



Fotos: Adobe Stock / Olesia

Teil 2

Periphere Epitheliale Corneale Hypertrophie beim Kontaktlinsentragen

Yasna Glauser, Rainer Bronner, Daniela Nosch

Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war es zu prüfen, ob es sich beim Vorkommen von peripherer epithelialer cornealer Hyperfluoreszenz beim Tragen von weichen Kontaktlinsen (KL) in einer definierten Studienpopulation um eine Hypertrophie handelt. Dieses Phänomen ist in der Literatur bisher als „Limbale Epitheliale Hypertrophie“ beschrieben und ist sichtbar als charakteristisches Fluoreszeinmuster in radiär, oft flammenförmiger Ausdehnung. [1] Anhand von Messungen mit einem Konfokal-Mikroskop (Kontaktverfahren, Lokalanästhesie) wurden Merkmalsträger mit dokumentiertem Befund (Prüfgruppe) und Nicht-Merkmalsträger (Kontrollgruppe) bezüglich einer möglichen histologischen Gewebsveränderung untersucht.

Schlüsselwörter: Kontaktlinseninduzierte Komplikationen, Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie, Hypertrophie des cornealen Epithels, Flügelzellichte, Hypoxie der Cornea, PECH

Einleitung

Bei einigen Trägern weicher Kontaktlinsen konnte eine Periphere Epitheliale Corneale Hypertrophie (PECH) festgestellt werden. In der Literatur wird die als „Limbale Epitheliale Hypertrophie“ beschriebene Veränderung des peripheren cornealen Epithels im Zusammenhang mit extended wear (EW) von Hydrogel-Kontaktlinsen, der daraus resultierenden Hypoxie, sowie einer erhöhten mechanischen Belastung erwähnt. [1-5] Diese Veränderung ist unter Fluoreszein-Applikation corneal als zirkuläre, circa 1 bis 1,5 mm vom limbalen Bereich entfernte Anfärbung sichtbar, und zeigt eine radiäre, oft flammenförmige Ausdehnung von etwa 0,3 mm. Sie beginnt meist von vier bis acht Uhr im inferioren Bereich der Cornea und kann sich bogenförmig nasal und temporal in den superioren Teil ausdehnen. Allerdings kann diese Hyperfluoreszenz des peripheren cornealen Epithels auch superior beginnen oder in Kombination inferior/superior auftreten, muss sich aber nicht zwingend nach nasal und temporal ausbreiten. Sogar eine vollkommen zirkuläre Ausprägung um die gesamte Hornhaut ist möglich. Es ist wichtig, dass diese Anfärbungen nicht als Stippen, Erosionen oder Läsionen fehlinterpretiert werden. Vielmehr handelt es sich dabei um einen sogenannten Pooling-Effekt (s. Abb. 1 aus Teil 1 dieses Artikels), das heißt eine Ansammlung von Fluoreszein in den Furchen dieser bindegewebigen Veränderung. [3]

Die Ätiologie des als PECH bezeichneten Befunds ist noch nicht abschließend geklärt. Die Cornea ist als avaskuläres Gewebe auf die Versorgung epithelialer Zellen durch die ausschließlich im Limbus enthaltenen Stammzellen (Vogt'sche Palisaden) angewiesen. Die Frage, ob eine periphere Hypertrophie des Corneaepithels einen Einfluss auf die Funktion der erwähnten Stammzellen hat, erscheint demzufolge wichtig. [2] Zu Beginn der Arbeit kam die Frage auf, ob es sich bei der beschriebenen Veränderung des cornealen Epithels tatsächlich um eine Hypertrophie der Zellen, oder um eine reine, asymptotische Hyperfluoreszenz ohne Zellveränderung handelt. Eine Hypertrophie ist definiert als eine Zunahme des Gewebavolumens bei gleichbleibender Zellzahl. Im Rahmen einer An-

passungsreaktion, zum Beispiel auf erhöhte Belastung, erfolgt eine Größenzunahme einzelner Zellen ohne Zellteilung. Es ist daher wichtig zu erwähnen, dass eine Hypertrophie durch einen erhöhten Metabolismus der Zellen, und nicht etwa durch eine Schwellung derselben, zustande kommt. Nach Beseitigung der Ursache bildet sich die Hypertrophie meist vollständig zurück. In diesem Sinne handelt es sich dabei um einen reversiblen Zustand. [9,10]

Um dies detaillierter zu untersuchen, wurde als Aufgabenstellung die genaue Untersuchung der cornealen Epithelzellen mittels konfokaler Mikroskopie definiert. In der Literatur werden folgende physiologischen Kennzahlen für die zentrale und periphere Cornea angegeben:

- Oberflächenzellen: zentral 840 ± 295 cells/mm² peripher 833 ± 223 cells/mm² [6]
- Flügelzellen: zentral 5070 ± 1150 cells/mm² peripher 5582 ± 829 cells/mm² [6]
- Basalzellen: zentral 8996 ± 1532 cells/mm² peripher $10,139 \pm 1,479$ cells/mm² [6]

Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die für das beschriebene Fluoreszeinmuster verantwortlichen Veränderungen des cornealen Epithels anhand von konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie zu untersuchen. Dabei erfolgte ein relativer Vergleich der Zelldichte zwischen Prüf- und Kontrollgruppe (PECH vorhanden ja/nein), welcher eine eventuell vorhandene Hypertrophie des Gewebes nachweisen, respektive ausschließen soll. Es ergaben sich folgende Hypothesen: Die für den Befund PECH verantwortliche Veränderung des cornealen Epithels ist keine Hypertrophie (H0) und die für den Befund PECH verantwortliche Veränderung des cornealen Epithels ist eine Hypertrophie (H1).

Methoden

Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie

Die Probanden (Prüfgruppe n=10, Durchschnittsalter 44 ± 7 Jahre, M=2/F=8, Kontrollgruppe n=12, Durchschnittsalter 40 ± 13 Jahre, M=4/F=8) für die Flügelzell-Analyse zur Klärung der Namensgebung PECH wurden mit n=22 aus dem Kundenstamm eines spezialisierten augenoptischen Fachgeschäfts (Optik Nosch in Kirchzarten) und mit n=4 vom Institut für Optometrie in Olten (n=4) in die Studie rekrutiert. Alle Probanden waren Träger weicher KL, welche diese mindestens fünf Mal pro Woche und am Tag der Messung mindestens vier Stunden trugen. Ausschlusskriterium war eine akute corneale oder conjunctivale Infektion/Entzündung.



Abb. 1: Messung mit dem HRT3 Rostock Cornea Modul

Anhand von Messungen mit einem Konfokal-Mikroskop (Heidelberg Retina Tomograph 3 „HRT3“, Rostock Cornea Modul) an Merkmalträgern mit dokumentiertem Befund PECH und Nicht-Merkmalträgern wurde PECH bezüglich ihrer histologischen Gewebsveränderung untersucht. In Anbetracht des zu untersuchenden epithelialen Corneagewebes ist diese Art der Mikroskopie für die Auswertung der gesuchten Zelldichte die Methode der Wahl. Das HRT3 in Kombination mit dem Rostock Cornea Modul dient in klinischer Hinsicht Ophthalmologen und Optometristen zur Früherkennung struktureller Veränderung der Hornhaut. Die Cornea kann damit Schicht für Schicht dargestellt werden und erlaubt so frühzeitige Beurteilungen von Hornhautinfektionen, Immunreaktionen oder auch Dystrophien, sowie eine halbautomatische Zählung der Zellen. [7] Für die Messung verwendet das HRT3 Rostock Cornea Modul einen Laser mit 670 nm Wellenlänge. Die Untersuchung erfolgte im Kontaktverfahren unter Lokalanästhesie (Oxybutyprocain SDU Faure 0,4 % (4mg/ml)). Bei den ersten

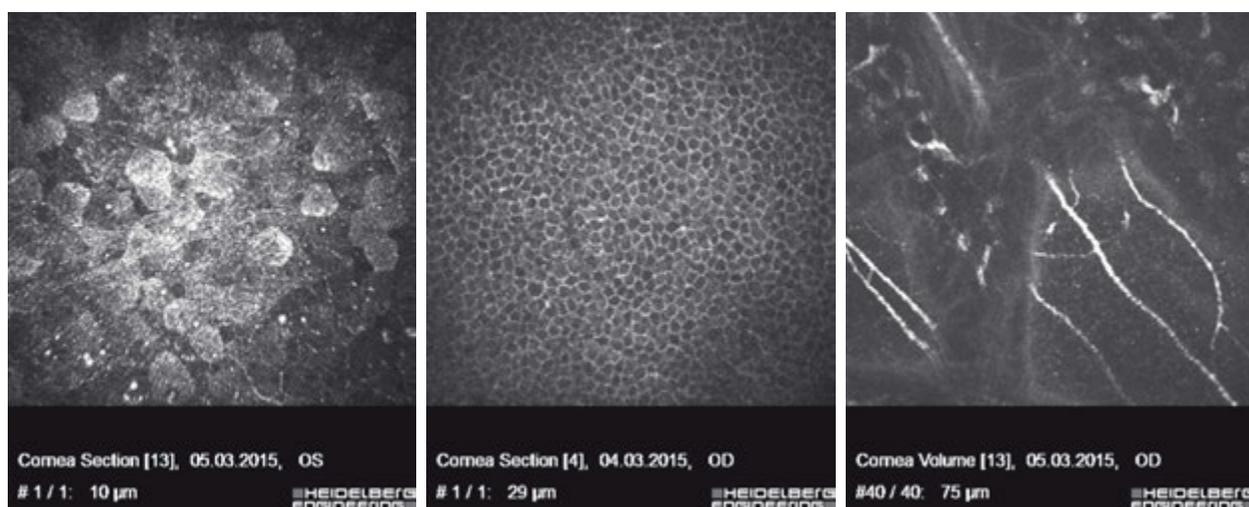


Abb. 2: (v.l.n.r.) Oberflächenschicht, Flügelzellschicht und Basalzellschicht mit subbasalem Nervenplexus (Heidelberg Engineering)

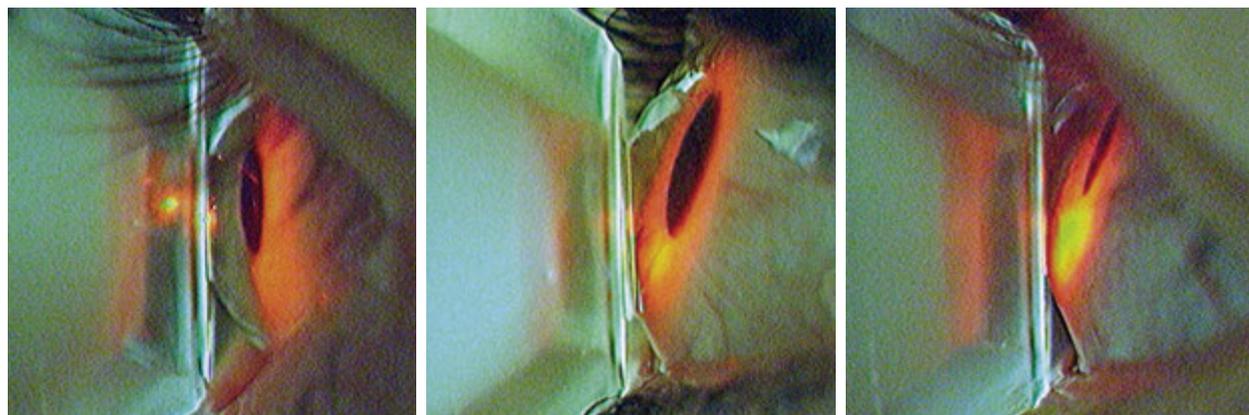


Abb. 3: Die drei Ausrichtungen des Messauges Zentral, Mittelperipher und Peripher (Aufnahme der Seitenkamera des HRT3 Cornea Rostock Moduls)

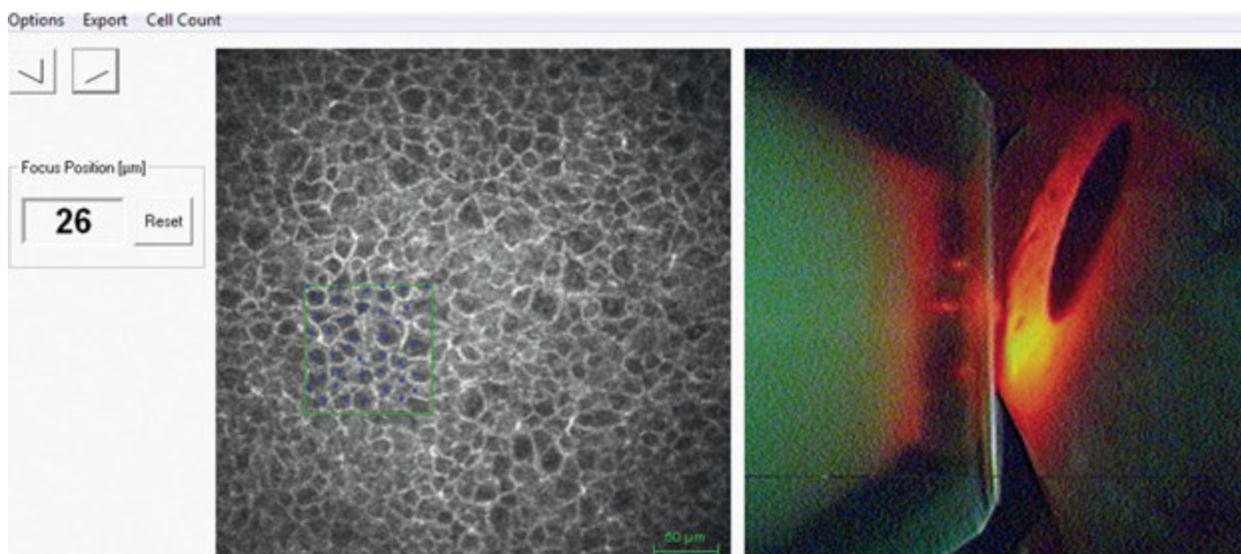


Abb. 4: Darstellung Cell Count der Heyex-Software in der Fokalebene 26 µm, das grüne Quadrat kennzeichnet die Region Of Interest (Bild aus der Prüfgruppe, das heißt PECH ja: zu beachten ist hier die deutlich erkennbare Unregelmäßigkeit der Flügelzellen, vergleiche dazu Abb. 2 Mitte: regelmäßige Flügelzellstruktur in der Kontrollgruppe)

Messungen stellte sich heraus, dass die Flügelzellschicht (s. mittlere Darstellung Abb. 2) am besten identifiziert und dargestellt werden kann. Da diese Schicht direkt an die oberste Deckzellenschicht angrenzt und daher im Bereich des Tiefenprofils der anzufärbenden Veränderung liegt, wurden die Flügelzellen für die Auswertung verwendet.

Damit statistisch eine mögliche histologische Veränderung des Corneaeithels in Bezug auf eine Hypertrophie überprüft werden konnte, musste der Unterschied zwischen den zentralen und den peripheren Flügelzellichten für beide Gruppen gemessen und verglichen werden. Damit konnte getestet werden, ob eine signifikant geringere Flügelzellichte der Prüfgruppe im Bereich der PECH gegenüber der Kontrollgruppe im gleichen Areal vorliegt. Des Weiteren wurde zum allgemeinen Vergleich zusätzlich die Mittelperipherie, also im Bereich vor dem PECH-Areal, einer Messung unterzogen. Insgesamt wurden an drei Messorten pro Probandenhornhaut Messungen durchgeführt: Zentral, Mittelperipher und Peripher (letzterer im Bereich von PECH).

Bei der Auswertung der epithelialen Flügelzellichten wurde die halbautomatische Zellzählung der Heyex-Software eingesetzt. Die zu untersuchende Aufnahme wurde stets von Untersucher 1 vorbereitet und dem Untersucher 2 zur Auswertung übergeben, so dass eine Verblindung gegenüber dem Untersucher bestand. Die Software von Heidelberg Engineering ermöglicht ein vereinfachtes manuelles Markieren einzelner Zellen in einem definierten Areal (Region Of Interest = ROI). Alle markierten Zellen in dieser ROI werden dabei,

einschließlich der dabei entstehenden Standardabweichung, auf ihre Dichte in „cells/mm² ± sd“ hochgerechnet. Dieser Wert diente den Autoren als primäre Messgröße für die statistische Auswertung der Flügelzellichte. [8]

Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte durchweg mit der freien Statistiksoftware R (R, Version 3.6.1). Die linear mixed-effects models wurden mit dem Paket „nlme“ gerechnet.

Statistische Tests: Es wurden drei Fragen beantwortet:

1. Gibt es eine statistisch signifikante Abnahme der Flügelzellichte bei der Kontrollgruppe vom Messort „zentral“ zum Messort „peripher“?
2. Gibt es eine statistisch signifikante Abnahme der Flügelzellichte bei der Prüfgruppe (PECH ja) vom Messort „zentral“ zum Messort „peripher“?
3. Unterscheiden sich die Abnahmen der Flügelzellichten von „zentral“ zu „peripher“ zwischen Prüf- und Kontrollgruppe statistisch signifikant?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde ein linear mixed-effects model (LME) verwendet, wobei PECH ja/nein als fixer Faktor, der Messort als geordneter fixer Faktor angesetzt wurden, wobei bei letzterem nur der lineare Term signifikant ins Modell einging. Der Proband wurde als zufälliger Faktor gehandhabt; dies erlaubt es, die spezielle statistische Problematik der Messwiederholungen am gleichen Subjekt handzuhaben.

Tabelle 1: Datenverteilung der Variable Anzahl Flügelzellen am Messort Zentral (R Core Team, 2015)

	PECH nein	PECH ja
Max	6959	7307
Min	5224	5006
Mittelwert	6134	6039
SD	439	642
Median	6026	5908

Tabelle 2: Datenverteilung der Variable Anzahl Flügelzellen am Messort Peripher (R Core Team, 2015)

	PECH nein	PECH ja
Max	7094	6759
Min	4910	4256
Mittelwert	5950	5374
SD	471	604
Median	5958	5330

Um die Frage 1 zu beantworten, wurde das LME eingeschränkt auf die Kontrollgruppe gerechnet; entsprechend wurde für die Frage 2 das LME eingeschränkt auf die Prüfgruppe gerechnet. Schließlich wurde das LME für die Frage 3 ohne Einschränkung gerechnet und nur der Interaktionsterm zwischen Ort und PECH beurteilt.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Mittelwerte (Anzahl Flügelzellen) der Prüf- respektive Kontrollgruppe, lässt sich in der Kontrollgruppe eine Abnahme der Zelldichte von Zentral nach Peripher von 2,9 Prozent feststellen. Bei der Prüfgruppe hingegen beträgt diese Abnahme elf Prozent.

Die Zelldichte nahm für die Kontrollgruppe statistisch signifikant mit dem Ort ab ($t=2.10$; $p=0.038$); dies bedeutet, dass die mittlere Flügelzellendichte pro „Ortsschritt“ „zentral zu mittelperipher“ beziehungsweise „mittelperipher zu peripher“ je um 92 Flügelzellen pro mm^2 abnimmt.

Die Zelldichte nahm für die Prüfgruppe statistisch hochsignifikant mit dem Ort ab ($t=5.92$; $p<0.0001$); dies bedeutet, dass die mittlere Flügelzellendichte pro „Ortsschritt“ „zentral zu mittelperipher“ beziehungsweise „mittelperipher zu peripher“ je um 333 Flügelzellen pro mm^2 abnimmt.

Während die Abnahme der Flügelzellendichte mit dem Ort für die Kontrollgruppe nur knapp signifikant ist, ist sie für die Prüfgruppe hochsignifikant; ist sie somit für die Prüfgruppe signifikant größer

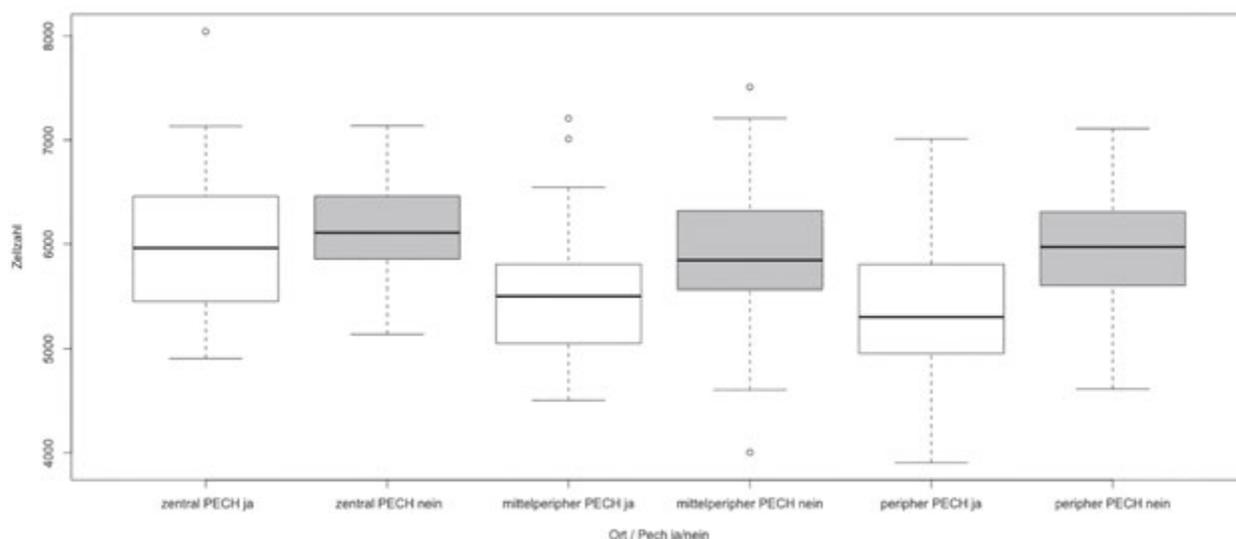


Abb. 5: Boxplots für die Flügelzellendichte am Messort zentral (PECH ja/nein; links), mittelperipher (PECH ja/nein; Mitte) und peripher (PECH ja/nein; rechts).

als für die Kontrollgruppe (Frage 3)? Die statistische Analyse zeigt, dass dies der Fall ist ($t=3.42$, $p=0.0007$). Damit nimmt die Flügelzellendichte der Prüfgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 241 Flügelzellen/ mm^2 pro Ortsschritt mehr ab.

Diskussion

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Flügelzellendichte an Augen mit PECH mittels konfokaler Mikroskopie zu messen und diese mit Augen einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Aufgrund der signifikant stärkeren Abnahme der Flügelzellendichte zur Hornhautperipherie in der Prüfgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe suggerieren die Ergebnisse dieser Studie, dass es sich bei der PECH um eine Hypertrophie des betroffenen cornealen Epithels, und daher nicht um eine Hyperfluoreszenz ohne Zellveränderung handelt. Dies bedeutet, dass demnach von einer hypertrophen Veränderung im untersuchten Gebiet der Hornhaut ausgegangen werden kann und der Be-

fund PECH, Periphere Epitheliale Corneale Hypertrophie, bestätigt werden konnte.

Wie relevant ist nun das Auftreten von PECH im Rahmen einer Kontaktlinsenversorgung? Besonders wichtig erscheint hier die Tatsache, dass die Cornea, wie in der Einleitung erwähnt, auf die Versorgung epithelialer Zellen aus den Vogt'schen Palisaden angewiesen ist. Die hier beschriebene Hypertrophie stellt eine Anomalie dar, welche in Limbusnähe auftritt. Die Nähe zum Limbus und den dort verorteten Stammzellen sollte Anlass zur Vorsicht sein. Es wäre ratsam, dass Kontaktlinsen-anpasser, so lange sie nicht genau wissen, ob die Hypertrophie schädigend wirkt oder nicht, bei Auftreten der charakteristischen Anfärbung anpass-technische Maßnahmen ergreifen, so dass sich die Anfärbung zurückbildet, und dies in regelmäßigen Nachkontrollen überwachen.

Die statistische Auswertung des vorangegangenen Artikels (PECH Teil 1) lässt auf eine hypoxisch begründete Ursache für diese Veränderung des cornealen Epithels im untersuchten Gebiet schließen, da die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PECH mit zunehmendem Wassergehalt, zu-

nehmendem peripheren Dk/t, als auch zunehmendem Elastizitätsmodul der Kontaktlinse abnimmt. Allerdings wird wegen der bestätigten Selektionsbias der untersuchten Population im Vergleich zur Gesamtpopulation eine weiterführende Studie mit einem balancierteren Design bezüglich der Rekrutierung der Probanden empfohlen.

Konklusion

Die in dieser Studie mittels konfokaler Mikroskopie gezeigte statistisch signifikante erhöhte Abnahme der Flügelzellichte in der Hornhautperipherie von Augen mit PECH bestätigt, dass es sich bei dieser Veränderung um eine Hypertrophie der Zellen handelt. Eine hypoxisch begründete Ursache erscheint aufgrund der im PECH-Artikel Teil 1 vorgestellten Analyse wahrscheinlich, sollte jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Eine mögliche Beeinträchtigung der Funktion der limbalen Stammzellen und damit eventuell der Versorgung epithelialer Zellen aus den Vogt'schen Palisaden bei Vorliegen einer PECH sollte ebenfalls in weiteren Studien erörtert werden.

Literatur

- [1] Deering JF. Soft Lens Practice Growth Through Patient Care. *Eyewitness* January 2000: 1-3.
- [2] Chan CC, Holland EJ. Severe Limbal Stem Cell Deficiency From Contact Lens Wear: Patient Clinical Features. *American Journal of Ophthalmology* (2013). Vol. 155. No. 3. 544-549.
- [3] Chahine T, Weissman BA. Peripheral Corneal Furrow Staining: A Sign to Discontinue Hydrogel Contact Lens Use? *ICLC* (1996). Vol. 23. 229-233.
- [4] McNamara NA et al. Tear Mixing Under a Soft Contact Lens: Effects of Lens Diameter. *American Journal of Ophthalmology* (1999). Vol. 127. No. 6. 659-665.
- [5] Florkey L et al. Tear Exchange and Oxygen Reservoir Effects in Silicone Hydrogel Systems. *Eye & Contact Lens* (2003). Vol. 29. 90-92.
- [6] Eckard A, Stave J, Guthoff RF. In Vivo Investigations of the Corneal Epithelium With the Confocal Rostock Laser Scanning Microscope (RLSM). *Cornea* (2006). Vol. 25. No. 2. 127-131.
- [7] <http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/hrt/hrt-kornea/> (Zugriff am 30.11.2017 13:13)
- [8] Heidelberg Engineering GmbH. User Manual HRT3 Rostock Kornea Modul. Software-Version 1.3. (2014) Art. No. 97084-003 INT.AE14. 1-128.
- [9] <http://de.wikipedia.org/wiki/Hypertrophie> (Zugriff 30.11.2017 16:06)
- [10] Tortora GJ, Derrickson BH. *Anatomie und Physiologie*. 11. Auflage. Wiley-VCH (2006). 122/166.
- [11] Rosa N et al. Effects of Oxybuprocaine Eye Drops on Corneal Volume and Thickness Measurements. *Optometry and Vision Science* (2011). Vol. 88. No. 5. 640-644.
- [12] Stapleton F et al. Short term wear of high Dk soft contact lenses does not alter corneal epithelial cell size or viability. *British Journal of Ophthalmology* (2001). Vol. 85. 143-146.
- [13] Fatt I, Ruben CM. Oxygen Permeability of Contact Lens Material: A 1993 Update. *J BCLA* (1994). 17(1). 11-18.



Yasna Glauser

(B.Sc. EurOptom) hat ihren Bachelor of Science in Optometrie an der Fachhochschule Nordwestschweiz in Olten 2015 erfolgreich abgeschlossen. Nach einem Internship in Lund (Schweden) bei Optiker Branning, wo sie einen interessanten Einblick in die schwedische Praktizierung

von Optometrie erhielt, arbeitet sie nun als Optometristin bei Eyeness in Bern.



Rainer Bronner

(Dipl. Ing.(FH) Augenoptik FEAOO) ist Absolvent des Studiengang Augenoptik in Aalen und seit Juli 1989 am Institut für Berufsbildung in Karlsruhe verantwortlicher Dozent für klinische Kontaktlinsenanpassung. Seit Oktober 1993 leitet er ein Fachgeschäft für Optometrie

der Firma Optik Nosch in Kirchzarten mit dem Schwerpunkt der Kontaktlinsenanpassung. Bronner ist Fellow der American Academy of Optometry und Diplomate der Section Cornea Contact Lenses and Refractive Technologies und hat diverse Publikationen zur Thematik der Kontaktlinsenanpassung verfasst.



Prof. Daniela Nosch

(Ph.D. M.Sc. MCOptom DipTP (AS) FBCLA FEAOO) ist Dozentin und Leiterin Ausbildungsklinik am Institut für Optometrie FHNW in Olten. Außerdem ist sie unter anderem Fellow und Mitglied des Education Committees der European Academy of Optometry and Optics (EAOO),

Wissenschaftliche Beraterin für die Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie (WVAO) sowie erste Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats der DOZ.

Die DOZ veröffentlicht unter der Rubrik Optometrie Beiträge, die vom Wissenschaftlichen Beirat der DOZ begutachtet, auf ihre fachwissenschaftliche Tragfähigkeit überprüft und freigegeben wurden. Nähere Auskünfte erteilt Judith Kern unter kern@doz-verlag.de