3).

In aktuellen Studien wird eine weitere Hornhaut-Schicht beschrieben. Diese befindet sich zwischen Stroma und Descemet-Membran. Sie ist etwa 15 µm dick und besteht aus

überwiegend Typ 1 Kollagen-Bündeln. Benannt ist diese Schicht nach ihrem Entdecker Harminder Dua (Duas Layer) (4).

Die Hornhaut wird von sensiblen Ästen des Nervus trigeminus (5. Hirnnerv) innerviert (siehe Abbildung 1). Eine gesunde Hornhaut ist das am dichtesten innervierte Gewebe des menschlichen Körpers. Aufgrund der ca. 7.000 Nozirezeptoren pro Quadratmillimeter ist die Hornhaut ca. 400-mal empfindlicher als die Haut (5). Die Nervenfasern reagieren hauptsächlich auf Schmerz (nozizeptiv), auf Osmolarität und Temperatur (6).

Die sensible Versorgung der Augenoberfläche erfolgt hauptsächlich durch die Nervi ciliares longi des nasoziliaren Astes des Nervus ophthalmicus (V1), der durch die Fissura orbitalis superior in die Orbita eintritt (7). Mit seinen Reflexbögen ist dieser Ast des Nervus trigeminus (5. Hirnnerv) als Afferenz für die Hornhaut-Reflexe mit konsekutivem Lidschluss und für die sekretorische Antwort aus den Tränen- und Meibom-Drüsen verantwortlich (8). Die efferente Antwort nach Verschaltung im Hirnstamm für den Lidschluss und die Tränensekretion wird über die efferenten Schenkel des Nervus facialis (7. Hirnnerv) ausgelöst (9).

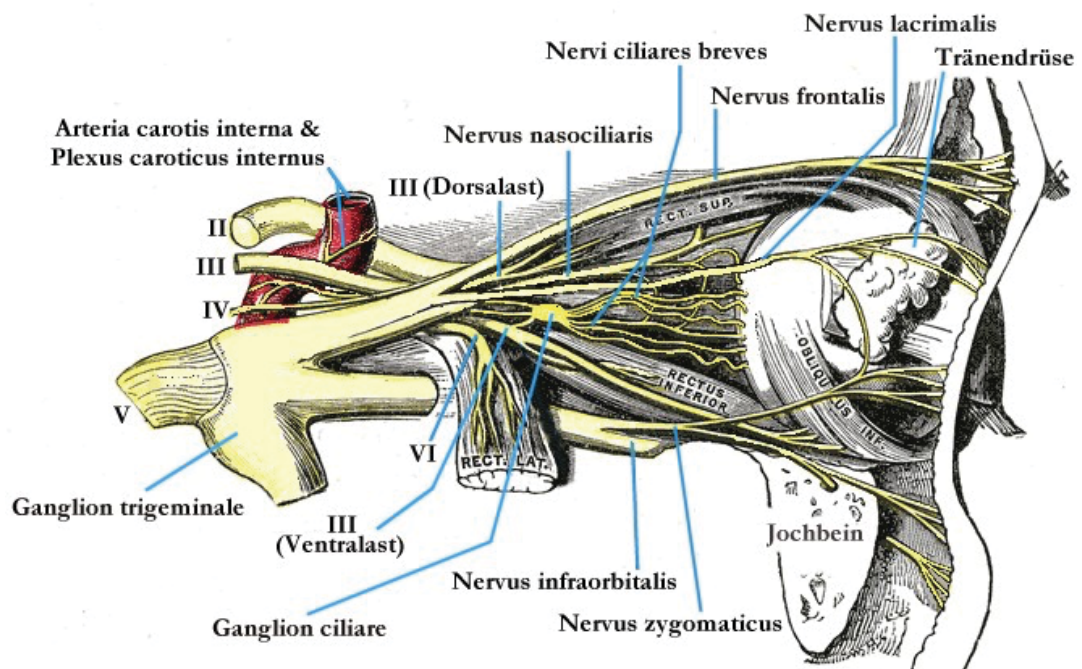


Abb. 1: Innervierung der Hornhaut (Anatomy of the Human Body, 1918) (10)

Neben der Beteiligung an den Reflexbögen besitzen die sensiblen Nervenendigungen des Nervus trigeminus auch die Aufgabe, Stoffe zu sezernieren, die der Ernährung und Aufrechterhaltung der Homöostase der Hornhaut-Oberfläche dienen (7).

Neuropeptide, wie Substanz P, werden nach einem retrograden axonalen Transport aus den terminalen Nervenenden ausgeschüttet und fördern die Epithelproliferation und somit die Wundheilung (5). Die Epithelzellen und Keratozyten sezernieren Neurotrophine, Neuropeptide und Wachstumsfaktoren wie den Nervenwachstumsfaktor (*nerve growth factor*, NGF), sowie den von Gliazellen produzierten *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF) (11). Diese Faktoren fördern die Differenzierung, Ausreifung und die Regeneration sensorischer Neurone (12).

Der Tränenfilm ist in seiner Zusammensetzung sehr komplex. Er enthält eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen, wie Immunglobuline (IgA, IgM), Vitamine, Lactoferrin, Lysozym, Wachstumsfaktoren (*epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor* (TGF) *alpha / beta*) und Albumin. Diese Substanzen dienen dem Erhalt der physiologischen Augenoberfläche, der Aufrechterhaltung der Hornhaut-Integrität und fördern im Falle einer Schädigung die korneale Wundheilung (13).

1.2 Epidemiologie

Die epidemiologische Datenlage zur NK ist begrenzt. Laut Schätzungen beläuft sich die Prävalenz auf ein bis fünf Betroffene pro 10.000 Einwohner (14). Damit wird die Erkrankung von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als seltene Erkrankung eingestuft (maximale Prävalenz 5/10.000). Berechnungen auf der Basis auslösender Pathomechanismen (Herpes-Keratitis, iatrogene Schädigung nach neurochirurgischer Intervention) beziffern die Prävalenz mit 1,6/10.000 (15). Da diese Schätzung jedoch nur einen Teil der auslösenden Erkrankungen einschließt, ist davon auszugehen, dass die reale Prävalenz höher liegt. Detaillierte Untersuchungen zu anderen Auslösern, wie Diabetes mellitus oder Multiple Sklerose, gibt es bislang nicht (1, 2).

1.3 Pathophysiologie

Die NK ist eine degenerative Hornhaut-Erkrankung infolge einer Beeinträchtigung der kornealen Innervation.

Bei einer gestörten kornealen Innervation kann es neben einer verminderten Tränensekretion und der daraus resultierenden Abnahme der Tränenfilm-Komponenten (siehe Kapitel 1.2) auch zu einer reduzierten Ausschüttung trophischer Faktoren (siehe Kapitel 1.2) in der Hornhaut kommen, was zu schwer heilenden Epitheldefekten, aber auch zur Entwicklung von Ulzera führen kann (16). Eine reduzierte Konzentration trophischer Faktoren und die daraus resultierende Abnahme der Regenerationsfähigkeit der Epithelzellen am Limbus erklärt auch die chronische Beeinträchtigung der Hornhaut-Funktion und -regeneration mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Rezidive (14).

1.4 Ätiologie

Die NK wird in primäre und sekundäre Formen eingeteilt (17,18). Der primären Form der Erkrankung liegt eine primäre Nervenschädigung, beispielsweise durch Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels, zugrunde. Zu den potenziellen Ursachen zählen neben intrakraniellen Läsionen auch postoperative Verletzungen des Nervus trigeminus nach Eingriffen am Hirnstamm, Bestrahlungen, neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder andere systemische Erkrankungen (19).

Jede ausreichend starke Störung der Hornhaut-Innervation kann zum Zusammenbruch der Homöostase des Kornea-Epithels und somit zur NK führen (15). Bei der sekundären NK werden die Hornhaut-Nerven durch andere Augenoberflächen-Erkrankungen geschädigt (19). Mögliche Ursachen sind z. B. Infektionen mit neurotrophen Viren, wie *Herpes simplex* oder *Varicella zoster* (7,15,20).

Somit können sowohl angeborene genetische Syndrome, systemische Erkrankungen, cerebrale Ursachen als auch okuläre Ursachen Auslöser für eine NK sein (12). Eine

vollständige Übersicht der auslösenden Erkrankungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ätiologie der neurotrophen Keratopathie (NK)

Genetische Syndrome	Angeborene Schmerzunempfindlichkeit bei Anhidrose
	Familiäre korneale Hypästhesie (familiäre Trigemini-Anästhesie)
	Möbius-Syndrom
	Riley-Day-Syndrom
Systemerkrankungen	Amyloidose
	Diabetes mellitus
	Lepra
	Rheumatoide Arthritis
	Sjögren-Syndrom
	Vitamin A-Mangel
Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems/ cerebrale Ursachen	Akustikus-Neurinom
	Apoplex
	Chirurgische Verletzungen im Bereich des Hirnstammes, besonders im Bereich des Nervus trigeminus
	Degenerative Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson)
	Multiple Sklerose
	Trigemini-Neuralgie
	Neoplasmen
	Aneurysma
	Wallenberg-Syndrom
	Okuläre Ursachen
Chemische Verätzungen	
Hornhaut-Dystrophien	
Infektionen der Augenoberfläche (z. B. <i>Herpes simplex</i> , <i>Varizella zoster</i>)	
Kontaktlinsenschaden	
Nebenwirkung von topischen Medikamenten (z. B. Lokalanästhetika, Konservierungsmittel)	
Chronische Entzündungen	

modifiziert nach (6,7,21)

1.5 Klinik

Die Erkrankung wird nach Dua in drei Stadien eingeteilt (14):

Dua-Stadium I („milde“ NK)

Bei einer milden NK (Stadium I) liegt eine epitheliale Irregularität mit reduzierter Sensibilität ohne Epitheldefekt vor. In der Frühphase der Erkrankung, wenn die Schädigung der Nerven noch nicht weit genug vorangeschritten ist, sind die Beschwerden (Schmerzen, Fremdkörpergefühl oder Brennen) kaum von denen des chronisch trockenen Auges zu unterscheiden (22). In diesem Stadium kann es sowohl zu Hyper- als auch zu Hypästhesien kommen, was die frühzeitige Identifizierung der Erkrankung erschwert (22).

In der Spaltlampenuntersuchung zeigt sich eine Keratitis punctata superficialis und eine verringerte Tränenfilm-Aufrisszeit. Durch die Viskosität des Tränenfilms und die daraus resultierende Trockenheit der Augenoberfläche kann es zu fleckförmigen Epithel-Eintrocknungen im Bereich der Hornhaut kommen (Gaule-Flecken). Bei anhaltender Störung der Innervation können sich auch in diesem Stadium schon oberflächliche Neovaskularisationen bilden (6,15).

Die Pathogenese der beteiligten Bindehaut-Veränderungen ist nicht eindeutig geklärt. Offenbar kommt es zur Abnahme der Becherzellen und Veränderungen der Zelloberfläche (14). Typischerweise zeigt sich die Bindehaut jedoch reizfrei, eine Rötung kann Folge einer Sekundärinfektion sein (14,22).

Dua-Stadium II: „moderate“ NK

Im weiteren Verlauf (Stadium II, moderate NK) kommt es zum Fortschreiten der Oberflächenstörung, die sich schließlich als großflächiger rezidivierender Epitheldefekt manifestiert (22). Diese meist zentral lokalisierte Erosio corneae persistiert mit glatten oder aufgerollten Wundrändern (14). Teilweise zeigt sich bereits in diesem Stadium ein Hornhaut-Stromaödem, ggf. auch mit Descemet-Falten (4).

Dua-Stadium III: „schwere“ NK

In Stadium III (schwere NK) kommt es über die Schädigung des Epithels hinaus zu einer Ulzeration mit einer Beteiligung der Bowman-Membran und des Stromas. Die Schmerzempfindung ist durch den zunehmenden Nervenfaserverlust stärker herabgesetzt als in den vorherigen Stadien (22). In seltenen Fällen tritt eine Entzündungsreaktion der Vorderkammer mit einem sterilen Hypopyon auf (15). Bei Fortschreiten des Substanzdefekts ist eine Perforation möglich (6,14).

Aufgrund der reduzierten Sensibilität und dem zunehmenden Verlust der Schmerzwahrnehmung im Verlauf der Erkrankung ist eine Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Schädigung der Augenoberfläche und der subjektiven Beeinträchtigung möglich (Stadium II + III). Tabelle 2 fasst die klinischen Befunde der NK zusammen. Abbildung 2 zeigt Aufnahmen der unterschiedlichen Dua-Stadien der NK an Patienten der Klinik für Augenheilkunde der Universitätsklinik Düsseldorf.

Tabelle 2: Klinische Stadien der neurotrophen Keratopathie (NK)

Milde NK	Moderate NK	Schwere NK
Sicca-Symptomatik (z. B. Keratitis punctata superficialis)	Persistierende Hornhaut-Epitheldefekte (glatte oder gerollte Ränder)	Stroma-Beteiligung
Reduzierte Tränenfilm-Aufrisszeit	Hornhaut-Stromaödem	Hornhaut-Ulkus
Erhöhte Viskosität des Tränenfilms	Descemet-Falten	Hornhaut-Perforation
"Gaule-Flecken" (fleckförmige Epithel-Eintrocknungen)	Hypopyon (selten)	Hypopyon (selten)
Neovaskularisationen	Schmerzempfindung herabgesetzt	Schmerzempfindung stark herabgesetzt
Bengalrosa-Färbung der Bindehaut		
Schmerzempfindung herabgesetzt, jedoch auch starke Schmerzen möglich		

modifiziert nach (6,14,15,17,23)

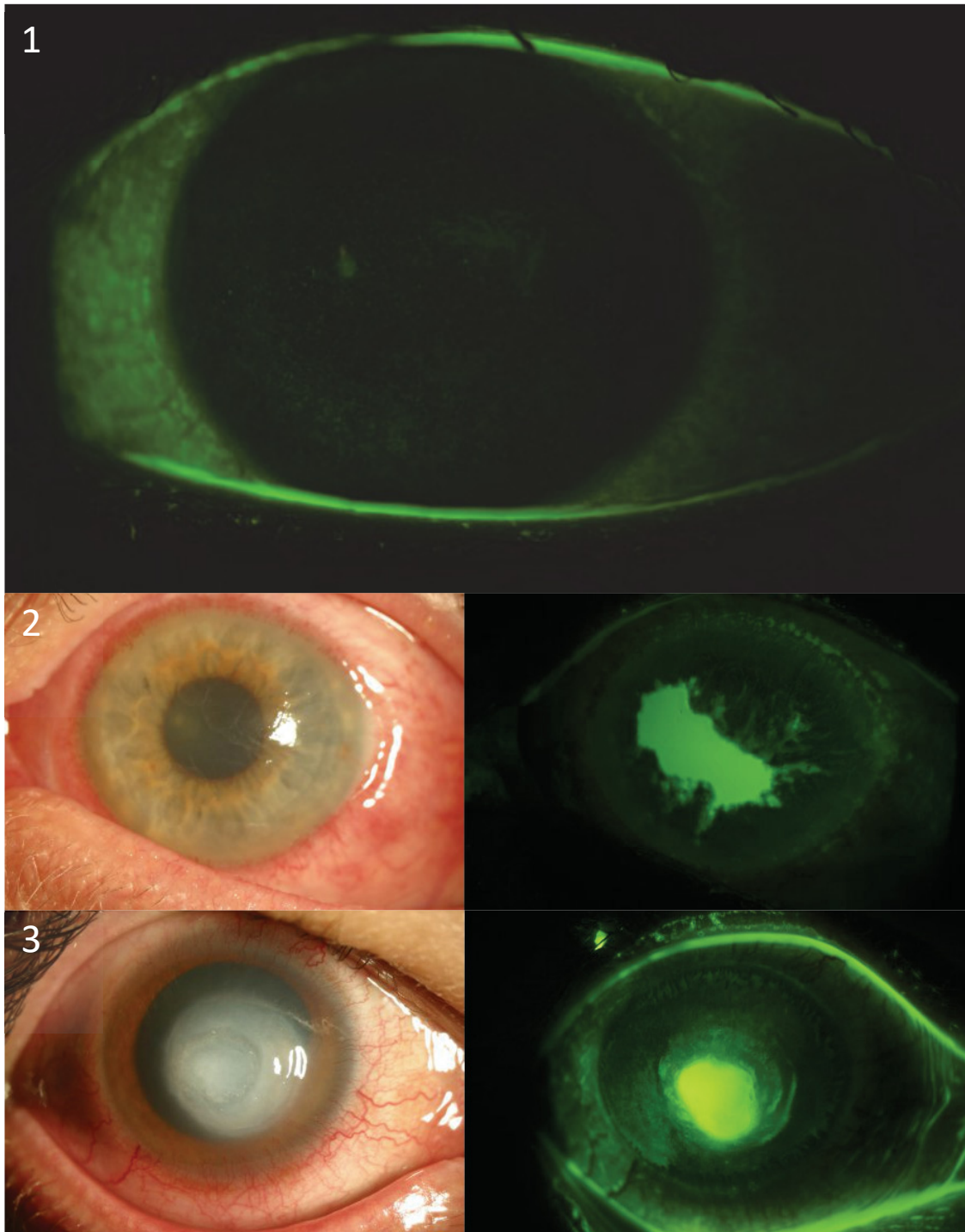


Abb. 2: Stadien der neurotrophen Keratopathie (NK) (eigene Darstellung)

1: Dua-Stadium I – milde Form; 2: Dua-Stadium II – moderate Form; 3: Dua-Stadium III – schwere Form (1,2,3: Fluorescein-Aufnahmen; 2,3: zuzüglich native Aufnahmen)

1.6 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese und eine anschließende umfassende klinische Untersuchung sind zur korrekten Diagnosestellung und adäquaten Therapie der NK unabdingbar. Von besonderem Interesse sind hierbei systemische Grunderkrankungen, okuläre Komorbiditäten und Operationen sowie neurochirurgische Eingriffe. Da auch topische (z. B. Benzalkoniumchlorid, Timolol, Gentamicin, Diclofenac) und systemische Therapien (z. B. Isotretinoin, Cyclooxygenase-(COX)-2-Inhibitoren) in Abhängigkeit von der Therapiedauer epitheltoxisch wirken können, sind aktuelle oder ggf. kürzlich verabreichte Therapien zu evaluieren (6,7,22,24).

Für die Diagnosestellung der NK ist eine vollständige Untersuchung des vorderen Augenabschnittes samt okulärer Adnexe erforderlich. Bei der Inspektion der Augenlider sollte auf die Lidstellung (Ektropium oder Entropium ggf. mit begleitender Trichiasis) geachtet werden. Eine Ptosis deutet auf eine Beeinträchtigung des dritten Hirnnervs hin, ein Lagophthalmus auf eine Parese des siebten Hirnnervs, woraus eine Expositionskeratitis resultieren kann (6,15).

Bei der klinischen Untersuchung der NK spielt die Messung der Hornhaut-Sensibilität eine zentrale Rolle. Diese sollte mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometer oder Belmonte-Ästhesiometer im Hornhaut-Zentrum sowie in allen vier Quadranten bestimmt werden (16). Beim Cochet-Bonnet-Ästhesiometer wird die Hornhaut-Sensibilität durch ein unterschiedlich langes Nylonfilament, das die Hornhaut berührt, quantifiziert (15). Das berührungslose Belmonte-Ästhesiometer misst die Hornhaut-Empfindlichkeit mit Luftstößen aus einem mit Kohlenstoffdioxid angereicherten Gasgemisch. Mit diesem Verfahren kann die Kornea chemisch, thermisch und mechanisch gereizt werden, sodass alle Arten von Neurorezeptoren der Kornea beurteilt werden können (25).

Steht keine der beiden Methoden zur Verfügung, kann die Sensibilität der Kornea mittels Wattestäbchen grob evaluiert werden. Teilweise ist die Empfindlichkeit nur sektoriell reduziert, was eine NK-Diagnose nicht ausschließt (26).

Bei der Spaltlampenuntersuchung steht zunächst die Beurteilung des Hornhaut-Epithels im Vordergrund. Zur Visualisierung von Epitheldefekten wird die Augenoberfläche

üblicherweise mit Fluoreszein angefärbt. Nach der Applikation von 2 µl 2 %iger Fluoreszein-Lösung wird zunächst die Fluoreszein-*break-up-time* (FBUT) bestimmt. Nach einer kurzen Einwirkphase (ca. 2 Minuten) werden Epitheldefekte, durch die der Farbstoff in das Gewebe eindringen kann, mit einem Kobaltblaufilter und gelbem Sperrfilter detektiert (27).

Bengalrosa zeigt eine Affinität zu abgestorbenen oder devitalen Epithelzellen mit fehlender oder veränderter Muzin-Schicht. Da dieser Farbstoff einen höheren Kontrast als Lissamingrün gegenüber der Sklera erzielt, ist er für die Beurteilung der Bindehaut besser geeignet. Auch Hornhaut-Filamente und Plaques können mit Bengalrosa sichtbar gemacht werden. Aufgrund der epitheltoxischen Eigenschaften sollte es bei der NK zurückhaltend eingesetzt werden (27).

Bei der Tränenfilm-Diagnostik wird die Tränenfilm-Menge mittels Schirmer-Test bestimmt. Die Aufrisszeit und Osmolarität dienen der Bestimmung der Tränenfilm-Qualität (15,22).

Um differentialdiagnostisch eine primäre mikrobielle Keratitis, eine Sekundärinfektion oder eine zugrundeliegende Herpes-Keratitis auszuschließen, wird ein Abstrich mit einer anschließenden mikrobiologischen und virologischen Untersuchung durchgeführt (21).

Die Bindehaut ist bei der NK selten entzündet. Bei einer subkonjunktivale Fibrose muss differentialdiagnostisch beispielsweise ein vernarbendes Pemphigoid in Betracht gezogen werden (15). Vorderkammerzellen können ein Hinweis auf eine eventuell vorliegende Uveitis anterior im Rahmen einer Herpes-Infektion sein (14).

Die konfokale Mikroskopie ist eine nicht-invasive Methode zur Untersuchung der Morphologie der Hornhaut-Nerven und kann die Basisdiagnostik ggf. sinnvoll ergänzen (28). Mit diesem Verfahren lassen sich beispielsweise Rarefizierungen der subepithelialen und stromalen Nervenstrukturen bei Diabetikern oder im Rahmen einer Herpes-Keratitis feststellen (29).

Hypästhesien infolge einer Rarefizierung des subbasalen Nervenplexus treten insbesondere bei peripheren Nervenschädigungen auf (z. B. Laser-in-situ-Keratomileusis

(LASIK), Herpes-Keratitis). Bei präganglionären Schädigungen, wie intrakraniellen Läsionen, kann der subbasale Nervenplexus trotz einer verringerten Empfindlichkeit der Hornhaut-Oberfläche intakt sein (22,30).

Da auch cerebrale Ursachen, beispielsweise Akustikus-Neurinome, eine NK hervorrufen können, sollte die Diagnostik ggf. auch eine neurologische Abklärung einbeziehen. Dabei sollte insbesondere die Funktion des Nervus trigeminus überprüft werden. Aber auch Störungen anderer Hirnnerven können wichtige Hinweise liefern. So deutet eine zusätzliche Schädigung des dritten und sechsten Hirnnerven auf ein intrakranielles Aneurysma oder auf eine Schädigung im Sinus cavernosus hin, die des achten Hirnnerven auf ein Akustikus-Neurinom (6).

1.7 Therapie

Die Therapie der NK gestaltet sich aufgrund der variablen Ätiologie der Erkrankung komplex. Im Vordergrund stehen die Verhinderung einer Progression und die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der intakten Hornhaut-Oberfläche (14). Auslösende Faktoren müssen beseitigt oder zumindest reduziert werden. Eventuelle epitheltoxische topische oder systemische Medikamente sollten nach Möglichkeit und falls erforderlich auch in interdisziplinärer Zusammenarbeit abgesetzt und vorhandene Infektionen oder Entzündungen behandelt werden.

Auch eine operative Therapie der Innervationsstörung ist ggf. in Betracht zu ziehen. Die im Folgenden beschriebenen Therapieoptionen werden in Abhängigkeit von den Krankheitsstadien eingesetzt (Tabelle 3) (6).

1.7.1 Befeuchtung der Augenoberfläche

Die Therapie der milden NK ähnelt der des chronisch trockenen Auges (15). Die Applikation von Hyaluronsäure-haltigen Tränenersatzmitteln gilt als Basistherapie für alle Stadien der NK. Die Verwendung konservierungsmittelfreier Tränenersatzmittel ist

ebenso obligat wie eine konsequente und regelmäßige Applikation. Tränenersatzmittel schützen vor Traumata durch Verbesserung der Gleitfähigkeit der Augenlider, verdünnen pro-inflammatorische Mediatoren und regen durch die enthaltene Hyaluronsäure die Migration von Epithelzellen an (17,31).

Neben der Anwendung befeuchtender Augentropfen kann auch die Okklusion der Tränenpünktchen durch die Implantation von Punctum-Plugs in Betracht gezogen werden (17).

1.7.2 Topische Antibiose und Steroide

Bei Vorliegen einer Erosion sollte zur Verhinderung einer Sekundärinfektion eine prophylaktische topische Antibiose z. B. mit konservierungsmittelfreien Fluorchinolonen erfolgen (17). Topische Steroide sollten vermieden werden, da diese aufgrund ihrer kollagenolytischen Eigenschaften den Heilungsprozess hemmen und die Gefahr einer Perforation erhöhen (6,32).

1.7.3 Mechanischer Schutz

Verbandkontaktlinsen aus Silikonhydrogel verringern den Scherstress und verbessern so die Heilungschancen des Epithels (17). Sklerallinsen haben keinen Kontakt zur Hornhaut. Darüber hinaus trägt die sich unter der Linse befindende Flüssigkeit möglicherweise zur Re-Epithelisierung bei (33).

Auch ein meist nur vorübergehender Verschluss der Augenlider mittels Naht (Tarsorrhaphie) reduziert die Scherbewegung auf dem defekten Epithel. Zusätzlich wird die Verdunstungsrate der Tränenflüssigkeit durch die Verkleinerung der Lidspalte deutlich vermindert, sodass die trophischen Faktoren im Tränenfilm länger auf der Oberfläche verweilen. Wenn auch ästhetische Aspekte sowie die erschwerte Verlaufskontrolle des Hornhaut-Befundes bei einer kompletten Tarsorrhaphie als nachteilig zu bewerten sind, ist das Verfahren bei persistierenden Epitheldefekten

neurotropher Genese wirksam und sicher (17,34).

Eine Alternative zur Tarsorrhaphie stellt die Induktion einer temporären Ptosis dar. Dazu wird Botulinum Toxin A in den Musculus levator palpebrae injiziert (32,35).

1.7.4 Eigenserum-Augentropfen (ESAT)

ESAT enthalten eine Vielzahl an Faktoren, die auch im natürlichen Tränenfilm vorkommen und der Aufrechterhaltung der Epitheloberfläche dienen. Dazu zählen die Wachstumsfaktoren *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor* (TGF) *beta* (TGF- β) oder *vascular-endothelial growth factor* (VEGF), aber auch Vitamin A oder Albumin (13). Diese Faktoren können zu einem Anstieg der Dichte des subbasalen Nervenplexus und der Hornhaut-Sensibilität beitragen (36). In der Therapie der schweren Keratokonjunctivitis sicca werden ESAT regelmäßig eingesetzt (37). Darüber hinaus haben sie sich auch bei der moderaten NK (Stadium 1–2) als Behandlungsoption etabliert. Als erweiterte Behandlungsmethode ist eine Kombination mit einer Verbandkontaktlinse möglich (38).

1.7.5 Amnionmembran-Transplantation (AMT)

Die Amnionmembran ist eine dünne avaskuläre Gewebeschicht der Plazenta. Histologisch besteht die Amnionmembran aus einer Epithelschicht, einer Basalmembran und einem Stroma (39). Die Amnionmembran setzt Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, die die Zellproliferation und -migration und somit die Gewebsregeneration unterstützen. Außerdem inhibiert die Amnionmembran inflammatorische Vorgänge, unter anderem über eine Hemmung des pro-inflammatorischen Tumornekrosefaktors (TNF) alpha. Weiter werden die Narbenbildung sowie Schmerzen unterdrückt (40,41). Die AMT kommt in der Ophthalmologie insbesondere bei persistierenden Epitheldefekten, tieferen neurotrophen Oberflächenstörungen, chemischen Verletzungen oder der bullösen Keratopathie zum Einsatz (39). Die klinisch zur Transplantation verwendete Amnionmembran enthält aufgrund einer Gefrierlagerung kein vitales Epithel

mehr. Je nach Schweregrad des Defekts wird aktuell die *Inlay-* (bzw. *Graft*), *Onlay-* (bzw. *Patch*) oder *Sandwich-*Technik für die AMT genutzt (40).

Die *Onlay-*Technik wird bei nicht heilenden Epitheldefekten und tendenziell oberflächlichen Stromadefekten verwendet. Die Membran wird wie ein Pflaster über den Defekt gelegt und mit wenigen Stichen fixiert (40). Sie gibt ihre anti-inflammatorischen und proliferationsfördernden Substanzen an das darunterliegende Gewebe ab und löst sich in der Regel nach ein bis zwei Wochen auf (42).

Die *Inlay-*Technik wird bei tieferen Epitheldefekten mit Stromabeteiligung genutzt. Hierbei wird die Amnionmembran mit der Basalmembran nach oben in den Stromadefekt eingenäht, um die Migration des Epithels zu unterstützen (43). Im Gegensatz zur *Onlay-*Technik verbleibt die Amnionmembran hier im Gewebe.

Die *Sandwich-*Technik stellt eine Kombination aus beiden Methoden dar und wird bei tieferen Stromadefekten in Verbindung mit persistierenden Epitheldefekten angewandt. Aufgrund einer geringeren Rezidivhäufigkeit und einer höheren Erfolgsrate hat sich dieses Verfahren etabliert (42,43).

1.7.6 Perforierende Keratoplastik (PKP) *à chaud*

Als *ultima ratio* bei fortschreitendem Stromaverlust und zunehmender Ulkus-Tiefe trotz entsprechender therapeutischer Maßnahmen bzw. bei bereits perforiertem Ulkus wird ggf. eine PKP *à chaud* (Notfall-Hornhaut-Transplantation) notwendig (17). Dabei handelt es sich um eine alle Schichten umfassende Hornhaut-Transplantation (3).

Bei Patienten mit NK stellt die PKP *à chaud* eine besondere Herausforderung dar, da die Wundheilung gestört ist und die Patienten zu Entzündungen, Transplantatversagen und zu Rezidiven der NK neigen (44).

Ein Vorteil dieser Methode ist der im Vergleich zur AMT bessere Visus ohne Narben (14). Um die postoperative Re-Epithelisierung des Transplantats zu beschleunigen, wird die PKP *à chaud* häufig mit einer AMT kombiniert (17).

1.7.7 Cenegermin

Seit dem 6. Juli 2017 ist der Wirkstoff Cenegermin (Oxervate®) zur Behandlung der mittelschweren und schweren Form der NK in Deutschland zugelassen. Bei Cenegermin handelt es sich um eine rekombinant hergestellte Form des menschlichen Nervenwachstumsfaktors (*nerve growth factor*, NGF). Die Anwendung erfolgt topisch. Ein Therapiezyklus dauert acht Wochen (6 Tropfen pro Tag) (45).

Cenegermin führt bei persistierenden Epitheldefekten zu einer tendenziellen Verbesserung der Hornhaut-Sensibilität und zu einer deutlich erhöhten Defektheilungsrate (46).

Die Wirksamkeit von Cenegermin im Rahmen der NK-Therapie sowie die Unbedenklichkeit der Anwendung wurde in zwei großen randomisierten, verblindeten Multi-Center-Studie gezeigt. Cenegermin wurde auch bereits in der kurativen Behandlung erfolgreich eingesetzt (47,48). Mit 21.319,12 € pro Behandlungszyklus ist die Therapie mit Cenegermin allerdings kostenintensiv (49). Oxervate® ist in Deutschland aktuell nicht verfügbar.

1.7.8 Neurotisation

Die Neurotisation ist ein relativ neues chirurgisches Verfahren, bei dem üblicherweise die Äste des Nervus supraorbitalis und Nervus supratrochlearis des ipsi- oder kontralateralen Nervus frontalis direkt in die perlimbale Region transponiert werden. Bei der indirekten Variante wird der Nervus suralis (sensibler Nerv des Unterschenkels) als Interponat verwendet. Daneben sind auch Verfahren unter Verwendung des Nervus auricularis (Nervenast des Plexus cervicalis) sowie minimalinvasive Verfahren beschrieben (50). Die Neurotisation kann zu einer vollständigen Epithelheilung, Wiederherstellung des subbasalen Nervenplexus und Verbesserung der Hornhaut-Sensibilität führen (51).

1.7.9 Stadiengerechte Therapie

Die Auswahl der Therapieoptionen richtet sich nach dem NK-Stadium (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadiengerechte Therapie der neurotrophen Keratopathie (NK)

Milde NK	Moderate NK*	Schwere NK*
Konservierungsmittelfreier Tränenersatz	Fortführung der Therapie der milden NK	Fortführung der Therapie der milden & moderaten NK
Absetzen aller epitheltoxischen Medikamente	Topische Antibiose	Amnionmembran-Transplantation (AMT) (Multilayer-/ Sandwich-Technik)
Überprüfung der systemischen Medikation	Eigenserum-Augentropfen (ESAT)	Notfall-Hornhaut-Transplantation (PKP <i>à chaud</i>)
Verband- oder Silikonhydrogelkontaktlinsen	Amnionmembran-Transplantation (AMT) ("Singlelayer")	
Lidrandpflege	Tarsorrhaphie	
Punctum-Plugs	Injektion von Botulinum-Toxin	
Korrektur von Lidfehlstellungen	Cenegermin	
	Korneale Neurotisation	
* In den höheren NK-Stadien werden zusätzlich die verwendeten Therapiemaßnahmen der niedrigeren Stadien fortgeführt. modifiziert nach (6,14,15,17)		

1.8 Ziele der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine Patientenkohorte mit NK an der für Oberflächenerkrankungen spezialisierten Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf epidemiologisch und ätiologisch analysiert werden. Anhand der retrospektiven Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie viele Patienten mit einer NK wurden zwischen den Jahren 2013–2017 mit einer AMT, einer PKP *à chaud* oder ESAT behandelt?
- Wie alt waren diese Patienten und welches Geschlecht hatten sie?
- Welche Ätiologie lag der NK zugrunde?
- Wie wurden die Patienten behandelt (AMT, ESAT, PKP *à chaud*)? Waren mehrere oder kombinierte Eingriffe notwendig?
- Wie hoch waren die Behandlungskosten der untersuchten Kohorte im Vergleich zu einer Therapie mit Cenegermin?
- Wie hoch war der Anteil der NK-Patienten an den Interventionen? Wie hoch war die Inzidenz / Prävalenz der NK an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf? Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der NK in der Stadt Düsseldorf?
- Trat eine Verbesserung im Visus / in den Dua-Stadien nach der Behandlung ein? Gab es Korrelationen zwischen den Behandlungsinterventionen / der auslösenden Grunderkrankung und der Veränderung im Visus / in den Dua-Stadien?
- Wie hoch war der Anteil an Augen mit Epithelschluss am Ende des Beobachtungszeitraumes? Trat im Behandlungsintervall ein Rezidiv auf?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign / Ein- und Ausschlusskriterien

In den Datenbanken der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden alle Patienten mit der Diagnose NK ermittelt, die im Beobachtungszeitraum zwischen dem 1. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2017 mit ESAT, AMT oder PKP *à chaud* behandelt worden waren. Die Patienten wurden über das Projekt informiert und erteilten ihre Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme und Datennutzung.

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren die dokumentierte Diagnose einer NK oder eine dokumentierte Sensibilitätsminderung und ein in retrospektiver Betrachtung mit der NK übereinstimmendes Krankheitsbild. Ausschlusskriterium war die Ablehnung der Datenerhebung seitens der Patienten.

Jeder Patient wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Vorstellung in der Klinik für Augenheilkunde retrospektiv über ein Jahr nachverfolgt. Erhoben wurden folgende Parameter:

- Geschlecht
- Alter
- Auslösende Grunderkrankung
- Art und Häufigkeit der Interventionen (AMT / ESAT / PKP *à chaud*)
- Visus prä- und post-interventionell
- Dua-Stadien zu fünf Beobachtungszeitpunkten innerhalb von zwölf Monaten (prä-interventionell und 1 / 3 / 6 / 12 Monate post-interventionell)
- Eventuelle Vorbehandlung *ex domo*
- Durchschnittliche Behandlungskosten

2.2 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Düsseldorf geprüft (Aktenzeichen 6069R) und folgte den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki.

2.3 Interventionen

Zur Bestimmung des Anteils der NK-Patienten an den Behandlungsinterventionen wurde die Anzahl der NK-Patienten, die mit den zu untersuchenden Interventionen (AMT, ESAT, PKP *à chaud*) behandelt worden war, der Gesamtzahl der entsprechend behandelten Patienten pro Jahr gegenübergestellt.

2.4 Stationäre Behandlungskosten

Zur Darstellung der Behandlungskosten wurden die durchschnittlichen Kosten pro Fall über das klinikinterne Controlling ermittelt. Als Berechnungsgrundlage dienten die *Diagnosis Related Group* (DRG) Erlöse.

2.5 Inzidenz / Prävalenz

Um die Prävalenz / Inzidenz der NK in der Gesamtkohorte aller Patienten mit Affektion der Hornhaut zu bestimmen, wurden alle Patienten ermittelt, die sich mit einer Diagnose nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) H16.x (Affektion der Hornhaut: von Keratitis bis hin zum *Ulcus corneae*) im Zeitraum von 2013–2017 in der Augenklinik vorgestellt hatten. Danach wurde diese Patientenzahl der Zahl der NK-Patienten (verschiedene Individuen) pro Jahr gegenübergestellt. Patienten, die mit verschiedenen Behandlungsinterventionen behandelt worden waren und sich ggf. mehrmals pro Jahr vorgestellt hatten, wurden bei der Berechnung der Prävalenz einfach gezählt. Zur Berechnung der Inzidenz wurden diese Patienten auch in den Folgejahren nicht gezählt.

Darüber hinaus wurde die Zahl der NK-Patienten der Zahl aller Patienten gegenübergestellt, die pro Jahr in der Augenklinik Düsseldorf behandelt wurden. Die Prävalenz und Inzidenz wurden auf eine Bezugsgröße von 10.000 Individuen hochgerechnet. Die Patientenzahlen wurden über das interne Controlling der Klinik ermittelt.

Zur Bestimmung der Inzidenz wurden nur Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2013–2017 erstmals mit ESAT, AMT und/ oder PKP *à chaud* behandelt worden waren.

In die Berechnung der Prävalenz wurden alle Patienten einbezogen, die in den Jahren 2013–2017 mit ESAT, AMT und oder PKP *à chaud* behandelt worden waren, unabhängig davon, ob sie sich bereits früher vorgestellt hatten und /oder die Diagnose bereits früher gestellt worden war.

2.6 Visus

Im Rahmen der Studie wurde die Veränderung des Visus im Beobachtungszeitraum evaluiert. Dazu wurden die Visus-Werte unmittelbar vor dem Beginn der Therapie (prä-interventionell) den Visus-Werten beim letzten Vorstellungstermin nach der Behandlung (post-interventionell) gegenübergestellt. Der Visus wurde retrospektiv als Dezimalwert erhoben und in den logarithmischen Wert der „*minimal angle resolution*“ (logMar) umgerechnet.

Die Änderungen des Visus wurden in folgenden Gruppen überprüft:

- Gesamtkollektiv
- Behandlungsgruppen (mit ESAT behandelte Augen / mit AMT behandelte Augen / mit PKP *à chaud* behandelte Augen / mit einer Kombination aus PKP *à chaud* und AMT / ESAT behandelte Augen)
- Untergruppen nach primär auslösender Grunderkrankung (1. Herpes-Keratitis, 2. Diabetes mellitus, 3. cerebrale Ursachen, 4. Trauma, 5. Schweres trockenes Auge (Dry Eye Disease, DED), 6. Mikrobielle Keratitis)

2.7 Entwicklung der Krankheitsstadien/ Re-Epithelisierung / Rezidive

Erhoben wurden die Dua-Stadien (Krankheitsstadien) zu fünf Beobachtungszeitpunkten (unmittelbar vor der Intervention, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach der Intervention). Es wurden nur Datensätze ausgewertet, für die mindestens an drei der fünf Messzeitpunkte Daten vorlagen.

Fehlende Werte wurden wie folgt ersetzt:

- Fehlte der Wert ein Monat post-interventionell, wurde er durch den Wert drei Monate post-interventionell ersetzt (*last observation carried backward*).
- Ein fehlender Wert zu einem späteren Zeitpunkt wurde durch die Werte früherer Zeitpunkte ersetzt (z. B. Wert zwölf Monate post-interventionell durch den Wert sechs Monate post-interventionell; *last observation carried forward*).

Die Veränderung der Dua-Stadien wurde analog der Auswertung des Visus (siehe Kapitel 2.6) für das gesamte Kollektiv sowie für die Behandlungs- und Grunderkrankungsgruppen analysiert.

Re-Epithelisierung

Bei der Auswertung der Re-Epithelisierung wurde am letzten Beobachtungszeitpunkt (12 Monate post-interventionell) ein geschlossenes Epithel als Dua-Stadium 0 oder 1 gewertet.

Rezidive

Eine Verschlechterung des Dua-Stadiums von einem Stadium 1 oder 2 auf das Stadium 2 oder 3 wurde als Rezidiv definiert (Epithel offen). Eine Verschlechterung von einem intakten Epithel ohne jegliche Verfärbung und ohne Symptome (entsprechend Stadium 0) bis zum Stadium 1 wurde nicht als Rezidiv definiert, da retrospektiv der Grund (begleitende Sicca-Symptomatik) und das Ausmaß der Keratitis superficialis punctata (KSP) nur schwer zu beurteilen war.

2.8 Statistische Auswertung

Die pseudonymisierten Daten wurden mit Excel (Microsoft, Version 16.28, 2019) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit Prism (Graph Pad Software Inc., Version 8.2.1). Die Daten wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft.

Die Verteilung der Parameter in den Kollektiven wurde grundsätzlich in relativen Häufigkeiten angegeben. Metrische Merkmale (z. B. Alter, Visus) wurden in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Normalverteilung durch zusätzliche Kennwerte wie Mittelwert und Standardabweichung, oder Median und Interquartilbereich (25. Perzentil ($Q_{0,25}$) und 75. Perzentil ($Q_{0,75}$)) und ggf. auch Minimum und Maximum beschrieben.

Die Überprüfung auf Normalverteilung der Daten (z. B. Visus, Dua-Stadium) erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk- und des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

Der Vergleich der Dua-Stadien zu den fünf Messzeitpunkten wurde mit dem Friedmann-Test durchgeführt.

Mögliche signifikante Unterschiede beim prä- und post-interventionellen Visus und bei dem paarweisen Vergleich der Dua-Stadien wurden mit dem nicht parametrischen Wilcoxon *signed ranks* Test überprüft.

Ein Zusammenhang der Therapiekosten der verschiedenen Behandlungsgruppen und der Krankheitsstadien (NK-Stadien) wurde mittels Spearman-Korrelation untersucht.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ erachtet.

3 Ergebnisse

Teile der nachfolgenden Ergebnisse sind zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertation zur Veröffentlichung eingereicht (23).

3.1 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum 2013–2017 wurden 74 Patienten mit einer NK an der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einer PKP *à chaud*, einer AMT oder mit ESAT behandelt. Von diesen 74 Patienten hatten sich im Untersuchungszeitraum 60 Patienten erstmals vorgestellt. Diese 60 Patienten wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten ab Erstvorstellung nachverfolgt und ausgewertet. 56,7 % dieser Patienten waren männlich (n=34) und 43,3 % (n=26) weiblich. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 68 ± 16 Jahren. Der jüngste Patient war 13 und der älteste 94 Jahre alt. Drei Patienten zeigten eine binokulare Erkrankung. In den folgenden Auswertungen wurden die 63 betroffenen Augen der 60 Patienten berücksichtigt. Es bestanden keine Korrelationen zwischen dem Visus (prä- und post-interventionell) oder dem Dua-Stadium (Krankheitsstadium) und dem Alter oder Geschlecht der Patienten.

Die häufigste der NK zugrundeliegende Primärerkrankung war im vorliegenden Kollektiv die Herpes-Keratitis (23,8 %, n=15) gefolgt von neurologischen Ursachen (19,0 %, n=12) und einem Diabetes mellitus (14,3 %, n=9). Weiter wurden Erkrankungen des schweren trockenen Auges (DED) (12,7 %, n=8), mit einem Trauma assoziierte Verletzungen (11,1 %, n=7) und infektiöse Keratitiden mikrobieller Genese (z. B. Akanthamöben-Keratitis) (11,1 %, n=7) als auslösende Grunderkrankungen identifiziert. In fünf Fällen (7,9 %) war eine Zuordnung der auslösenden Grunderkrankung auf der Basis der retrospektiven Datenlage nicht möglich. In diesen Fällen wurde bei der Grunderkrankung „unklar“ angegeben.

Eine detaillierte Auflistung der unter „Trauma“ und „schweres trockenes Auge“ (DED) zusammengefassten Grunderkrankungen befindet sich im Anhang (siehe Tabelle 12 +13). Die Verteilung der auslösenden Grunderkrankungen ist in der Abbildung 3 dargestellt.

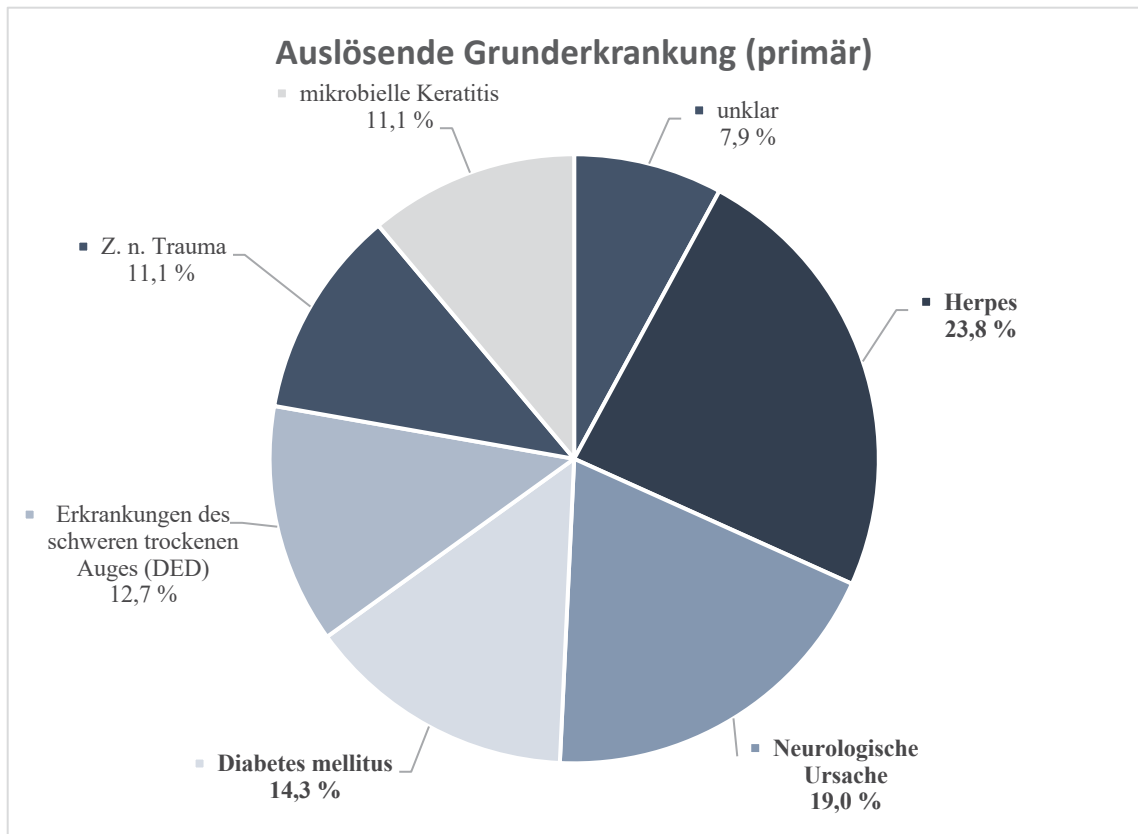


Abb. 3: Primär auslösende Grunderkrankung der neurotrophen Keratopathie (NK)

Am häufigsten wurde eine Herpes-Keratitis als zugrundeliegende Erkrankung (23,8 %, n=15) identifiziert, gefolgt von neurologischen Ursachen (19,0 %, n=12), Diabetes mellitus (14,3 %, n=9), Erkrankungen des trockenen Auges (DED) (12,7 %, n=8), mit einem Trauma assoziierte Ursachen (11,1 %, n=7) und einer Keratitis mikrobieller Genese (11,1 %, n=7). In 7,9 % der Fälle (n=5) war die Ursache nicht eruierbar (unklar).

3.2 Behandlungen

3.2.1 Behandlungsart

51 von 63 Augen (80,9 %) wurden mittels AMT behandelt. Eine PKP *à chaud* wurde bei 39,7 % (n=25) der Augen durchgeführt. Eine Therapie mit ESAT erfolgte bei 23,8 % (n=15) der Augen (siehe Abbildung 5). In einigen Fällen wurden die Augen mit verschiedenen Verfahren behandelt (siehe Kapitel 3.2.2).

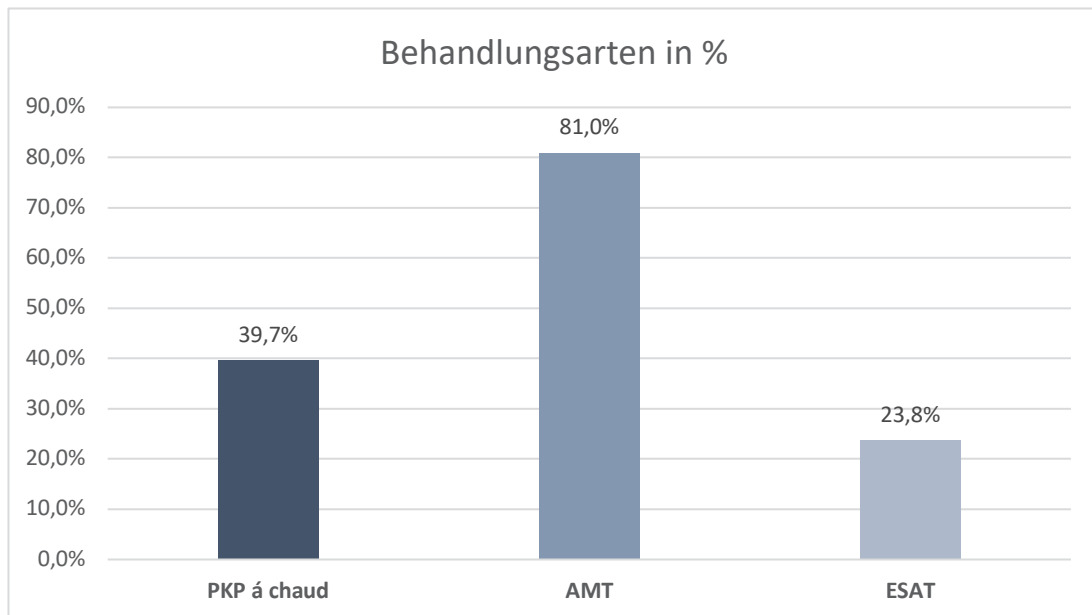


Abb. 5: Häufigkeit der Behandlungsarten im Gesamtkollektiv (n=63)

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP *à chaud* = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

Aufgrund der möglichen Mehrfachbehandlungen pro Auge entspricht die Summe nicht 100 %.

3.2.2 Kombinationen der Behandlungsarten

In dem untersuchten Kollektiv wurden 39 von 63 Augen (61,9 %) lediglich mit einer der drei Therapieoptionen behandelt. In 31,7 % (n=20) der Fälle kam es zur Anwendung von zwei der drei Therapieoptionen und in 6,3 % (n=4) der Fälle war eine Behandlung mit allen drei Therapieoptionen notwendig. Die Aufteilung der Behandlungsinterventionen ist Abbildung 6 zu entnehmen.

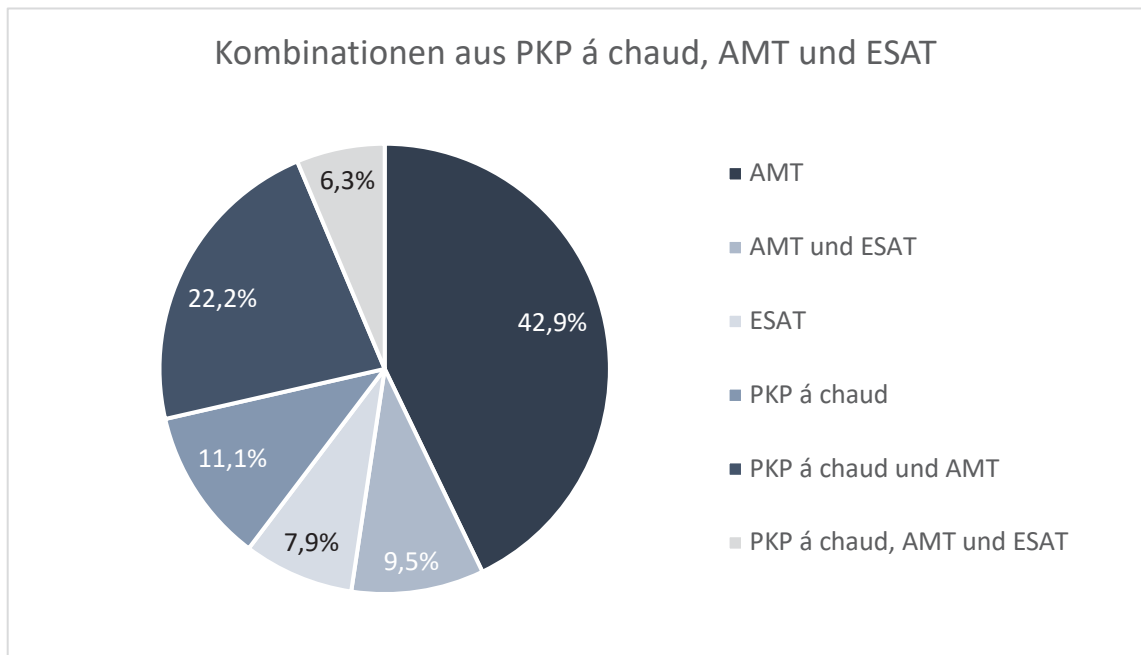


Abb. 6: Häufigkeit der Anwendung der Therapieoptionen im Gesamtkollektiv mit Berücksichtigung der Kombinationstherapien

Die meisten Augen wurden nur mit einer AMT behandelt (42,9 %, n=27). Die zweithäufigste Behandlungskombination stellte die PKP *à chaud* und AMT dar (22,2 %, n=14) gefolgt von einer alleinigen PKP *à chaud* Behandlung (11,1 %, n=7), einer Kombination aus AMT- und ESAT-Behandlung (9,5 %, n=6), einer alleinigen ESAT-Therapie (7,9 %, n=5) und einer Kombination aus allen Behandlungsinterventionen (6,3 %, n=4)

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP *à chaud* = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

3.2.3 Anzahl der Behandlungen

Insgesamt wurden 32 PKP *à chaud* und 84 AMT durchgeführt. Augen, die mit PKP *à chaud* behandelt wurden (n=25), benötigten im Mittel $1,28 \pm 0,54$ Transplantationen (siehe Tabelle 4).

Bei Augen, die mittels AMT therapiert wurden (n=51), waren im Mittel $1,65 \pm 1,44$ Transplantationen notwendig (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Anzahl der Notfall-Hornhaut-Transplantationen (PKP à chaud) im Beobachtungszeitraum

PKP à chaud		Anzahl der Eingriffe pro Auge			
		Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Anzahl der Augen	Anzahl der Eingriffe				
25	32	1,28	0,54	1,00	3,00

Tabelle 5: Anzahl der Amnionmembran-Transplantationen (AMT) im Beobachtungszeitraum

AMT		Anzahl der Eingriffe pro Auge			
		Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Anzahl der Augen	Anzahl der Eingriffe				
51	84	1,65	1,44	1,00	8,00

Bei den Augen, die mit ESAT behandelt wurden (n=15), wurde die Behandlungsdauer in Monaten ausgewertet (siehe Tabelle 6). Die mittlere Behandlungsdauer betrug $9,67 \pm 2,79$ Monate.

Tabelle 6: Anzahl und Dauer der Behandlung mit Eigenserum-Augentropfen (ESAT)

ESAT	Behandlungsdauer in Monaten							
	Anzahl der Augen	Mittelwert	Standard-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
15	9,86	2,53	4,00	12,00	8,00	10,00	12,00	

52,4 % (n=33) Augen wurden im Beobachtungszeitraum nur einmal (unabhängig von der Art der Behandlung) behandelt. Bei 47,6 % der Augen (n=30) war mehr als eine Behandlung erforderlich. Die maximale Anzahl lag bei neun durchgeführten Behandlungen (n=1) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl aller Behandlungen (PKP *à chaud*, AMT, ESAT) pro Auge

Anzahl der Behandlungen	Häufigkeit	Anteil
1	33	52,4 %
2	12	19,0 %
3	9	14,3 %
4	5	7,9 %
5	2	3,2 %
8	1	1,6 %
9	1	1,6 %
Gesamt	63	100,0 %

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP *à chaud* = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

3.3 Behandlungskosten

Insgesamt wurden 32 PKP *à chaud* durchgeführt. Die Kosten für diese Intervention inklusive des stationären Aufenthalts lagen nach Angaben des Klinik-Controlling bei 5.769,46 € pro Patient (bezogen auf die Basisfallwerte des DRG-System im Jahr 2018). Somit betragen die Gesamtkosten dieser Therapieoption im vorliegenden Kollektiv 184.622,72 €.

Darüber hinaus wurden 84 AMT durchgeführt. Die Kosten je AMT wurden mit 3.494,11 € beziffert. Somit ergab sich eine Summe von 293.505,11 € für die durchgeführten AMT.

Die Kosten für die ESAT-Therapie wurde nach Monaten ausgewertet. 15 Augen wurden mit ESAT therapiert. Die kumulative Therapiedauer betrug 148 Monate. Eine Behandlung mit ESAT verursachte monatliche Kosten von 220,83 €. Somit lag die

aufgebrachte Gesamtsumme für die Behandlung mit ESAT bei 32.682,84€.

Die Gesamtkosten im Kollektiv (n=63) betragen 510.148,31 €. Der Wert pro Auge lag im Durchschnitt bei 8.097,58 € (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Kosten der Behandlungsinterventionen

Kosten Gesamtkollektiv		Kosten für 12 Monate in €	n	Kosten pro Auge in den Behandlungsgruppen (n=15/51/25) (Mittelwert ± Standardabweichung) in €	Durchschnittliche Kosten pro Auge insgesamt (n=63) in €
Behandlungsmethode	ESAT	32.682,84	15 Augen / 148 Monate	2178,86 ± 559,08	518,77 ± 972,46
	AMT	293.505,24	51 Augen / 84 AMT	5755,00 ± 5030,72	4658,81 ± 5059,55
	PKP à chaud	184.622,72	25 Augen / 32 PKP	7384,91 ± 3124,75	2930,52 ± 4128,42
	Total	510.810,80	63 Augen	--	8108,11 ± 6206,65

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP à chaud = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

Das Geschlecht oder das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Art der Behandlung oder die daraus resultierenden Kosten. Auch das Alter zeigte keine Korrelation mit den Kosten insgesamt und bei der Analyse der Behandlungsuntergruppen (ESAT, AMT, PKP).

In der Regel nahmen die Kosten für die Behandlungen (Gesamt, ESAT, AMT, PKP à chaud) mit Zunahme des Dua-Stadiums zu (siehe Abbildung 7). Ein niedrigeres initiales Dua-Stadium korrelierte mit höheren Kosten in der ESAT-Kohorte (Spearman-Korrelation: $r=-0,2935$, $p=0,0196$). Ein höheres initiales Dua-Stadium und eine niedrigere Sehschärfe korrelierten mit höheren Kosten in der PKP à chaud Kohorte (Spearman-Korrelation: $r=0,3282$, $p=0,0067$).

Beim Auftreten von Rezidiven (n=14) waren sowohl die Gesamtkosten als auch die Kosten für die durchgeführten AMT signifikant höher (Gesamtkosten in €: Rezidiv $11459,68 \pm 7415$ vs. kein Rezidiv $7150,52 \pm 5537$; $p=0,0041$; AMT: Rezidiv $7736,96 \pm 6307$ vs. kein Rezidiv $3779,34 \pm 4329$; $p=0,0309$).

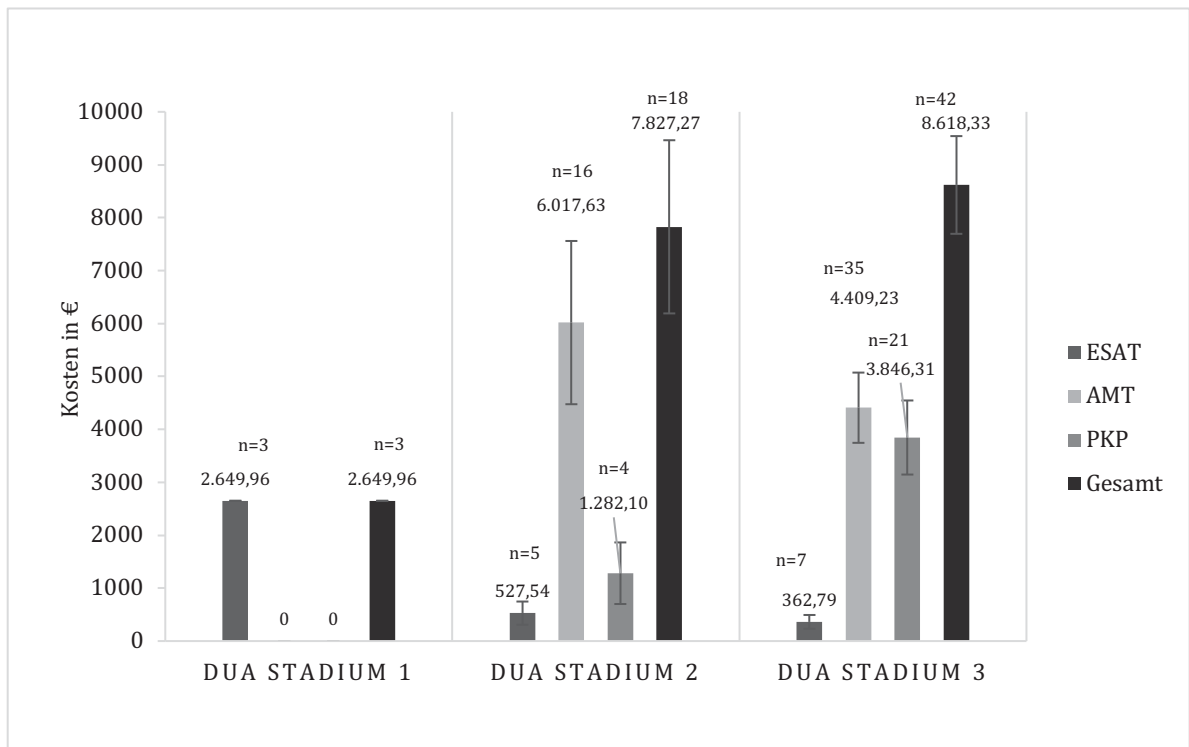


Abb. 7: Entstandene Kosten in Abhängigkeit vom Dua-Stadium (23)

Angegeben sind die Kosten pro Auge

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, Overall: alle Therapieformen; PKP *à chaud* = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

3.4 Anteil der NK-Patienten an Interventionen

Bei der Auswertung der Prävalenz der NK-Patienten in den Interventionsgruppen (PKP *à chaud*, AMT, ESAT) wurden Patienten ggf. mehrfach gezählt, wenn im gleichen Jahr eine andere Intervention oder in einem Folgejahr eine weitere ggf. identische Intervention durchgeführt wurde.

Bei allen Therapieoptionen (PKP *à chaud*, ESAT, AMT) stieg der Anteil an Patienten mit NK im Beobachtungszeitraum an. Eine Ausnahme bildete die Interventionsgruppe PKP *à chaud*, bei der 2017 der Anteil im Vergleich zum Vorjahr abnahm (siehe Abbildung 8).

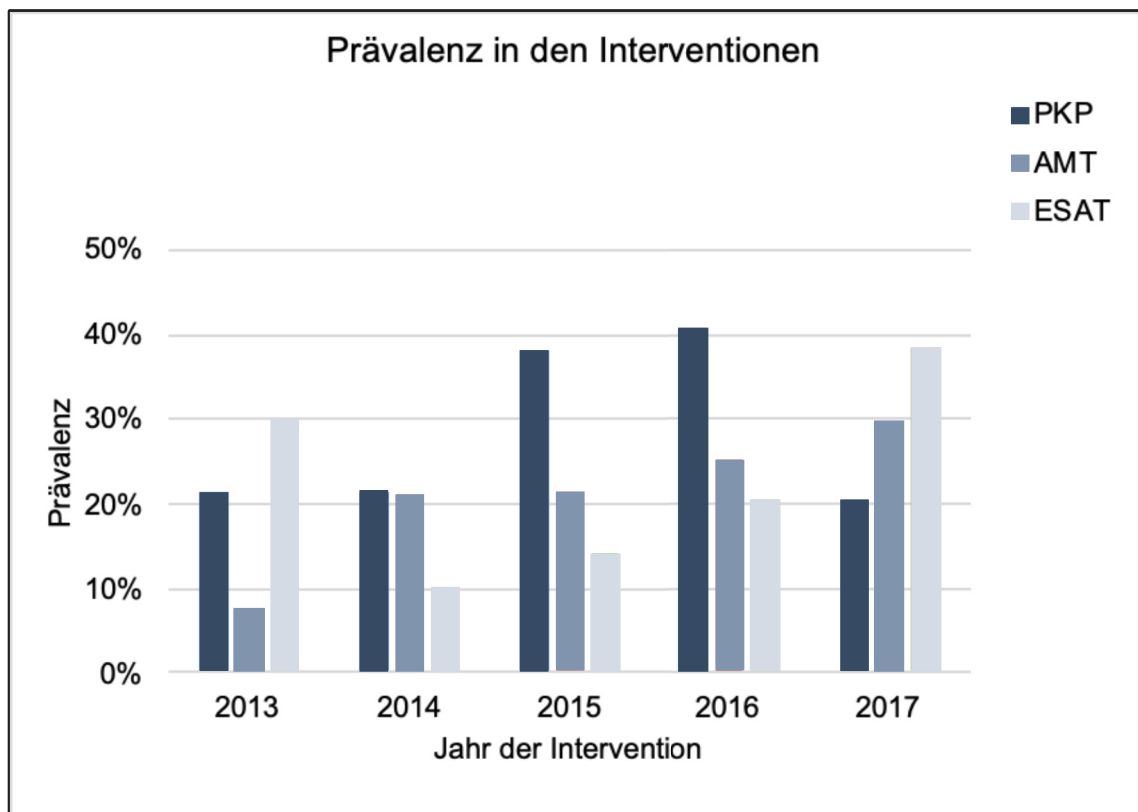


Abb. 8: Anteil der Patienten mit neurotropher Keratopathie (NK) an allen Patienten in den Interventionsgruppen in den Jahren 2013–2017

Deutlich wird der Anstieg des Anteils der NK-Patienten in den Behandlungsgruppen. Eine Ausnahme bildete der Anteil an NK-Patienten an allen Patienten mit einer PKP *à chaud* im Jahr 2017.

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, Overall: alle Therapieformen; PKP *à chaud* = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

3.5 Inzidenz und Prävalenz

In der Universitätsaugenklinik wurden in den Jahren 2013–2017 durchschnittlich 12148 ± 280 Patienten pro Jahr behandelt. Von den durchschnittlich 1849 ± 157 stationären Patienten wurden 92 ± 11 Patienten wegen eines Hornhautulkus (H16.0) behandelt. Bezogen auf die jährliche Gesamtzahl der Patienten reichte die Inzidenz pro Jahr in der Augenklinik der Universität Düsseldorf von 5/10.000 (2013) bis 13/10.000 (2016) und die Prävalenz von 9/10.000 (2013) bis 22/10.000 (2016) (Tabelle 9). Die durchschnittliche Inzidenz der Universitätsaugenklinik der Jahre 2013–2017 lag bei 10/10.000 und die durchschnittliche Prävalenz bei 16/10.000.

In der Untergruppe der Patienten mit Hornhautulzera (H 16.0) war der Anteil der Patienten mit NK relativ hoch. Beispielsweise betrug der Anteil der gesamten NK Patienten (NK-gesamt) an stationären Patienten mit Hornhautulzera 2017 in der Universitätsaugenklinik Düsseldorf 27 % (Tabelle 9). Die geschätzte Inzidenz der Stadt Düsseldorf reichte von 0,1/10.000 bis 0,3/10.000 und die Prävalenz von 0,2/10.000 bis 0,5/10.000 (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Verteilung und Fallzahl der Patienten mit neurotropher Keratopathie (NK) in Subgruppen an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf (UKD-A) (23)

A)

Jahre	n				
	NK-neu	NK-gesamt	stationär UKD-A H16.0	stationär UKD-A gesamt	gesamt UKD-A
2013	6	11	84	1574	11975
2014	13	19	98	1796	12714
2015	13	20	81	1879	12622
2016	16	28	110	1993	12572
2017	13	23	85	2002	12207

B)

Jahre	%					
	stationär UKD H16.0		stationär UKD-A gesamt		gesamt UKD-A	
	NK-neu	NK-gesamt	NK-neu	NK-gesamt	NK-neu	NK-gesamt
2013	7 %	13 %	0,38 %	0,70 %	0,05 %	0,09 %
2014	13 %	19 %	0,72 %	1,06 %	0,10 %	0,15 %
2015	16 %	25 %	0,69 %	1,06 %	0,10 %	0,16 %
2016	15 %	25 %	0,80 %	1,40 %	0,13 %	0,22 %
2017	15 %	27 %	0,65 %	1,15 %	0,11 %	0,19 %

C)

Jahre	NK-Patienten/ 10.000					
	stationär UKD H16.0		stationär UKD-A gesamt		gesamt UKD-A	
	NK-neu	NK-gesamt	NK-neu	NK-gesamt	NK-neu	NK-gesamt
2013	714	1310	38	70	5	9
2014	1327	1939	72	106	10	15
2015	1605	2469	69	106	10	16
2016	1455	2545	80	140	13	22
2017	1529	2706	65	115	11	19

A: Absolute Zahlen der neu diagnostizierten / erstmals behandelten NK-Patienten (NK-neu), aller behandelten NK-Patienten (NK-gesamt), aller wegen einer Hornhaut-Ulzeration stationär behandelten Patienten (stationär UKD-A H16.0) sowie aller an der Universitätsaugenklinik behandelten Patienten (stationär und gesamt)

B: Verhältnis von NK-neu und NK-gesamt in den drei Gruppen: stationär H.16.0 vs. stationär UKD-A gesamt vs. gesamt UKD-A

C: Verhältnis von NK-neu und NK-gesamt pro 10.000 in allen Gruppen (Vergleichbarkeit mit anderen Studien)

Patienten wurden bei dieser Auswertung ggf. mehrfach gezählt, wenn sie sich in einem Folgejahr erneut vorstellten. Duplikate innerhalb eines Jahres wurden eliminiert.

Tabelle 10: Verteilung und Fallzahl der Patienten mit neurotropher Keratopathie (NK) in Subgruppen bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Düsseldorf (DUS) – Inzidenz und Prävalenz (23)

A)

Jahr	Geschätztes NK neu DUS	Geschätztes NK gesamt DUS	stationär H16.0 DUS
2013	8	14	107
2014	17	25	129
2015	14	22	87
2016	17	30	118
2017	15	27	99

B)

Jahr	Einwohner DUS	Inzidenz / 10.000	Prävalenz / 10.000
2013	598686	0,1 / 10.000	0,2 / 10.000
2014	604527	0,3 / 10.000	0,4 / 10.000
2015	612178	0,2 / 10.000	0,4 / 10.000
2016	613230	0,3 / 10.000	0,5 / 10.000
2017	617280	0,2 / 10.000	0,4 / 10.000

A: Die Anzahl der Patienten, die im entsprechenden Jahr aufgrund einer Diagnose mit H16.0 stationär behandelt wurden, wurde beim Statistischen Landesamt Nordrhein-Westfalen angefordert. Diese Zahlen entsprechen Fallzahlen und nicht Personen. Anhand der Daten des Krankenhauscontrollings ließ sich abschätzen, dass jeder Patient, der wegen eines Hornhautgeschwürs stationär behandelt wurde, im Durchschnitt 1,2 Mal pro Jahr aufgenommen wurde. Die Zahlen des Statistischen Landesamtes zu den wegen eines Hornhautulkus stationär behandelten Patienten (stationär H16.0 DUS) wurden entsprechend angepasst. Das Verhältnis der Patienten, die in der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf bzw. in der gesamten Stadt Düsseldorf wegen eines Hornhaut-Ulkus stationär behandelt wurden, wurde pro Jahr berechnet. Im Durchschnitt wurden von 2013–2017 85 % aller stationären Patienten mit der Diagnose H16.0 in Düsseldorf in der Universitäts-Augenklinik Düsseldorf behandelt. Anhand dieses Verhältnisses wurde die geschätzte Anzahl der NK-Patienten in der Stadt Düsseldorf pro Jahr berechnet (geschätzte NK-Neu-DUS; geschätzte NK-Gesamt-DUS).

B: Die Inzidenz und Prävalenz pro 10.000 Einwohner wurden auf der Grundlage der Gesamtzahl der Einwohner pro Jahr berechnet, wie sie vom Statistischen Landesamt Nordrhein-Westfalen abgerufen wurden.

3.6 Visus – prä- vs. post-interventionell

Bei 51 Augen lagen prä- und post-interventionell Angaben zum Visus vor. Der Visus zeigte im Gesamtkollektiv (n=51) im Verlauf keine signifikante Veränderung (Visus (logMar) prä-interventionell vs. post-interventionell: 1,90 (Q_{0,25}=1,00; Q_{0,75}=2,30) vs. 1,40 (Q_{0,25}=0,60; Q_{0,75}=2,30); p=0,068).

Auch bei der Analyse der mit verschiedenen Behandlungsmethoden versorgten Augen (ausschließlich AMT, ausschließlich ESAT, *PKP à chaud* in Kombination mit AMT und / oder ESAT) zeigte sich keine signifikante Veränderung des Visus im Verlauf.

Bei 21 von 25 Augen, die mittels *PKP à chaud* und weiteren Therapieoptionen (ESAT und / oder AMT) versorgt wurden, lagen Werte für den Visus vor. Prä-interventionell betrug der logMar im Median 2,30 (Q_{0,25}=1,55; Q_{0,75}=2,30) und post-interventionell 2,30 (Q_{0,25}=1,00; Q_{0,75}=2,30; p=0,211).

Ausschließlich mit AMT wurden 27 Augen behandelt, wobei prä- und post-interventionelle Angaben zum Visus nur bei 19 Augen vorlagen. Prä-interventionell betragen die logMar-Werte im Median 1,20 (Q_{0,25}=1,00; Q_{0,75}=2,30) und post-interventionell 1,30 (Q_{0,25}=0,70; Q_{0,75}=2,30; p=0,337).

Ausschließlich mit ESAT wurden fünf Augen behandelt. Bei diesen Augen betragen die logMar-Werte prä-interventionell im Median 0,70 (Q_{0,25}=0,30; Q_{0,75}=1,55) und post-interventionell 0,80 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=1,65; p=0,875)

Die Verteilung der prä- und post-interventionellen logMar-Werte in den Behandlungsgruppen sind in Abbildung 9 dargestellt.

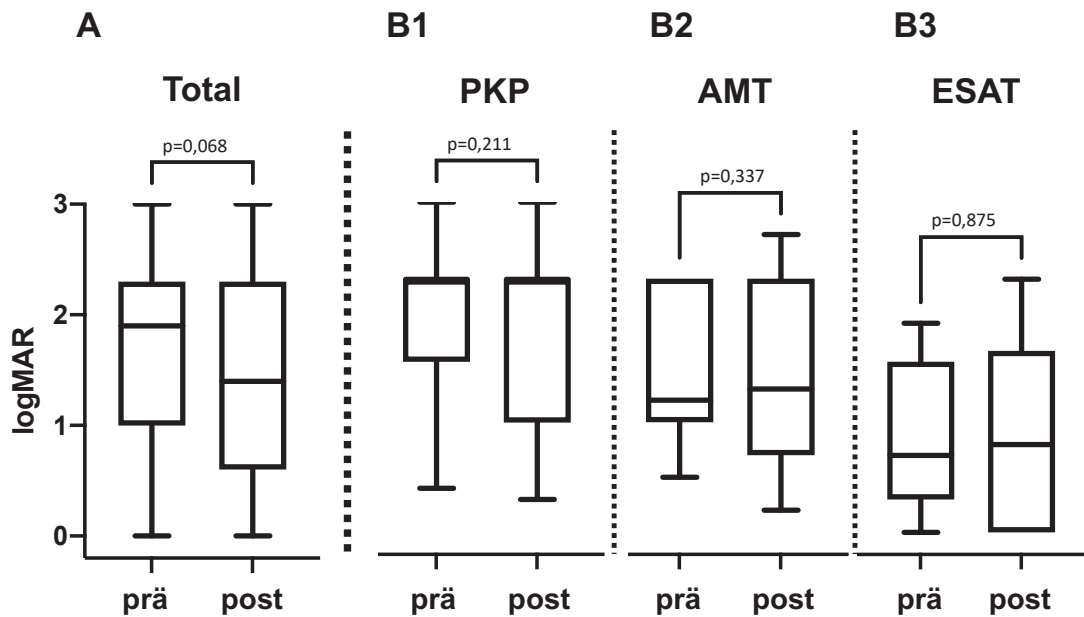


Abb. 9: Veränderung des Visus im Gesamtkollektiv und in den Behandlungsgruppen – prä-versus post-interventionelle logMar-Werte (23)

A: Gesamtkollektiv (n=51); B1: PKP à chaud + ESAT und / oder AMT (n=21); B2: AMT (n=19); B3: ESAT (n=5)

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP à chaud = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

Bei der Analyse der Visusveränderung nach der primär auslösenden Grunderkrankung zeigte sich bei keiner Subgruppe eine signifikante Änderung bezüglich des Visus.

Bei den Augen (n=12), bei denen die NK aufgrund einer Herpes-Keratitis entstanden war, veränderten sich die Werte für den Visus (logMar) im Median von prä-interventionell 2,30 (Q_{0,25}=1,23; Q_{0,75}=2,30) auf post-interventionell 1,35 (Q_{0,25}=0,70; Q_{0,75}=2,30; p=0,094), für Augen (n=11) mit neurologischen NK-Ursachen im Median von prä-interventionell 1,10 (Q_{0,25}=0,70; Q_{0,75}=2,30) auf 1,30 (Q_{0,25}=0,60; Q_{0,75}=2,30; p=0,500) und für Augen (n=8) mit einem Diabetes mellitus als NK-Ursache im Median von prä-interventionell 2,10 (Q_{0,25}=1,90; Q_{0,75}=2,30) auf 1,40 (Q_{0,25}=0,55; Q_{0,75}=2,30; p=0,156). Bei den Augen (n=6) mit der Ursache „schweres trockenes Auge (DED)“ veränderten sich die logMar-Werte des Visus von prä-interventionell im Median von 1,45 (Q_{0,25}=0,45; Q_{0,75}=2,30) auf 2,30 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=2,30; p=0,750).

Die Augen (n=6) mit einer „mikrobiellen Keratitis“ als Ursache für die NK veränderten

sich im Median von prä-interventionell 1,95 ($Q_{0,25}=1,43$; $Q_{0,75}=2,70$) auf 1,55 ($Q_{0,25}=0,85$; $Q_{0,75}=2,30$; $p=0,156$), die Augen ($n=5$) der Subgruppe „Trauma“ im Median von prä-interventionell 1,20 ($Q_{0,25}=0,55$; $Q_{0,75}=2,30$) auf 1,40 ($Q_{0,25}=0,40$; $Q_{0,75}=2,50$; $p=>0,999$) (Abbildung 10).

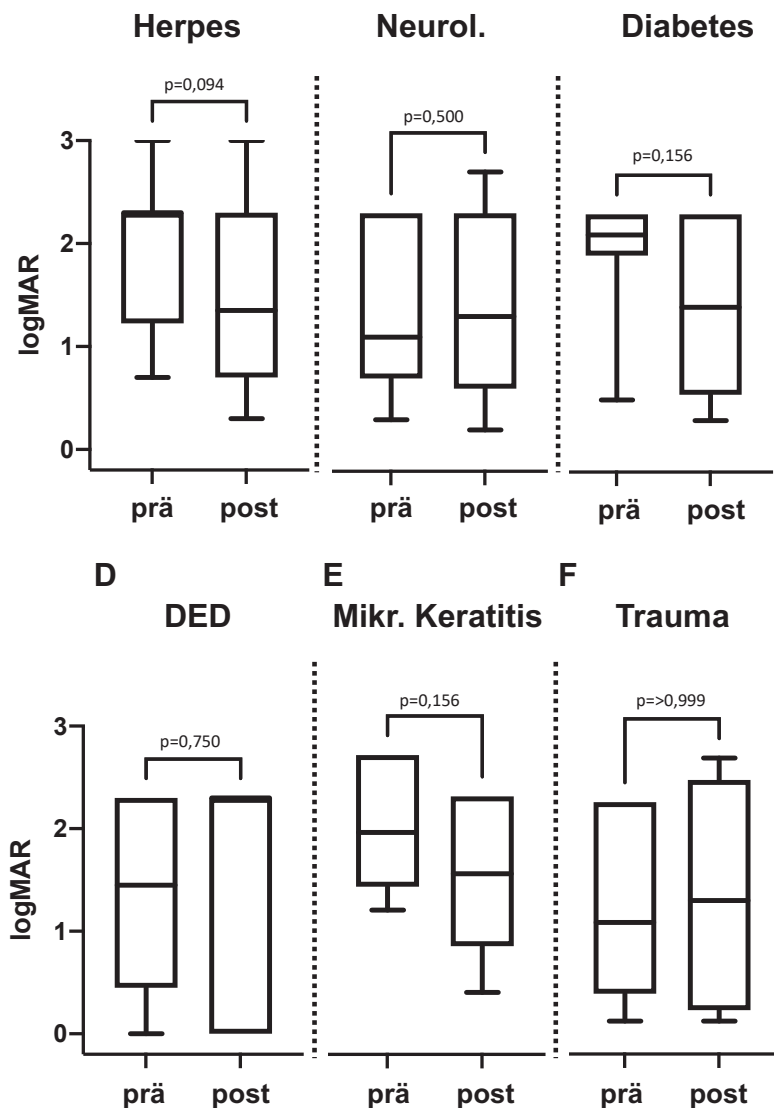


Abb. 10: Veränderung des Visus nach den auslösenden Grunderkrankungen – prä- versus post-interventionelle logMar-Werte (23)

A: Herpes-Keratitis (n=12); B: Diabetes mellitus (n=8); C: neurologische Ursachen (n=11);

D: schweres trockenes Auge (DED)“ (n=6); E: mikrobielle Keratitis (n=6); F: Trauma (n=5)

3.7 Entwicklung der Krankheitsstadien / Re-Epithelisierung / Rezidive

3.7.1 Dua-Stadien – prä- vs. post-interventionell

Die epithelialen bzw. auch stromalen Veränderung im Rahmen der NK wurden anhand der Dua-Klassifikation eingeteilt. Im Gesamtkollektiv der auswertbaren Augen (n=51) zeigte sich eine signifikante Abnahme des Dua-Stadiums im Beobachtungszeitraum (prä-interventionell: Median 3,00 (Q_{0,25}=2,00; Q_{0,75}=3,00) vs. zwölf Monate post-interventionell: Median 1,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=1,00); **p=<0,001**).

Auch in den einzelnen Behandlungsgruppen traten signifikante Veränderung des Dua-Stadiums im Verlauf auf (siehe Abbildung 11).

Bei den ausgewerteten Augen (n=22) des Kollektivs, das mittels *PKP à chaud* und weiteren Therapieoptionen (ESAT und / oder AMT) versorgt wurde (n=25), nahm das Dua-Stadium im Median von prä-interventionell 3,00 (Q_{0,25}=3,00; Q_{0,75}=3,00) auf 1,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=1,25) zwölf Monate post-interventionell ab (**p=<0,001**).

Für das AMT-Kollektiv (n=27) zeigten die auswertbaren Augen (n=18) ebenfalls eine Abnahme des Dua-Stadiums von prä-interventionellen Median-Werten von 3,00 (Q_{0,25}=2,00; Q_{0,75}=3,00) auf Werte von 1,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=2,00) zwölf Monate post-interventionell (**p=<0,001**).

Bei den mit ESAT behandelte Augen (n=5) war die Abnahme des Dua-Stadiums von prä-interventionell im Median 1,00 (Q_{0,25}=1,00; Q_{0,75}=2,50) auf 0,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=1,00) zwölf Monate post-interventionell nicht signifikant (p=0,250).

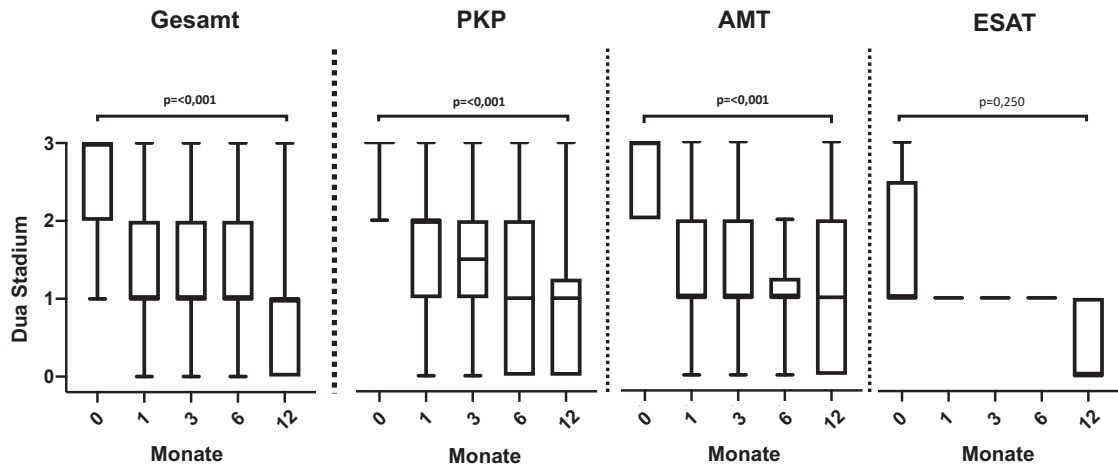


Abb. 11: Entwicklung des Dua-Stadiums im Gesamtkollektiv und in den Behandlungsgruppen (23)

0 = prä-interventionell; 1, 3, 6, 12 = post-interventionell

Gesamt: Gesamtkollektiv (n=51); PKP: Therapie mit PKP à chaud + ESAT und / oder AMT (n=22); AMT: Therapie ausschließlich mit AMT (n=18); ESAT: Therapie ausschließlich mit ESAT (n=5)

AMT = Amnionmembran-Transplantation, ESAT = Eigenserum-Augentropfen, PKP à chaud = Perforierende Keratoplastik (Notfall-Hornhaut-Transplantation)

Bei der Analyse der Grunderkrankungsgruppen zeigten sich in drei Gruppen im Beobachtungszeitraum eine statistisch signifikante Abnahme des Dua-Stadiums (siehe Abbildung 12).

Für das Herpes-Keratitis-Kollektiv (n=12) nahm das Dua-Stadium von im Median prä-interventionell 3,00 ($Q_{0,25}=2,00$; $Q_{0,75}=3,00$) auf 1,00 ($Q_{0,25}=0,00$; $Q_{0,75}=2,00$) zwölf Monate post-interventionell ab ($p=0,002$).

Bei Augen (n=10) mit einer neurologischen Grunderkrankung als Ursache nahm das Dua-Stadium von prä-interventionell 3,00 ($Q_{0,25}=3,00$; $Q_{0,75}=3,00$) auf 1,00 ($Q_{0,25}=0,00$; $Q_{0,75}=2,00$) zwölf Monate post-interventionell ab ($p=0,008$).

Für das Diabetes-mellitus-Kollektiv (n=6) lagen die Werte prä-interventionell bei 3,00 ($Q_{0,25}=2,75$; $Q_{0,75}=3,00$) und zwölf Monate post-interventionell bei 1,00 ($Q_{0,25}=0,00$; $Q_{0,75}=1,50$) ($p=0,063$).

Das Kollektiv „schweres trockenes Auge“ (DED) (n=8) verbesserte sich prä-interventionell im Median von 2,50 (Q_{0,25}=1,00; Q_{0,75}=3,00) auf post-interventionell 1,0 (Q_{0,25}=0,25; Q_{0,75}=1,00) (p=0,063).

Für Augen (n=6), bei denen ein Trauma als auslösende Grunderkrankung identifiziert wurde, verbesserte sich das mediane Dua-Stadium von prä-interventionell 2,00 (Q_{0,25}=2,00; Q_{0,75}=3,00) auf 1,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=1,25) zwölf Monate post-interventionell (p=0,063).

Bei Augen (n=6) mit einer mikrobiellen Keratitis als Ursache für die NK nahm das Dua-Stadium im Median von prä-interventionell 3,00 (Q_{0,25}=2,00; Q_{0,75}=3,00) auf 1,00 (Q_{0,25}=0,00; Q_{0,75}=2,00) zwölf Monate post-interventionell ab (**p=0,031**).

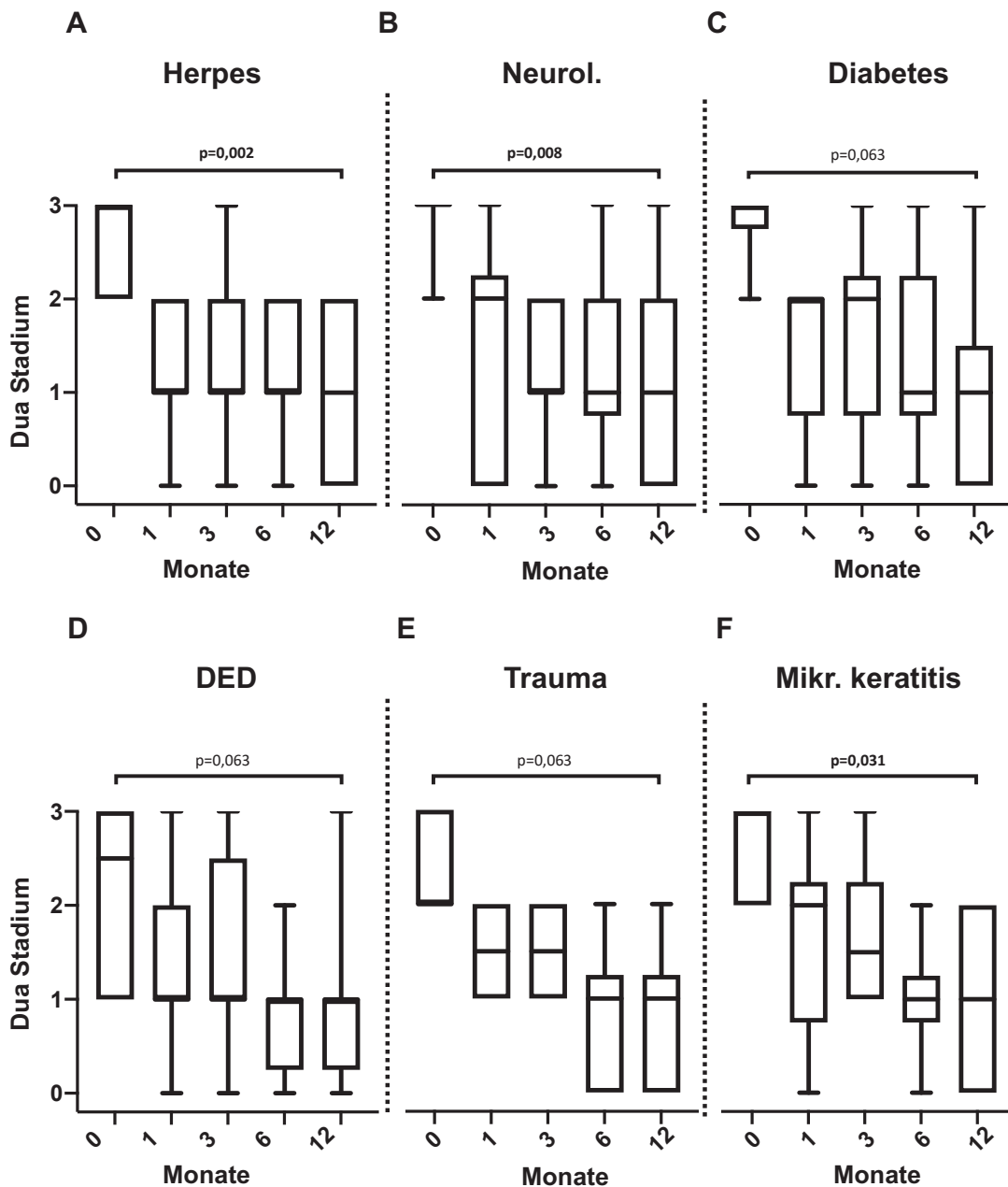


Abb. 12: Entwicklung der Dua-Stadiums nach auslösender Grunderkrankung (23)

0 = prä-interventionell; 1, 3, 6, 12 = post-interventionell

A: Herpes (n=12); B: Neurologische Ursachen (n=10); C: Diabetes mellitus (n=6);

D: schweres trockenes Auge (DED) (n=8), E: Trauma (n=5); F: mikrobielle Keratitis (n=6)

3.7.2 Re-Epithelisierung / Epithelschluss

Bei 39 von 51 untersuchten Augen lag am Ende des Beobachtungszeitraumes ein geschlossenes Epithel, erkennbar an der Abnahme des Dua-Stadiums, vor.

Nach einer Behandlung mit AMT zeigten 12 / 18 Augen ein geschlossenes Epithel. Geschlossene Epithelien wurden auch bei 17 von 22 mit PKP *à chaud* und /oder AMT bzw. ESAT behandelten Augen detektiert. Alle Augen (5/5), die mit ESAT behandelt wurden, zeigten zwölf Monate nach der Intervention ein geschlossenes Epithel.

Von den zwölf Augen, die am Ende des Beobachtungszeitraumes ein offenes Epithel hatten, kam es bei sechs Augen innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einem passageren Epithelschluss.

3.7.3 Rezidive

Im Gesamtkollektiv (n=63) trat bei 22,2 % der Augen (n=14) mindestens ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum auf.

4 Diskussion

Das Krankheitsbild der NK stellt die Augenheilkunde vor große Herausforderungen. Weder liegen fundierte epidemiologische Daten vor, noch stehen standardisierte Therapiekonzepte zur Verfügung. Nicht zuletzt aufgrund der Zulassung des ersten rekombinanten humanen Nervenwachstumsfaktors Cenergermin (rhNGF) im Jahr 2017 ist die Erkrankung in den vergangenen Jahren verstärkt in den Fokus der Ophthalmologie gerückt.

4.1 Methodisches Vorgehen

Da es sich bei der vorliegenden Dissertation um eine retrospektive Arbeit handelt, basierte die Datenlage auf vorhandenen Patientenakten (analog bzw. digital). Bei fehlenden Angaben, z. B. zum Visus, konnten einzelne Datensätze nicht in die entsprechende Auswertung einfließen. Bei der Verlaufsanalyse des Dua-Stadiums wurden diese Lücken durch die Nutzung vorangegangener oder folgender Werte (*last observation carried forward / backward*) ausgeglichen.

Die Methode des *last observation carried forward* kann zu verzerrten Werten führen, da davon ausgegangen wird, dass der Folgewert dem Wert des letzten beobachteten Wertes entspricht (52). Um diese Verzerrung zu minimieren, wurde bei fehlenden Werten für den Beobachtungszeitpunkt ein Monat post-interventionell der Wert drei Monate post-interventionell (*last observation carried backward*) genutzt. Dieses Vorgehen erschien in diesem Fall plausibler als die Verwendung des prä-interventionellen Wertes, kann jedoch unter Umständen auch zu falsch guten Werten für den ersten Monatswert geführt haben.

4.2 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren wurden 60 Patienten mit einer NK identifiziert. Dabei erwies sich bei einem Durchschnittsalter von 68 Jahren die NK als eine Erkrankung des höheren Alters. Jedoch waren vereinzelt auch jüngere Patienten

betroffen (minimales Alter 13 Jahren). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Alter der Patienten mit NK. In der Fallserien von Bonini *et al.* mit 43 Patienten lag das Durchschnittsalter mit $44 \pm 16,8$ Jahre vergleichsweise niedriger (53). Dagegen betrug das Durchschnittsalter in der bisher größten Auswertung von NK-Patienten (n=335) bei Saad *et al.* $63,1 \pm 21,0$ Jahre (54).

Der Anteil der Männer betrug im vorliegenden Kollektiv 56,7 %. In der Literatur werden heterogene Geschlechtsverhältnisse angegeben. Bei Bonini *et al.* (n=43) und Saad *et al.* (n=355) dominierten Frauen leicht mit 54 % (12) bzw. 50,4 % (54). Insgesamt bewegte sich der Frauenanteil in den Studien zwischen 26,6 % und 71,4 % (36,47,53,55–60).

Die hauptauslösende Grunderkrankung in dem vorliegenden Kollektiv (n=63) war die Herpes-Keratitis. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen verschiedener Arbeiten überein (6,7,12,15,16,22). In den Studien anderer Autoren dominierten andere Ursachen. Laut Chen *et al.* ist eine frühe Keratoplastik die häufigste Ursache, nach Matsumoto *et al.* und Lee *et al.* ein Diabetes mellitus und laut Bonini *et al.* eine Verätzung (36,53,60).

Bei Saad *et al.* waren ebenfalls Herpes-induzierte Augenerkrankungen (32,2 %) die häufigsten Ursachen gefolgt von iatrogenen Ursachen (31,9 %), Erkrankungen des Zentralnervensystems (27,7 %), chronischen Augenoberflächenerkrankungen (17,5 %) und Diabetes mellitus (10,5 %). In 34,2 % der Fälle war mehr als ein Faktor ursächlich. Laut den Autoren resultierte die hohe Rate an Erkrankungen des Zentralnervensystems daraus, dass die Untersuchung in einem Überweisungs-zentrum für neurologische Erkrankungen stattfand. Die Rate der unbekanntenen Ursachen betrug bei Saad *et al.* lediglich 8,2 % und war damit vergleichbar mit der vorliegenden Kohorte (54).

Lambiase & Sacchetti berücksichtigten neben der Herpes-Keratitis ausschließlich die Schädigung des Nervus trigeminus nach neurochirurgischer Intervention als weitere mögliche Ursache bei ihrer Prävalenz-Berechnung (15). In der vorliegenden Arbeit waren neurologische Ursachen die zweithäufigsten Auslöser einer NK.

Im vorliegenden Kollektiv war außerdem der Diabetes mellitus eine auffällig häufig mit der NK assoziiert (14,3 %, n=9). Ein möglicher Zusammenhang der beiden Erkrankungen wird von verschiedenen Autoren diskutiert (28,61–63). Messmer *et al.* belegten an 13

Patienten mittels *in vivo* konfokaler Mikroskopie, dass ein Diabetes mellitus zu einem Verlust von Hornhaut-Nervenfasern, einschließlich einer Abnahme der Nervenfaserdichte, der Länge und der Verzweigung führen kann (29). Laut Lockwood *et al.* muss bei Patienten mit Diabetes mellitus bei einer unerklärlichen Hornhaut-Veränderung eine NK in Betracht gezogen werden (64).

Wang *et al.* untersuchten den Zusammenhang zwischen einem Diabetes und der Entstehung von Hornhaut-Epithelwunden in Diabetes mellitus Typ 1 Modell-Mäusen. Die Tiere exprimierten signifikant geringere Mengen des von mesencephalen Astrozyten abgeleiteten neurotrophen Faktors (*mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor* MANF) im Hornhaut-Epithel. Dieser Faktor fördert die Wundheilung des Hornhaut-Epithels über eine Inhibition des durch Hyperglykämie induzierten endoplasmatischen Retikulumstress. Eine bei einem Diabetes mellitus unterdrückte MANF-Expression kann somit zu einer verzögerten Heilung der Hornhaut-Epithelwunden und zu einer beeinträchtigten Nervenregeneration beitragen (65).

Unter der Subgruppe „Trauma“ wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene traumaassoziierte Ursachen zusammengefasst. Messmer *et al.* führten in Ihrer Arbeit die Rubrik chronisch okuläre Verletzungen und Augenoperationen auf (7). Dazu zählten Auslöser wie Katarakt-Operationen, Keratoplastiken, Verätzungen und Hornhaut-Traumata. Damit entspricht diese Gruppe der Subgruppe „Trauma“ im vorliegenden Kollektiv (Tabelle 12. Trauma-assoziierte Verletzungen werden auch von anderen Autoren als Auslöser für die NK aufgeführt (15,55,66).

4.3 Klinik / Behandlungen

Aufgrund der variablen klinischen Symptomatik der NK ist eine späte Diagnosestellung häufig (14). Untersuchungen zur quantitativen und qualitativen Analyse von NK-Symptomen existieren nur vereinzelt.

Murray *et al.* erstellten einen Fragebogen, um in einer qualitativen Querschnittsstudie die Schweregrade und Symptome von NK-Patienten zu erfassen und mit Daten der Literatur

zu vergleichen. An dieser Studie nahmen 14 Patienten teil (Durchschnittsalter: $65,7 \pm 13,3$ Jahre; 64,3 % (n=9) weiblich). Die in der Literatur als charakteristisch angegebenen Symptome Schmerzen und Entzündungen lagen nur bei der Hälfte der Probanden (n=7) vor. Auch gaben die Patienten keine Einschränkungen des Hornhaut-Empfindens und der Tränenproduktion an. Andere Symptome stimmten dagegen mit der Literatur überein, wie z. B. Rötung der Augen (86 %) oder Trockenheit (64 %). Diese Befunde belegen die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes der NK und die resultierende erschwerte Diagnostik (55).

Diese Problematik spiegelt sich auch in der Kohorte von Saad *et al.* wider. Von 335 NK-Patienten wurden 38 % anfänglich falsch diagnostiziert. In diesen Fällen wurde die richtige Diagnose im Mittel nach 38,8 Tagen gestellt, mit einer maximalen Verzögerung von 48 Tagen (54).

Oft wird die NK mit einem chronisch trockenen Auge (DED) verwechselt. Im Gegensatz zu Patienten mit chronisch trockenen Augen zeigen Patienten mit NK aber deutlich seltener eine bilaterale Erkrankung und eine eingeschränkte Hornhaut-Sensibilität.

In der vorliegenden Kohorte betrug die Rate des bilateralen Befalls 5 %. Dieser Wert war vergleichbar mit den Befunden von Saad *et al.* (5,7 %) und Pflugfelder *et al.* (6,25 %) (47,54).

Bei der Behandlung von Patienten mit NK ist die Re-Epithelisierung der Augenoberfläche zum Erhalt des Auges eines der Hauptziele. Viele Therapieansätze zielen daher darauf ab, das Epithel zu schützen oder mit Faktoren zu versorgen, die der Regeneration und der Wiederherstellung der Augenoberfläche dienen (14,16).

Die komplexe Therapie der NK stellt nicht zuletzt aufgrund einer fehlenden Standardisierung den behandelnden Ophthalmologen vor eine große Herausforderung. Die gebräuchlichen invasiven Behandlungsmethoden AMT, PKP *à chaud* und ESAT sind in vielen Fällen wichtige Bestandteile des Therapiekonzeptes (Tabelle 3). Eine Verbesserung der Beschaffenheit der Augenoberfläche bei persistierenden Epitheldefekten durch diese Verfahren wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (20,39,67–69). Obwohl sie ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern können, sind sie

eher symptomatisch anstatt kurativ (6,15,17).

Im vorliegenden Kollektiv benötigten 47,6 % der Augen (n=30) mehr als eine Behandlung in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr (Tabelle 7). 31,7 % der Augen (n=20) wurden mit einer Kombination aus zwei und 6,3 % (n=4) mit einer Kombination aus drei Behandlungsoptionen therapiert (Abbildung 6).

Die am häufigsten angewandte Methode im vorliegenden Kollektiv (n=63) war mit 81 % (n=51) die AMT, gefolgt von einer Behandlung mit ESAT (76,2 %, n=15) und einer PKP *à chaud* (60 %, n=25).

Der große Stellenwert der AMT als Verfahren zur Wiederherstellung und Regeneration der Hornhaut bei Epitheldefekten – auch als Alternative zur Hornhaut-Transplantation – wird in der Literatur mehrfach beschrieben (39,42,43). Röck *et al.* verzeichneten einen signifikanten Anstieg der Anzahl an durchgeführten AMT im Zeitraum 2001–2006 an der Universitätsaugenklinik Tübingen, unabhängig von einem Einsatz bei der NK. Dieser Anstieg wird mit dem zunehmenden Wissen über die positiven Effekte der AMT für die Regeneration der Hornhaut erklärt (40).

Laut einer Metanalyse von Di Zazzo *et al.* aus dem Jahr 2019 ist die AMT als Behandlungsoption für die NK Stadien 2 und 3 geeignet, sollte aber aufgrund einer Beeinträchtigung der visuellen Rehabilitation nur im Notfall eingesetzt werden (70). Diese Einschätzung ist im Hinblick auf die vielseitige Einsetzbarkeit und die Etablierung der AMT in der Therapie der NK als kritisch zu bewerten.

Auch die Therapie mit ESAT stellt eine etablierte Behandlungsoption dar, besitzt jedoch Nachteile im Hinblick auf die Instabilität und die komplizierte patientenindividuelle Herstellung (70).

Wie im vorliegenden Kollektiv thematisierte Di Zazzo *et al.* die Notwendigkeit wiederholter Eingriffe bei Patienten mit NK (70). In den Kohorten von Saad *et al.* und Hsu & Modi reichte bei fast 70 % der Patienten eine konservative Therapie aus (54,57). Dagegen wurden im vorliegenden Kollektiv rund 92 % der Augen chirurgisch (AMT und/oder PKP) behandelt. Dieser Unterschied könnte auf den unterschiedlichen

Einschlusskriterien der Studien beruhen. Da die NK im frühen Stadium (Dua-Stadium 1) kaum von der Erkrankung des trockenen Auges zu unterscheiden ist, verwendete die vorliegende Studie die häufigsten Behandlungsinterventionen (AMT, PKP *à chaud*, ESAT) als Filterparameter, sodass möglicherweise Fälle im Dua-Stadium 1 nicht berücksichtigt wurden. Während bei der Erstuntersuchung in der vorliegenden Kohorte nur drei von 63 Augen (< 5 %) ein Dua-Stadium 1 aufwiesen, zeigten in der Arbeit von Saad *et al.* 34,5 % (n=122) ein Dua-Stadium 1 (54). Eine weitere mögliche Erklärung für die abweichenden Befunde sind eine spätere Diagnosestellung der NK in der vorliegenden Kohorte und die Tatsache, dass die Universitätsaugenklinik als Referenzzentrum für Augenerkrankungen vor allem schwere Befunde und Notfälle zugewiesen bekommt.

In der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie von Khokhar *et al.* wurden 15/30 Augen mit einer NK mit einer AMT behandelt; nur bei vier Augen war eine weitere Therapie der NK erforderlich (71). Turkoglu *et al.* fanden keinen signifikanten Unterschied der Wirksamkeit einer ESAT- und AMT-Therapie bei NK. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sowohl die AMT als auch die ESAT zur Behandlung neurotropher Hornhaut-Ulzera geeignet ist. Verständlicherweise war die mehrschichtige AMT bei tiefen Hornhaut-Ulzera mit post-herpetischer neurotropher Keratitis aufgrund der längeren Verweildauer und kontinuierlichen Abgabe trophischer Wachstumsfaktoren wirksamer als eine ESAT-Therapie (59).

In der Studie von Saad *et al.* wurde eine Keratoplastik nur bei acht von 344 Augen (2,3 %) durchgeführt (54). In der vorliegenden Analyse lag der Anteil der PKP *à chaud* dagegen bei 39,7 % (n=25). Auch diese Diskrepanz beruht vermutlich auf unterschiedlichen Einschlusskriterien / Filtermethoden, ggf. abweichenden Diagnosezeitpunkten und auf individuellen Patientenpopulationen aufgrund unterschiedlicher Referenzschwerpunkte der Kliniken.

In der Studie von Matsumoto *et al.*, in der 14 Augen (11 Patienten) mit NK mit ESAT behandelt wurden, trat die vollständige Heilung des Epithels nach durchschnittlich 17,1 Tagen auf (36). Im vorliegenden Kollektiv wurde ebenfalls bei allen mit ESAT behandelten Augen (5/5) eine Heilung des Epithels bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes erreicht. Die im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen

(AMT, PKP *à chaud* und Kombinationen) höhere Heilungsrate beruht möglicherweise auf dem geringeren Schweregrad der NK bei diesen Patienten. Bei der Interpretation der Daten sollte darüber hinaus die geringe Fallzahl berücksichtigt werden.

4.4 Kosten – Vergleich verschiedener Therapieoptionen

Die Kosten einer NK-Therapie mit dem im Jahr 2017 zugelassenen Wirkstoff Cenegermin betragen 21.319,12 € pro Behandlungszyklus (72). Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Auge lagen mit 8.108,11 € deutlich niedriger.

Die vorliegende Berechnung der mittleren jährlichen Behandlungskosten pro Auge stimmt weitgehend mit den Schätzungen von Stanistic *et al.* überein. In dieser Veröffentlichung errechnete ein Gremium von neun Experten aus italienischen Zentren, die auf okuläre / korneale Erkrankungen spezialisiert sind, jährliche Kosten von 5.731 € für eine moderate (persistierender Epitheldefekt) und 11.478 € für eine schwere (Hornhaut-Ulkus ohne Perforation) NK. Damit verdoppelten sich die Kosten mit dem Anstieg des Schweregrads der Erkrankung. In der vorliegenden Studie wurden in die Kosten die Behandlungen mit ESAT, AMT und PKP eingeschlossen, während Stanistic *et al.* die Kosten anhand der nachfolgenden Facharztbesuche berechneten (66).

Beachtet werden sollte, dass in der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig ersichtlich war, ob und wie häufig die Patienten nach dem Beobachtungszeitraum eine erneute Behandlung in Anspruch nehmen mussten. Bei den aktuell zur Verfügung stehenden Daten (72) bleibt jedoch ebenfalls unklar, ob und wie oft ein neuer Behandlungszyklus mit Cenegermin notwendig wird.

In Zukunft sollten Studien zur Berechnung der Kosten einer Cenegermin-Therapie oder alternativer Behandlungsoptionen (ESAT, AMT, PKP) längere Beobachtungszeiträume abdecken, um die tatsächlichen entstehenden Kosten vergleichen zu können (73).

4.5 Inzidenz und Prävalenz

In der vorliegenden Studie wurde der relative Anteil der NK-Patienten an allen Patienten, die mit den drei häufigsten Behandlungsinterventionen der NK an der Augenklinik Düsseldorf (AMT, PKP *à chaud*, ESAT) behandelt wurden, ausgewertet. Erwähnt werden sollte, dass Patienten mit NK in der Augenklinik nicht ausschließlich mit diesen Behandlungsoptionen therapiert werden. Mildere Stadien werden beispielsweise mit Tränenersatz, Punctum-Plugs oder ähnlichen Optionen behandelt, schwere außerdem mit diversen anderen Therapieoptionen (siehe Tabelle 3). Dafür fehlen aber derzeit an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf entsprechende Register. Da diese Klinik ein Referenzzentrum für Oberflächenerkrankungen darstellt, erhält sie überregionale Zuweisungen im fortgeschrittenen Stadium, insbesondere Notfälle. In dieser Klientel sind die Therapien der Wahl die AMT oder PKP *à chaud*. Weitere Therapieoptionen für fortgeschrittene Stadien der NK, wie Tarsorrhaphien oder Bindehaut-Deckungen wurden in den Jahren 2013–2017 eher selten durchgeführt, sodass das Auswahlkriterium der vorliegenden Studie sinnvoll erscheint.

An der Universitätsaugenklinik Düsseldorf nahm der Anteil der NK-Patienten bei den drei Behandlungsoptionen im Zeitraum zwischen 2013 und 2017 in der Regel zu (Ausnahme PKP *à chaud* 2017). Dieser Anstieg könnte auf einer zunehmenden Aufmerksamkeit gegenüber dem Krankheitsbild aufgrund der in diesem Zeitraum durchgeführten Zulassungsstudie für Cenegermin beruhen. Möglich ist aber auch, dass einige der Patienten aufgrund der schwierigen Behandlung der NK in den Folgejahren wiederholt behandlungsbedürftig wurden, sodass ein Kumulationseffekt vorlag. Der Abfall des Anteils der NK-Patienten bei den PKP *à chaud* Interventionen im Jahr 2017 könnte mit einer früheren Diagnosestellung der Erkrankung und der damit verbundenen früheren Behandlung erklärt werden. Beispielsweise wurde möglicherweise durch die zunehmende Behandlung mit ESAT eine PKP *à chaud* vermieden.

Bislang wurden keine Daten zur Inzidenz der NK veröffentlicht. Die Inzidenz war im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie recht stabil.

Die ermittelte Prävalenz an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf war in der vorliegenden Untersuchung mit den Daten von Saad *et al.* vergleichbar, die eine NK-

Häufigkeit von 11/10.000 Patienten (335 NK-Patienten (354 NK-Augen) unter 305.351 Patientenkonsultationen im Beobachtungszeitraum von November 2009 bis Oktober 2017) ermittelten (54). Lambiase & Sacchetti schätzten die Gesamt-Prävalenz auf 1,6/10.000 (0,016 %) bezogen auf die Gesamtbevölkerung, wobei die Autoren nur die Herpes-Keratitis und post-neurochirurgische Schäden als mögliche Ursachen berücksichtigten (15). Aufgrund der unterschiedlichen Bezugsgruppen (Patienten in einer Klinik für Augenheilkunde mit Schwerpunkt im Bereich der Augenoberflächenerkrankungen vs. Gesamtbevölkerung) sind die Daten nur eingeschränkt vergleichbar (siehe Tabelle 11). Bei der Verwendung der Patienten einer Klinik für Augenheilkunde als Bezugsgruppe sind höhere Prävalenzen zu erwarten.

Während die Prävalenz von NK-Patienten bezogen auf alle Patienten des Tertiärzentrums den Ergebnissen von Saad *et al.* ähnelt, liegt die Schätzung für die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von Düsseldorf (siehe Tabelle 10) mit 0,2–0,5/10.000 deutlich niedriger als die Schätzung von Lambiase *et al.*

Allerdings sollte beachtet werden, dass in die vorliegende Studie lediglich mit ESAT, PKP *à chaud* oder AMT behandelte Patienten aufgenommen wurden. Patienten mit NK, die mit einer anderen Methode behandelt wurden, wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wurden durch die Auswahlmethode der vorliegenden Studie und durch das resultierende Patientenkollektiv Patienten mit frühem NK-Stadien möglicherweise nicht erfasst. Aufgrund der vermuteten Dunkelziffer liegt die reale Prävalenz und Inzidenz wahrscheinlich höher.

Tabelle 11: Prävalenzen – Daten der vorliegenden Studie und Literaturdaten

	Prävalenz	Studiengruppe
vorliegende Studie	10/10.000 (Ø 2013–2017)	Patienten in einer Klinik für Augenheilkunde mit Schwerpunkt Augenoberflächenerkrankungen
	0,2–0,5/10.000	Gesamtbevölkerung Düsseldorf (Schätzwert)
Saad <i>et al.</i> (54)	11/10.000	tertiäres Referenzzentrum für Augenheilkunde
Lambiase & Sacchetti (15)	1,6/10.000	Gesamtbevölkerung

4.6 Visus

Wichtige Ziele bei der Therapie der NK sind der Erhalt des Auges und die Wiederherstellung der Augenoberfläche. Eine Verbesserung der Hornhaut-Sensibilität und der Sehschärfe wird jedoch häufig nicht erreicht (6).

Auch im vorliegenden Kollektiv (n=63) trat post-interventionell keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe auf. Dies galt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die verschiedenen Behandlungs- und Grunderkrankungsgruppen.

In der verfügbaren Literatur variiert das Ergebnis bezüglich der Sehschärfe.

Laut der Studie von Di Zazzo *et al.*, die alle wichtigen Veröffentlichungen zur Therapie der NK zusammenfasst, wirken sich chirurgische Ansätze zur Behandlung der NK negativ auf das Sehvermögen aus (70). Allerdings werden chirurgische Operationen erst bei schweren Verläufen und Notfällen der NK angewendet (Tabelle 3), wodurch die Ergebnisse verzerrt werden könnten. Auch in der vorliegenden Untersuchung kam es zu keiner Verbesserung des Visus. Die Dua-Stadien waren in der vorliegenden Kohorte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes vorwiegend den schweren Fällen zuzuordnen.

Chen *et al.* untersuchten 16 Augen mit NK nach einer AMT hinsichtlich des Visus. Die Augen hatte vor dem Eingriff einen maximalen Visus von 0,1. In 8/16 Fällen ergab sich keine Änderung oder eine Verschlechterung des Visus. Die anderen Fälle zeigten nur eine marginale Verbesserung. Nur zwei Augen erreichten einen Visus von 0,25 oder besser (67). Dagegen fanden Turkoglu *et al.* eine Verbesserung der Sehschärfe bei 90 % der mit ESAT und bei fast 80 % der mit AMT behandelten Augen (59). Eine mögliche Ursache für diese abweichenden Befunde sind die unterschiedlichen Patientenkollektive. Während Chen *et al.* Patienten mit schweren Ulzerationen untersuchten, schlossen Turkoglu *et al.* mehrheitlich Patienten mit einem nur oberflächlichen und nicht-stromalen Hornhaut-Defekt ein (55, 59).

Auch bei Khokhar *et al.* führte die AMT bei 15 Augen von Patienten mit NK, in neun Fällen zu keiner Veränderung oder sogar zu einer Verschlechterung des Visus (71). Auch in den beiden multizentrisch, randomisierten und doppeltmaskierten Studien (NGF 0212,

NGF 0214) zur Untersuchung der Wirksamkeit von Cenegermin konnte keine statistisch signifikante Verbesserung des Visus festgestellt werden (73,74).

Saad *et al.* beschrieben negative Korrelationen zwischen einer prä-interventionell niedrigen Sehschärfe, einem fortgeschrittenem Dua-Stadium bzw. einem höheren Alter und dem erreichten Endvisus (54). Im Gegensatz dazu fanden Hsu & Modi nur einen schwachen Zusammenhang zwischen dem Ulkus-Grad und der Visus-Verbesserung (57).

Die Visus-Rehabilitation stellt eine enorme Herausforderung bei der Therapie der NK dar. Dazu tragen die späte Diagnosestellung, die komplizierte Behandlung mit chirurgischen Interventionen und die komplexe Pathophysiologie bei. Auch Dua *et al.* beschrieben in ihrer Arbeit über die NK den Verlust der Sehkraft trotz Therapie: “ (...) *loss of vision is common with treatment*“ (14).

4.7 Entwicklung der Krankheitsstadien / Re-Epithelisierung / Rezidive

Bei der Analyse der Regeneration der Augenoberfläche war im vorliegenden Gesamtkollektiv (n=51) eine signifikante Verbesserung des Epithels nach der Therapie zu verzeichnen. Die Verbesserung war an der Abnahme des Dua-Stadiums im Beobachtungszeitraum erkennbar. 39 von 51 (76,4 %) Augen erreichten eine Re-Epithelisierung zum Ende des Beobachtungszeitraumes. In der AMT-Gruppe (n=18) wiesen zwölf Augen (66,6 %) beim letzten Untersuchungszeitpunkt eine geschlossene Augenoberfläche auf.

Auch Chen *et al.* erreichten bei 16 Augen von 15 Patienten mit NK (Ursachen: Herpes-Keratitis, Diabetes mellitus, Keratoplastik, cerebrale Ursachen) durch eine AMT eine schnelle Re-Epithelisierung bei zwölf Augen (durchschnittlich 16,6 Tage) (67).

Die Studienlage zu Rezidiven der NK ist inkonsistent. Bisher existieren nur wenige Studien zu dieser Thematik für verschiedene Therapieoptionen bei NK-Patienten.

Di Zazzo *et al.* fassten die Ergebnisse von sechs Studien bezüglich der AMT (n=124) bei

NK zusammen. Die Rezidivrate lag bei 1,5 % und das Risiko für zusätzliche operative Eingriffe bei 3,6 %. Eine Heilung des Epithels trat nur bei 57,6 % der Augen ein, bei einer durchschnittlichen Heilungszeit von 25,9 Tagen. Kritisch anzumerken ist, dass in dieser Arbeit keine einheitliche Definition für Rezidive genutzt wurde, da die Daten aus mehreren Studien stammten. Zudem fehlten Angaben zum Beobachtungszeitraum (70).

Im vorliegenden Kollektiv trat bei 14 von 63 Augen in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr ein Rezidiv auf (22,2 %). Ein möglicher Grund für die im Vergleich zu den Literaturbefunden erhöhte Rezidiv-Rate ist ein potenziell längerer Beobachtungszeitraum und ein schwerwiegenderer Ausgangsbefund in der Spezialklinik für Augenerkrankungen.

4.8 Bewertung Cenegermin

In England hat das *National Institute for Health and Care Excellence* eine unabhängige Organisation (*Nice Appraisal Committee*) beauftragt, den Nutzen und die Wirksamkeit von Cenegermin auch hinsichtlich der Kosten, zu überprüfen. Das Komitee kam zu dem Schluss, dass es derzeit keine Belege gibt, die die Überlegenheit der langfristigen Wirksamkeit von Cenegermin gegenüber Behandlungsalternativen bei der mittelschweren und schweren Form der NK beweisen. Dies gilt auch in Bezug auf die Kostenwirksamkeit. Daher wurde Cenegermin „aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die klinischen und Kostenwirksamkeitsnachweise“ nicht für die NK-Therapie in England empfohlen (45).

Auch der gemeinsame Bundesausschuss kam bei der Nutzenbewertung von Cenegermin zu dem Ergebnis, dass der Wirkstoff NK-Patienten bezüglich der Endpunkte Sehschärfe, Gesundheitszustand und Progression der Läsionstiefe keinen signifikanten Vorteil bietet. Auch entschied der Ausschuss, dass die Endpunkte vollständige Heilung des persistierenden Epitheldefektes und die Zeit bis zur vollständigen Abheilung der Augenerkrankung für die Nutzenbewertung nicht relevant seien (72). Aufgrund der Tatsache, dass der persistierende Epitheldefekt ein Leitsymptom und die Folge der neurotrophen Genese ist, ist diese Aussage des

gemeinsamen Bundesausschuss durchaus kritisch zu hinterfragen. Aus medizinischer Sicht ist eine vollständige Heilung des Oberflächendefektes das primäre Ziel der Therapie dieser Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Dissertation war der Wirkstoff Cenegermin (Handelsname Oxervate®) der Firma Dompé farmaceutici S. p. A (Mailand, Italien) in Deutschland aus dem Vertrieb genommen. Dies geht aus einem Schreiben der Firma vom 19.02.2020 hervor. Darin wird bestätigt, dass derzeit „eine Überprüfung der ökonomischen Nachhaltigkeit von Oxervate® für erforderlich“ gehalten wird (75). Aktuell ist das Medikament über die Auslandsapothek e zum Preis von 85.000 € erhältlich.

4.9 Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellungen

In der vorliegenden Studie wurden 60 Patienten an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf mit einer NK untersucht.

Mit durchschnittlich 68 Jahren war die NK als Erkrankung des höheren Alters zu bewerten. Eine geschlechtsspezifische Zuordnung der Erkrankung hat sich nicht herausgestellt.

Die Herpes-Keratitis stellte den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer NK dar. Bei einem Verdacht auf eine Herpes-Keratitis sollte immer auch eine NK in Erwägung gezogen werden, um frühestmöglich eine adäquate Therapie einleiten zu können. Eine weitere häufige Ursache war ein Diabetes mellitus. Vor allem bei schlecht eingestellten Patienten sind daher mögliche Auswirkungen auf die Hornhaut-Oberfläche zu berücksichtigen.

Auch aktuell bleibt die Therapie der NK eine Herausforderung. Oft waren mehrere Eingriffe an den betroffenen Augen erforderlich. Trotz einer post-interventionell signifikanten Reduktion des Dua-Stadiums trat keine signifikante Verbesserung des Visus ein

Im vorliegenden Kollektiv trat bei ca. $\frac{1}{4}$ der Patienten (22,2 %) innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv auf. Am Ende des Zeitraumes hatten nur 76 % der Augen ein geschlossenes Epithel.

Die Behandlung von mittelschweren und schweren Formen der NK mit Cenegermin ist mit hohen Kosten (21.319,12 €) pro Behandlungszyklus (8 Wochen) verbunden. Im Vergleich dazu waren die Kosten für die konventionelle Therapie (ESAT, AMT, PKP *à chaud*) in der vorliegenden Kohorte wesentlich geringer (jährlich 8108,11 ± 6206,65 €). Auch bei einer notwendigen Wiederholung der Behandlungen (AMT, PKP *à chaud*) oder einer langfristigen Anwendung (ESAT) sind die Gesamtkosten vermutlich niedriger als bei einer Cenegermin-Therapie.

Die publizierten Daten zur Inzidenz der NK sind bisher lückenhaft. Die Prävalenz in der Augenklinik der Universität Düsseldorf stimmt weitgehend mit den Daten der wenigen Untersuchungen zu dieser Thematik in der Literatur überein.

Basierend auf den vorliegenden Daten ist die Prävalenz der NK in der Gesamtbevölkerung zwar niedriger als zuvor geschätzt; bei Patienten mit Hornhaut-Ulzera ist der Anteil der NK-Patienten jedoch vergleichsweise hoch. Generell und auch bei Patienten mit Hornhaut-Ulzera wird die Erkrankung aufgrund der Vielzahl von Grunderkrankungen und unbekanntem Komorbiditäten möglicherweise unterdiagnostiziert. Daher sollte bei einer therapierefraktären oberflächlichen Keratopathie oder Ulzerationen routinemäßig die Beurteilung der Hornhaut-Sensitivität durchgeführt und die NK als mögliche Diagnose berücksichtigt werden.

Für ein besseres Verständnis der Erkrankung und für die Entwicklung neuer bestenfalls kurativer Therapieoptionen müssen mehr Daten in prospektiven Multicenterstudien erhoben werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66: 190–194.
2. Trepel M (2012) *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer / Elsevier, 318.
3. Lang GK (2014) *Augenheilkunde*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 113, 119.
4. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: A novel pre-descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology* 120: 1778–1785.
5. Yang AY, Chow J, Liu J (2018) Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *Yale J Biol Med* 91: 13–21.
6. Mergler S, Dietrich-Ntoukas T, Pleyer U (2019) [Neurotrophic keratopathy: Principles, diagnostics and treatment.] *Ophthalmologie* 116: 797–810.
7. Mertsch S, Alder J, Dua HS, Geerling G (2019) [Pathogenesis and epidemiology of neurotrophic keratopathy.] *Ophthalmologie* 116: 109–119.
8. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, Di Iorio R, Costagliola C (2014) Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica* 231: 191–197.
9. Nosch D (2014) Hornhautsensibilität Teil 3: Das Trockene Auge, Keratokonus, refraktive Chirurgie, Keratoplastik und systemische Erkrankungen. *Dtsch Opt Zeitung* 2: 70–73.
10. Gray H (1918) *Anatomy of the Human Body*. Available from: <https://www.bartleby.com/107/illus777.html> [cited 2021 March 01]
11. Di G, Qi X, Zhao X, Zhang S, Danielson P, Zhou Q (2017) Corneal Epithelium-Derived Neurotrophic Factors Promote Nerve Regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: 4695–4702.
12. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A (2003) Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 17: 989–995.
13. Higuchi A (2018) Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59: DES121–DES129.
14. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Geerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudoin C (2018) Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 66:

- 107–131.
15. Lambiase A, Sacchetti M (2014) Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol* 8: 571–579.
 16. Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE (2005) [Neurotrophic keratitis.] *Ophthalmologe* 102: 7–14.
 17. Alder J, Mertsch S, Menzel-Severing J, Geerling G (2019) [Current and experimental treatment approaches for neurotrophic keratopathy.] *Ophthalmologe* 116: 127–137.
 18. Gennaro P, Gabriele G, Aboh IV, Cascino F, Menicacci C, Mazzotta C, Bagaglia S (2019) The Second Division of Trigeminal Nerve for Corneal Neurotization. *J Craniofac Surg* 30: 1252–1254.
 19. Geerling G, Alder J (2018) Neurotrophe Keratopathie – eine neue Therapieoption. *Der Augenspiegel* 4: 12–14.
 20. Bonzano C, Bonzano E, Cutolo CA, Scotto R, Traverso CE (2018) A Case of Neurotrophic Keratopathy Concomitant to Brain Metastasis. 10: e2309.
 21. Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A (2015) Congenital Corneal Anesthesia and Neurotrophic Keratitis: Diagnosis and Management. *Biomed Res Int* 2015: 805876.
 22. Messmer EM (2019) [Clinical picture and diagnosis of neurotrophic keratopathy.] *Ophthalmologe* 116: 120–126.
 23. Roth M, Dierse S, Alder J, Holtmann C, Geerling G (2021) Incidence, prevalence and outcome of moderate to severe neurotrophic keratopathy in a German tertiary referral center from 2013 to 2017. [submitted for publication]
 24. Fraunfelder FW (2006) Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 25: 1133–1138.
 25. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J (1999) Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO₂ esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 513–519.
 26. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Llloves J, Boboridis KG, Akova YA, Aragona P, Geerling G, Messmer EM, Benitez-Del-Castillo J (2019) Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol* 97: 137–145.
 27. Schrader S, Finis D, Spaniol K, Roth M, Ackermann P, Geerling G (2014) [Clinical diagnostics for the tear film and the ocular surface.] *Klin Monbl*

Augenheilkd 231: 937–950.

28. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CHM, Morgan P, Efron N, Boulton AJ (2003) Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 46: 683–688.
29. Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A (2010) In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 248: 1307–1312.
30. Dhillon VK, Elalfy MS, Al-Aqaba M, Gupta A, Basu S, Dua HS (2016) Corneal hypoesthesia with normal sub-basal nerve density following surgery for trigeminal neuralgia. *Acta Ophthalmol* 94: e6–e10.
31. Gomes JAP, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS (2004) Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 88: 821–825.
32. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC (2018) Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain* 10: 37–45.
33. Schornack MM, Pyle J, Patel SV (2014) Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 121: 1398–1405.
34. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, Laibson PR (2001) Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 20: 787–791.
35. Kirkness CM, Adams GGW, Dilly PN, Lee JP (1988) Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology* 95: 473–480.
36. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, Tsubota K (2004) Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 111: 1115–1120.
37. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK (2017) Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD009327.
38. Schrader S, Wedel T, Moll R, Geerling G (2006) Combination of serum eye drops with hydrogel bandage contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 1345–1349.
39. Dua HS, Gomes JA., King AJ, Maharajan VS (2004) The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 49: 51–77.
40. Röck T, Bartz-Schmidt KU, Landenberger J, Bramkamp M, Röck D (2018)

- Amniotic Membrane Transplantation in Reconstructive and Regenerative Ophthalmology. *Ann Transplant* 23: 160–165.
41. McQuilling JP, Vines JB, Mowry KC (2017) In vitro assessment of a novel, hypothermically stored amniotic membrane for use in a chronic wound environment. *Int Wound J* 14: 993–1005.
 42. Seitz B (2007) [Amniotic membrane transplantation. An indispensable therapy option for persistent epithelial defects.] *Ophthalmologe* 104: 1075–1079.
 43. Meller D, Pauklin M, Thomassen H, Westekemper H, Steuhl K-P (2011) Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Dtsch Arztebl Int* 108: 243–248.
 44. Stübiger N, Pleyer U, Erb C, Thiel HJ (1995) [Keratoplasty à chaud]. *Ophthalmologe* 92: 427–432.
 45. Fleeman N, Mahon J, Nevitt S, Duarte R, Boland A, Kotas E, Dundar Y, McEntee J, Ahmad S (2019) Cenegermin for Treating Neurotrophic Keratitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoecoon Open* 3: 453–461.
 46. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L (2000) Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1063–1069.
 47. Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L, Foster CS, Affeldt J, Seedor JA, Afshari NA, Chao W, Allegretti M, Mantelli F, Dana R (2020) Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin) for Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Randomized Vehicle-Controlled Pivotal Trial. *Ophthalmology* 127: 14–26.
 48. Pedrotti E, Bonetto J, Cozzini T, Fasolo A, Marchini G (2019) Cenegermin in Pediatric Neurotrophic Keratopathy. *Cornea* 38: 1450–1452.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) Cenegermin (mittelschwere oder schwere neurotrophe Keratitis) – Bewertung gemäß Impressum. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2176/2018-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Cenegermin_D-329.pdf [cited 2021 March 01]
 50. Koalk M, Baig K (2019) Corneal neurotization. *Curr Opin Ophthalmol* 30: 292–298.
 51. Giannaccare G, Bolognesi F, Biglioli F, Marchetti C, Mariani S, Weiss JS, Allevi F, Cazzola F, Ponzin D, Lozza A, Bovone C, Scordia V, Busin M, Campos EC

- (2020) In Vivo and Ex Vivo Comprehensive Evaluation of Corneal Reinnervation in Eyes Neurotized With Contralateral Supratrochlear and Supraorbital Nerves. *Cornea* 39: 210–214.
52. Mayer B (o. J.) Der Umgang mit fehlenden Werten in Verlaufsstudien im Falle von Drop-outs. *Statistik II*: 207–218.
 53. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L (2000) Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 107:1347–1351.
 54. Saad S, Abdelmassih Y, Saad R, Guindolet D, El Khoury S, Doan S, Cochereau I, Gabison EE (2020) Neurotrophic keratitis: Frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *Ocul Surf* 18: 231–236.
 55. Murray LT, McCormack J, Grobeiu I, Wiklund I, Kimel M, Van Nooten F (2020) Development of the neurotrophic keratopathy questionnaire: qualitative research. *J Patient Rep Outcomes* 4: 30.
 56. Yanai R, Nishida T, Chikama TI, Morishige N, Yamada N, Sonoda KH (2015) Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy. *Cornea* 34 Suppl 11: S121–S127.
 57. Hsu HY, Modi D (2015) Etiologies, quantitative hypoesthesia, and clinical outcomes of neurotrophic keratopathy. *Eye Contact Lens* 41: 314–317.
 58. Yoon KC, You IC, Im SK, Jeong TS, Park YG, Choi J (2007) Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 114: 1637–1642.
 59. Turkoglu E, Celik E, Alagoz G (2014) A comparison of the efficacy of autologous serum eye drops with amniotic membrane transplantation in neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol* 29: 119–126.
 60. Lee YC, Kim SY (2015) Treatment of neurotrophic keratopathy with nicergoline. *Cornea* 34: 303–307.
 61. Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S (1977) Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 95: 2193–2196.
 62. Baltrusch S (2017) [Confocal microscope examination of the corneal nerve plexus as biomarker for systemic diseases: view from the corneal nerve plexus on diabetes mellitus disease.] *Ophthalmologie* 114: 592–600.
 63. Ishida N, Rao GN, del Cerro M, Aquavella J V (1984) Corneal nerve alterations in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 102: 1380–1384.

64. Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P (2006) Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 20: 837–839.
65. Wang X, Li W, Zhou Q, Li J, Wang X, Zhang J, Li, D, Qi X, Liu T, Zhao X, Li S, Yang L, Xie L (2020) MANF Promotes Diabetic Corneal Epithelial Wound Healing and Nerve Regeneration by Attenuating Hyperglycemia-Induced Endoplasmic Reticulum Stress. *Diabetes* 69: 1264–1278.
66. Stanisis S, Marocco A, Gallo A, Rama P, Sacchetti M, Rolando M, Pocobelli A, Ceccuzzi R, Leonardi A, Menucci R, Pedrotti E, Postorino E, Mascia M, Mazzamuto LR, Prisco L, Van Nooten F, Berto P (2018) Epidemiology and economic impact of moderate and severe neurotrophic keratopathy in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess.* 5. Available from: <https://doi.org/10.33393/grhta.2018.437> [cited 2019 Aug 13]
67. Chen H-J, Pires RT, Tseng SC (2000) Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 84: 826–833.
68. Guadilla AM, Balado P, Baeza A, Merino M (2013) [Effectiveness of topical autologous serum treatment in neurotrophic keratopathy.] *Arch Soc Esp Oftalmol* 88: 302–306.
69. Seitz B, Grüterich M, Cursiefen C, Kruse FE (2005) [Conservative and surgical treatment of neurotrophic keratopathy.] *Ophthalmologie* 102: 15–26.
70. Di Zazzo A, Coassin M, Varacalli G, Galvagno E, De Vincentis A, Bonini S (2019) Neurotrophic keratopathy: Pros and cons of current treatments. *Ocul Surf* 17: 619–623.
71. Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB (2005) Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea* 24: 654–660.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Cenegermin. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2175/2018-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cenemergin_D-329.pdf [cited 2019 Aug 13].
73. Deeks ED, Lamb YN (2020) Cenegermin: A Review in Neurotrophic Keratitis. *Drugs* 80: 489–494.
74. Mantelli F, Allegretti M, Chao W, Filatori I, Battigello P, Vaja V, Goodman J,

Sinigaglia F (2017) Phase I/II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) eye drops in stage 2/3 neurotrophic keratitis. ARVO Annual Meeting Abstract. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2637377> [cited 2019 Jul 25]

75. Dompé farmaceutici S.P.A. (o. J.) Available from: <https://www.dompe.com/en/products> [cited 2020 Feb 09]

6 Anhang

Tabelle 12: Aufschlüsselung der Ätiologie „Trauma“

Trauma	n=7 / 11,1 %	Keratoplastik: n=3
		Z. n. Cataract OP: n=2
		Z. n. Verätzung: n=1
		Hornhaut-Trauma: n=1

Tabelle 13: Aufschlüsselung der Ätiologie „Erkrankungen des trockenen Auge (DED)“

Erkrankungen des trockenen Auges-DED-	n=7 / 11,1 %	Sjögren-Syndrom: n=2
		Keratokonjunctivitis – Sicca: n=2
		Graft versus host disease (GVHD): n=1
		CREST-Syndrom: n=1
		Keratokonius /Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie: n=1

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen und beteiligten Personen, besonders meiner Familie, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerd Geerling für das entgegengebrachte Vertrauen in meiner Zeit an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Mathias Roth für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Herrn Jan Alder meinen Dank äußern, der meine Arbeit durch seine Bemühungen beeinflusst hat.

Meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.