Aus der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Direktor: Prof. Dr. Gerd Geerling

Untersuchung okulärer Biomechanik normaler und keratokonuserkrankter Augen (mit/ohne UV-Crosslinking) anhand dynamischer Ultra-High-Speed Scheimpflug-Messung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt von

> Susanne Brettl (2019)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gez.: Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker Erstgutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas A. Fuchsluger

Zweitgutachter: Herr PD Dr. Philipp Albrecht

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Fuchsluger, T. A., Brettl, S., Geerling, G., Kaisers, W. & Franko Zeitz, P. **2018**. Biomechanical assessment of healthy and keratoconic corneas (with/without crosslinking) using dynamic ultrahigh-speed Scheimpflug technology and the relevance of the parameter (A1L-A2L). *Br J Ophthalmol*. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311627

Brettl, S., Franko Zeitz, P. & Fuchsluger, T. A. **2018**. [Evaluation of corneal biomechanics in keratoconus using dynamic ultra-high-speed Scheimpflug measurements]. *Ophthalmologe*.

DOI: 10.1007/s00347-018-0753-6

Zusammenfassung

Keratokonus bezeichnet eine meist bilaterale, nicht entzündliche Erkrankung, die mit einer progredienten Ausdünnung der Hornhaut sowie mit Bildung eines irregulären Astigmatismus einhergeht. Damit verbundene Veränderungen im stromalen Kollagengerüst beeinflussen biomechanische Eigenschaften der Kornea. Diagnostische Apparaturen zur Detektion und Verlaufsbeurteilung eines Keratokonus wie die Hornhauttopographie und -tomographie erlauben lediglich eine Evaluation der veränderten Hornhautform. Aussagen über Veränderungen kornealer Biomechanik können damit nicht getroffen werden.

Bei dem von der Firma Oculus Optikgeräte GmbH entwickelten Gerät Corvis ST handelt es sich um ein Non-Kontakt-Tonometer mit integrierter Scheimpflug-Kamera, welches nach einem erfolgten Luftimpuls auf die Hornhaut deren Reaktion mit 4330 Bildern pro Sekunde tomographisch erfasst und biomechanische Paramater der Hornhaut generiert, die bedeutsam für Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Therapieerfolg bei Keratokonus sein können.

Vorliegende Arbeit zielt darauf ab, Veränderungen kornealer Biomechanik unbehandelter und mit *UV-Crosslinking* behandelter Keratokonuspatienten zu ermitteln sowie diese im Vergleich zu einer gesunden Normpopulation zu bewerten. Dafür wurden Messdaten von insgesamt 70 Personen ausgewertet und unbehandelte Keratokonuspatienten, mit *UV-Crosslinking* behandelte Keratokonuspatienten sowie gesunde Kontrollpersonen in drei Gruppen eingeteilt.

Der Gruppenvergleich zeigte, dass zahlreiche Parameter signifikant unterschiedliche Messwerte aufweisen und das Potenzial besitzen, einen Stellenwert im Keratokonusmanagement einzunehmen. Als besonders bedeutsame Parameter wurden die Deformationsamplitude (DA), der Radius am Deformationsendpunkt (RoC), die Geschwindigkeiten (A1V, A2V) und Zeiten (A1T, A2T) sowie die Längendifferenzen (A1L-A2L) während der beiden messungsinhärenten Applanationen identifiziert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch Etablierung und fortlaufende Weiterentwicklung des Corvis ST sowohl die Keratokonusdiagnostik optimiert wurde als auch ein Therapieerfolg durch *UV-Crosslinking* evaluiert werden und somit von einer klinischen Anwendung der Apparatur im Keratokonusmanagement profitiert werden kann.

I

Abstract

Keratoconus is a mostly bilateral non-inflammatory disease which is associated with a progressive thinning of the cornea and the development of irregular astigmatism. Changes of the stromal structure have an effect on biomechanical characteristics of the cornea. Diagnostic instruments like corneal topography and tomography allow an evaluation of the abnormal corneal shape but statements about changes in corneal biomechanics cannot be made.

The corvis ST is a non-contact-tonometer with an integrated Scheimpflug-camera which detects the reaction of the cornea with 4330 frames per second after an induced air puff has been released. It generates biomechanical parameters which can be useful for diagnostic, disease progression and therapy monitoring of keratoconus.

The purpose of the thesis is to detect changes in corneal biomechanics in keratoconus and to evaluate these changes in comparison to a healthy reference population. Data of 70 persons have been analyzed and categorized into three groups: Measurements of untreated keratoconus patients, UV-crosslinked keratoconus patients and a healthy reference population have been evaluated.

Numerous biomechanical parameters have shown significant differences in the group comparison and showed to have potential in having an impact on the disease management. Deformation amplitude (DA), radius of curvature (RoC), applanation times (A1T, A2T), velocities (A1V, A2V) as well as the difference of the two length parameters (A1L-A2L) could be identified as parameters with clinical importance.

Through the establishment of the Corvis ST and its ongoing development, the diagnostic procedure of keratoconus could be improved and the therapeutic success of UV-crosslinking could be evaluated. Furthermore, the device might allow to detect early stages of keratoconus.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition/Erläuterung				
A1L	Länge der abgeflachten Hornhaut an der ersten Applanation				
A1T	Zeit, die die Hornhaut beim Erreichen der ersten Applanation zurückgelegt hat				
A1V	Geschwindigkeit während der ersten Applanation				
A2L	Länge der abgeflachten Hornhaut an der zweiten Applanation				
A2T	Zeit, die die Hornhaut beim Erreichen der zweiten Applanation zurückgelegt hat				
A2V	Geschwindigkeit während der zweiten Applanation				
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse				
BAD	<i>Corneal-Ectasia-Screening-Modul</i> nach Belin und Ambrósio, Hornhaut-Ektasie-Screening-Modul nach Belin und Ambrósio				
СВІ	<i>Corvis Biomechanical Index,</i> Corvis Biomechanischer Index				
ССТ	Central Corneal Thickness, Zentrale Hornhautdicke				
cm	Zentimeter				
Corvis ST	Corneal Visualization Scheimpflug Technology, Hornhaut visualisierende Scheimpflug Technologie				
CXL	korneales Crosslinking, korneale Quervernetzung				
D	Gesamtabweichungsindex				
DA	Deformationsamplitude				
DALK	deep anterior lammelar keratoplasty, tiefe vordere lamelläre Keratoplastik				
Diff. A1L-A2L	Differenz der Applanationslängenparameter A1L-A2L				
dpt	Dioptrien				
нст	<i>Highest Concavity Time</i> , Zeit während der höchsten Hornhautkonkavität				
Hz	Hertz				
IOP	Intraocular Pressure, Intraokularer Druck				
ISV	Index of Surface Variance, Index der Oberflächenvarianz				

IVA	Index of Vertical Asymmetry, Index der Vertikalasymmetrie		
kg	Kilogramm		
KI	Keratokonusindex, Konfidenzintervall		
LED	Licht emittierende Diode		
m/s	Meter pro Sekunde		
mm	Millimeter		
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule		
mW	Milliwatt		
nm	Nanometer		
Pachy	Pachymetrie		
PD	<i>Peak Distance</i> , Distanz zwischen den beiden höchsten Punkten der Hornhautoberfläche während der maximalen Hornhaut- deformation		
РКР	Perforierende Keratoplastik		
r	Korrelationskoeffizient		
RoC	<i>Radius Of Curvature,</i> Krümmungsradius während der maximalen Hornhautde- formation		
ROC	Receiver Operating Characteristics, Grenzwertoptimierungskurve		
ТВІ	Tomographisch Biomechanischer Index		
ТКС	Topographical Keratoconus Classification, Topografische Keratokonus Klassifikation		
UV	Ultraviolett		
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 Nanometer		
VA	Voltampere		
VAC	Volts alterning current, Volt Wechselstrom		
μm	Mikrometer		

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
 1.1 Keratokonus 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie 1.2 Mit Keratokonus assoziierte Krankheitsbilder 1.3 Krankheitsstadien 1.4 Klinische Symptomatik 1.5 Histopathologie 1.6 Biomechanische Einflussfaktoren 1.7 Keratokonusdiagnostik 1.8 Therapieoptionen 1.9 Korneales kollagenes UV-Crosslinking 1.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit 	1 2 3 4 5 6 7 8 10 12
2 Material und Methoden	14
 2.1 Verfahrensweise der verwendeten Messgeräte 2.1.1 Corvis ST 2.1.2 Pentacam 2.2 Patientenkollektiv 2.3 Statistische Auswertung 	14 14 20 21 24
3 Ergebnisse	27
 3.1 Deskriptive Statistik 3.2 Applanationslängen 3.3 Differenz der Applanationslängen 3.4 Applanationsgeschwindigkeiten 3.5 Applanationszeiten 3.6 Deformationsamplitude 3.7 Krümmungsradius am Deformationsendpunkt 3.8 Highest concavity time 3.9 Pachymetrie 3.10 Augeninnendruck 3.11 Korrelationskoeffizienten 	27 27 30 31 33 35 37 38 39 40 42
4 Diskussion	44
 4.1 Applanationslängen 4.2 Differenz der Applanationslängen 4.3 Applanationsgeschwindigkeiten 4.4 Applanationszeiten 4.5 Deformationsamplitude 4.6 Krümmungsradius am Deformationsendpunkt 4.7 Highest concavity time 4.8 Pachymetrie 4.9 Augeninnendruck 4.10 Schlussfolgerungen 	44 45 46 46 47 49 49 50 50 50
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	56

6 Danksagung

1 Einleitung

1.1 Keratokonus

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Keratokonus bezeichnet eine meist bilaterale, nicht entzündliche Hornhauterkrankung, die mit einer Verdünnung der Kornea einhergeht (Rabinowitz, 1998; Burns et al., 2004). Sie wird neben der pelluzidalen marginalen Degeneration und dem Keratoglobus zur Gruppe der Hornhautektasien gezählt (Feder et al., 2005). Der Begriff leitet sich aus dem Griechischen Kerato (Hornhaut) und Konus (Kegel) ab (Romero-Jimenez et al., 2010). Die Krankheit verläuft schubweise progressiv und führt zur Bildung einer irregulären, kegelförmigen Hornhautdeformation (Rabinowitz, 1998).

In der Regel liegt dabei die Spitze des Kegels knapp unterhalb der optischen Achse. Der Krankheitsverlauf ist sehr variabel und kann zu moderater bis hin zu stark ausgeprägter Seheinschränkung führen (Feder et al., 2005).

Daten über die Prävalenz des Keratokonus variieren stark, was unter anderem auf unterschiedliche Diagnosekriterien zurückzuführen ist. Am häufigsten werden Fallzahlen zwischen 50 und 230 Betroffenen pro 100.000 Einwohner genannt (Krachmer et al., 1984).

Keratokonus betrifft alle Ethnien sowie beide Geschlechter, wobei bisher noch unklar ist, inwieweit Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestehen (Romero-Jimenez et al., 2010). Die Studienlage ist nicht einheitlich: Es gibt Veröffentlichungen, in denen kein Prävalenzunterschied zwischen weiblichen und männlichen Betroffenen gefunden wurde (Li et al., 2004), andere Publikationen verweisen auf einen höheren Anteil an Frauen (Krachmer et al., 1984), während wiederum andere auf einen erhöhten Männeranteil hinweisen (Wagner et al., 2007).

Eine eindeutige Ursache für die Krankheitsgenese konnte beim Keratokonus bisher nicht ausgemacht werden. Es handelt sich vermutlich um einen multifaktoriellen Mechanismus, bei dem Umweltfaktoren wie auch genetische Determinanten eine Rolle spielen (Mcghee, 2009). Fest steht dabei, dass keratokonus-erkrankte Hornhäute eine erhöhte Hydroxylase-Aktivität sowie eine verminderte Expression von Proteinase-Inhibitoren aufweisen (Sawaguchi et al., 1989; Sawaguchi et al., 1990). Mehrere Studien verweisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen mechanischen Traumata wie beispielsweise Augenreiben und der konsekutiven Induktion von Keratokonus (Mcmonnies, 2007; Rabinowitz, 1998; Rahi et al., 1977). Weitere Faktoren wie das Tragen von harten Kontaktlinsen scheinen einen Einfluss auf die Progression der Erkrankung zu haben (Gasset et al., 1978): Die durch Kontaktlinsen ausgeübten Kräfte auf die Hornhaut führen während des Tragens zur Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren, welche wiederum dazu führen können, dass in Keratozyten Apoptose eingeleitet wird (Kallinikos et al., 2004; Weed et al., 2007). Jedoch bleibt unklar, ob durch Kontaktlinsen ein Keratokonus direkt induziert werden kann (Rabinowitz, 1998).

Die Hornhautveränderungen beginnen bei Keratokonus in der Regel im jungen Erwachsenenalter, schreiten im weiteren Verlauf mit unterschiedlich starker Ausprägung fort und sistieren meist in der dritten bis vierten Lebensdekade (Rabinowitz, 1998).

Am häufigsten tritt die Erkrankung isoliert auf (Kennedy et al., 1986), jedoch ist auch bekannt, dass Keratokonus mit genetischer Veranlagung in Zusammenhang steht (Ihalainen, 1986; Li et al., 2013), auch wenn nur bei einer Minderheit der betroffenen Patienten Familienmitglieder tatsächlich ebenfalls miterkrankt sind (Etzine, 1954).

Am genauesten ist der genetische Zusammenhang an monozygoten Zwillingen untersucht worden, wenngleich sich aus den Studien kein eindeutiger Vererbungsmechanismus ableiten ließ (Edwards et al., 2001). Mehrere Wissenschaftler vermuten einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler phänotypischer Ausprägung (Falls et al., 1969; Rabinowitz et al., 1992; Gonzalez et al., 1992).

1.1.2 Mit Keratokonus assoziierte Krankheitsbilder

Keratokonus steht in Verbindung mit zahlreichen genetisch bedingten Krankheiten. Rados beschrieb bereits 1948 den Zusammenhang zwischen Keratokonus und Down-Syndrom (Rados, 1948). Die Prävalenz wird hier mit Werten zwischen 0,5 und 15% angegeben, was eine funktionelle Interaktion zwischen Keratokonus und Chromosom 21 nahe legt (Rabinowitz, 1998; Shapiro et al., 1985; Cullen et al., 1963). Ob ein Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und Keratokonus besteht, ist nicht abschließend geklärt. Fest steht jedoch, dass Allergien und Hypersensitivitätsreaktionen zu vermehrtem Augenreiben führen, was wiederum als möglicher Einflussfaktor in der Pathogenese des Keratokonus diskutiert wird (Rabinowitz, 1998; Harrison et al., 1989; Wachtmeister et al., 1982).

Es existieren einige Bindegewebskrankheiten, die mit Keratokonus in Zusammenhang gebracht werden. So weisen beispielsweise sowohl Patienten mit Ehlos-Danlos-Syndrom als auch solche mit Osteogenesis imperfecta eine Assoziation mit Keratokonus auf (Robertson, 1975; Beckh et al., 1995). Mehrere Analysen zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Keratokonus (Naderan et al., 2014; Kuo et al., 2006; Seiler et al., 2000).

Gut untersucht wurde die Korrelation von Keratokonus mit Mitralklappenprolapsen: Beardsley und Foulks fanden in ihren Untersuchungen bei 44 % der Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus gleichzeitig einen Mitralklappenprolaps, Sharif et al. sogar bei 58% (Beardsley et al., 1982; Sharif et al., 1992). Diese Ergebnisse legen nahe, dass beide Erkrankungen auf eine Kollagendysfunktion mit unterschiedlicher Ausprägung zurückzuführen sind (Edwards et al., 2001).

1.1.3 Krankheitsstadien

In der Literatur werden unterschiedliche Klassifikationsschemata für Keratokonus beschrieben. Diese basieren auf Morphologie, Krankheitsstadien sowie auf Index-Systemen.

Bereits um 1940 hat Marc Amsler den Keratokonus in 4 Stadien eingeteilt (Amsler, 1946). Eine ergänzende Einteilung nach Krumeich ist in nachfolgender Tabelle dargestellt. Dabei gilt das jeweilige Stadium, sobald eines der klinischen Kriterien erfüllt ist.

Stadium 1	 exzentrische Hornhautversteilung induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von ≤ 5 dpt Hornhautradien ≤ 48 dpt Vogt'sche Linien, keine Narben
Stadium 2	 induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 5 bis ≤ 8 dpt Hornhautradien ≤ 53 dpt keine zentralen Hornhautnarben Hornhautdicke ≥ 400 µm
Stadium 3	 induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 8 dpt bis ≤ 10 dpt Hornhautradien > 53 dpt keine zentralen Hornhautnarben Hornhautdicke 200-400 µm
Stadium 4	 Refraktion nicht messbar Hornhautradien > 55 dpt zentrale Narben Hornhautdicke ≤ 200 µm

 Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Keratokonus (Krumeich et al., 1997)

1.1.4 Klinische Symptomatik

Die Ausdünnung des Hornhautstromas führt zur kornealen Vorwölbung und damit zu Myopie und irregulärem Astigmatismus. Daraus resultiert eine mehr oder minder starke Sehverschlechterung (Krachmer et al., 1984). Die Symptome können abhängig vom Krankheitsstadium stark variieren. So können im frühen Krankheitsverlauf für den Patienten selbst keinerlei Auffälligkeiten bestehen. Erste Hinweise auf einen Keratokonus geben häufige Änderungen der Brillenstärke, insbesondere Veränderungen des Zylinderwertes oder der Zylinderachse (Kohlhaas, 2008; Bühren et al., 2011). Ein weiteres Verdachtsmoment kann sich für den Untersucher ergeben, wenn der Patient nicht einen Visus von 1,00 erreicht (Rabinowitz, 1998). Im fortschreitenden Verlauf kann es zu Verzerrungen in der Bildwahrnehmung sowie zu deutlicher Seheinschränkung kommen. Bei Keratokonuspatienten mit fortgeschrittener Klinik, welche über eine plötzlich auftretende, ausgeprägte Sehverschlechterung sowie über Augenschmerzen klagen, kann ein Hydrops vorliegen (Rabinowitz, 1998). Dieser kommt durch Risse in der Descemet-Membran zustande, wodurch Wasser ungehindert ins Hornhautstroma diffundieren kann und ein Hornhautödem verursacht wird (Rabinowitz, 1998). In der Spaltlampenuntersuchung fällt eine diffuse Hornhauteintrübung auf (Rabinowitz, 1998).

Bemerkenswert ist die vielfältige Krankheitsausprägung von Keratokonus am Partnerauge eines Patienten. Häufig manifestiert sich der Keratokonus an einem Auge stärker, während das andere Auge zum gleichen Zeitpunkt womöglich nur subtile Hinweise auf die Erkrankung zeigt (Maguire, 1998). Bereits 1946 wurde von Amsler eine Studie veröffentlicht, die die Diversität der Erkrankung gut belegt: Bei 600 untersuchten Keratokonuspatienten wurde bei 22 % ein klinisch erkennbarer Keratokonus an beiden Augen diagnostiziert, bei 26 % fand sich dieser nur auf einem Auge, während das Partnerauge lediglich eine latente Keratokonusform zeigte. 52 % wiederum hatten einen latenten Keratokonus auf beiden Augen (Amsler, 1946).

1.1.5 Histopathologie

Duke-Elder beschrieb 1965 sieben wesentliche histopathologische Merkmale bei Keratokonus: Zentral oder parazentral gelegene stromale Ausdünnung; Endothelreflex an der Konusspitze; Vogt'sche Linien (vertikale Linien im Hornhautstroma); vermehrte Sichtbarkeit kornealer Nervenfasern; Fleischer-Ring (Eisenablagerungen an der Konusbasis); Risse in der Descemet-Membran; Risse in der Bowman-Membran (Fernandes et al., 2008). Andere Autoren verweisen auf drei typische Charakteristika: Ausdünnung des Hornhautstromas, Bruchstellen in der Bowman-Membran und Ferritin-Ablagerungen in den basalen Epithelschichten (Rabinowitz, 1998; Krachmer et al., 1984; Romero-Jimenez et al., 2010). Abhängig vom Krankheitsstadium kann jede Schicht der Hornhaut pathologische Veränderungen aufweisen (Rabinowitz, 1998). In einer retrospektiven Studie analysierten Fernandes et al. entnommene Hornhäute von 49 transplantierten Keratokonuspatienten und beschrieben nach Häufigkeit sortiert die folgenden histopathologischen Veränderungen: Epitheliale Ausdünnung (82 %), Risse in der Bowman-Membran (71 %), Verdichtung stromaler Fasern (63 %), Descemet-Falten (63 %), oberflächliche Eisenablagerungen (29%), stromale Narben (24 %), epitheliale Narben (22 %), Endothelzellverlust (22%), Risse in der Descemet-Membran (18 %) (Fernandes et al., 2008).

Sherwin et al. beobachteten bei Patienten mit Keratokonus in deren Hornhautstroma eine geringere Anzahl an Lamellen und Keratozyten sowie einen Abbau von Fibroblasten (Sherwin et al., 2004). Der Keratozytenverlust korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (Ku et al., 2008). Darüber hinaus beschreiben Meek et al. eine ungleiche Kollagenverteilung innerhalb des Hornhautstromas, wobei diese im Bereich der Konusspitze besonders stark ausgeprägt ist (Meek et al., 2005). Untersuchungen mittels konfokaler Mikroskopie zeigen insbesondere im hinteren Stroma helle und dunkle Banden, die strahlenförmig von der Konusspitze ausgehen. Diese Banden entsprechen den an der Spaltlampe beobachteten Vogt'schen Linien. Vermutlich entstehen die Linien aufgrund gestresster und damit in ihrer Funktion veränderter Kollagenlamellen (Hollingsworth et al., 2005).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Hornhautsensibilität bei Keratokonus herabgesetzt ist: Korneale Nervenendigungen weisen eine geringere Faserdichte auf (Patel et al., 2009). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Hornhautinnervation an der Pathogenese des Keratokonus beteiligt sein könnte, auch wenn allein anhand der Befunde nicht geklärt werden kann, inwieweit es sich um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt (Patel et al., 2009).

1.1.6 Biomechanische Einflussfaktoren

Die Hornhaut besteht sowohl aus viskösen wie auch aus elastischen Gewebsanteilen (Brown et al., 2006). Ihre Biomechanik wird von Faktoren wie Hornhautdicke, Flüssigkeitsgehalt, Viskosität, Elastizität sowie weiteren, bisher unbekannten Determinanten bestimmt (Dupps et al., 2006). Sie hängt überwiegend von der Beschaffenheit des Stromas ab, welches 90% der Hornhautdicke ausmacht und eine höhere mechanische Rigidität aufweist als die übrigen Schichten (Boyce et al., 2008; Elsheikh et al., 2008). Die stromale Mikrostruktur der Hornhaut verändert sich altersbedingt und weist mit den Jahren eine höhere Steifheit auf (Meek et al., 1993; Elsheikh et al., 2007). Beim Keratokonus ist die Dicke der Lamellen im Stroma nicht verändert, ihre Anzahl ist jedoch reduziert (Takahashi et al., 1990). Dies liefert eine mögliche Erklärung für den Verlust kohäsiver Kräfte als Ausdruck mechanischer Instabilität, die in keratokonischen Hornhäuten vorzufinden ist (Meek et al., 2005).

Darüber hinaus werden oxidative Schäden als Einflussfaktoren für den Krankheitsverlauf beschrieben, die beispielsweise durch UV-Strahlung, Atopie und mechanische Traumata wie Augenreiben oder das Tragen von Kontaktlinsen ausgelöst werden können (Kenney et al., 2003): Sowohl die Aktivität der Aldehyd-Dehydrogenase als auch die der Superoxid-Dismutase ist in Hornhäuten mit Keratokonus erniedrigt (Gondhowiardjo et al., 1993; Behndig et al., 1998). Dies führt in Folge zur Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies. Die reaktiven Sauerstoffmoleküle sind wiederum verantwortlich für die Ablagerung zytotoxischer Produkte wie Malondialdehyd und Peroxynitrit, welche das Hornhautgewebe schädigen (Kenney et al., 2003).

1.1.7 Keratokonusdiagnostik

Es gibt eine Reihe klinischer Zeichen, die an der Spaltlampe detektiert werden können und hinweisend auf einen Keratokonus sind: Stromale Ausdünnung der Hornhaut, meist inferior; konische Vorwölbung der Hornhaut; Eisenablagerungen in der Hornhaut, welche teilweise oder ganz den Hornhautkegel umgeben (Fleischer-Ring); feine vertikale Linien, welche im tieferen Hornhautstroma sowie der Descemet-Membran liegen und bei leichtem Druck auf das Auge nicht mehr sichtbar sind (Vogt'sche Linien) (Rabinowitz, 1998). In der Strichskiaskopie lässt sich ein postives Scherenphänomen beobachten. Dabei handelt es sich um einen meist inferior gelegenen verbreiterten Lichtreflex der Hornhaut, der bei Beleuchtung der Netzhaut sichtbar wird (Bühren et al., 2011).

Liegen oben genannte Befunde vor, so ist die Krankheit häufig mittels Spaltlampenbiomikroskop diagnostizierbar (Goebels et al., 2015). In frühen Krankheitsstadien oder bei Keratokonusverdacht fehlen jedoch zunächst häufig klinische Zeichen, sodass zur genauen Diagnosestellung weitere Verfahren herangezogen werden müssen (Rabinowitz et al., 2014). Nicht zuletzt aufgrund steigender Fallzahlen in der refraktiven Chirurgie nimmt die Früherkennung bereits subklinischer Keratokonusstadien an Bedeutung zu, um einer iatrogenen Ektasie-Induzierung durch hornhautchirurgische Eingriffe vorzubeugen (Chiang et al., 2003; Randleman et al., 2003; Binder et al., 2005). Besonderen Stellenwert besitzt dabei die Anwendung hornhauttopographischer Messgeräte. Inzwischen wurden diverse Index-basierte Klassifikationsschemata zur Keratokonusdetektion etabliert, deren Werte auf dieser Messmethode basieren (Romero-Jimenez et al., 2010).

Topographische Analysen der Hornhaut werden klinisch häufig anhand der Pentacam der Firma Oculus Optikgeräte GmbH generiert, weshalb im Weiteren speziell auf die Möglichkeiten der Keratokonusdetektion mit Hilfe dieser Apparatur eingegangen wird (Spira et al., 2015).

Alleine für die Pentacam existieren fünf verschiedene keratokonusspezifische Indizes: Das *Corneal-Ectasia-Screening-Modul* nach Belin und Ambrósio (BAD), der Keratokonusindex (KI), der *Index of Vertical Asymmetry* (IVA), der *Index of Surface Variance* (ISV) sowie die *Topographical Keratoconus Classification* (TKC) (Kanellopoulos et al., 2013; Rabinowitz, 1995; Spira et al., 2015).

Das Corneal-Ectasia-Screening-Modul nach Belin/Ambrósio erfolgt beispielsweise durch einen Vergleich der Höhendaten von Hornhautvorder- und Rückfläche mit einer sphärischen Referenzfläche, der so genannten best fit sphere (Belin et al., 2009). Die Abweichung zu dieser best fit sphere wird hervorgehoben (Belin et al., 2009). Des Weiteren wird die Pachymetrie berücksichtigt (Spira et al., 2015). Anschließend werden fünf Indizes generiert. Jede Abweichung stellt dabei die Differenz zu einem Normkollektiv dar (Spira et al., 2015). Man erhält also die Abweichung der Differenzkarte von Hornhautvorderfläche (D_f) und -rückfläche (D_b) , die Abweichung der Progression (D_p) , die der Hornhautdicke (D_t) , sowie die Abweichung der vertikalen Position der dünnsten Stelle zur Apex (D_y) (Spira et al., 2015). Abschließend werden die fünf Indizes in einen Gesamtabweichungsindex D integriert (Spira et al., 2015; Ambrosio et al., 2011; Belin et al., 2013; Fukuda et al., 2013). Zusammen mit Regressionsanalysen von Topographiedaten aus der Normpopulation lassen sich nun Aussagen über das Vorliegen einer Keratektasie wie dem Keratokonus treffen (Belin et al., 2013; Fukuda et al., 2013).

1.1.8 Therapieoptionen

Die Behandlungsprinzipien des Keratokonus sind vom jeweiligen Krankheitsstadium abhängig. Nach konventioneller Ansicht werden im Anfangszeitraum Brillengläser verschrieben, in milden bis moderaten Fällen harte Kontaktlinsen (Romero-Jimenez et al., 2010). Brillen können nur in begrenztem Maß die optische Qualität der Patienten verbessern. Sobald sich ein irregulärer Astigmatismus entwickelt und dieser fortschreitet, stellt diese Form der Sehkorrektur meist keine zufriedenstellende Option mehr dar (Rabinowitz, 1998).

Die gängigste Therapieoption bei milden bis moderaten Keratokonusverläufen stellte bis vor wenigen Jahren der Einsatz von Kontaktlinsen dar (Romero-Jimenez et al., 2010). Seit ihrer Erstbeschreibung 1888 haben Keratokonus-Kontaktlinsen eine enorme Entwicklung bezüglich Material und Tragekomfort durchlaufen (Fick, 1988). Dem Patienten steht inzwischen ein breites Spektrum an Kontaktlinsen aus unterschiedlichen Materialien wie Hydrogel oder dem sauerstoffdurchlässigeren Silikon-Hydrogel zur Verfügung. Gasdurchlässige Kontaktlinsen finden am häufigsten Verwendung, da ein hoher irregulärer Astigmatismus in der Regel von anderen Linsentypen nur unzureichend ausgeglichen werden kann (Lim et al., 2002; Zadnik et al., 1998).

Im fortgeschrittenen Verlauf ist eine Keratoplastik zu erwägen (Romero-Jimenez et al., 2010). Hierbei haben sich die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (*deep anterior lamellar keratoplasty*, DALK) sowie die perforierende Keratoplastik (PKP) etabliert (Seitz et al., 2013). Bei der DALK wird lediglich das Hornhautstroma bei erhaltener Descemet-Membran transplantiert, während bei der PKP alle Schichten der Hornhaut durch Spendergewebe ersetzt werden (Seitz et al., 2013; Maier et al., 2009). Der wesentliche Vorteil der DALK besteht darin, dass anders als bei der PKP eventuell auftretende Immunreaktionen des Endothels vermieden werden können, da jenes Gewebe bei der DALK nicht mit entfernt wird (Seitz et al., 2013). Das Verfahren ist chirurgisch anspruchsvoll und gelingt nicht immer (Seitz et al., 2013). Die DALK machte 5% aller im Jahre 2012 durchgeführten Keratoplastiken in Deutschland aus, die PKP ist die am häufigsten durchgeführte Keratoplastik-Methode bei Keratokonus (Seitz et al., 2013).

Neben der Keratoplastik finden weitere operative Verfahren wie die photorefraktive Keratektomie und die Implantation intrakornealer Ringe bei der Behandlung des Keratokonus Verwendung (Rabinowitz, 1998).

Jedoch sollte angemerkt werden, dass diese Verfahren die dem Keratokonus zugrunde liegenden Ursachen weder behandeln noch seine Progression aufhalten (Wollensak et al., 2003b). Sie korrigieren lediglich die refraktiven Auswirkungen dieser Erkrankung (Wollensak et al., 2003b).

9

Durch die Etablierung des kornealen *Crosslinkings* (CXL) tritt eine Behandlungsoption in den Vordergrund, die den Krankheitsverlauf von Keratokonus verlangsamen, stoppen oder sogar zu einem gewissen Grad umkehren kann (Spoerl et al., 1998; Wollensak et al., 2003a).

1.1.9 Korneales kollagenes UV-Crosslinking

Kollagenes *Crosslinking* ist ein seit langem bekanntes Verfahren im so genannten *tissue engineering*: Innerhalb und zwischen Molekülketten kollagenen Materials werden neue chemische Bindungen geschaffen, wodurch die Gewebsarchitektur biochemisch wie auch biomechanisch verändert werden kann. Dieses Prinzip wird beispielsweise zum Gerben von Leder angewandt, aber auch die moderne Medizintechnik macht sich das Verfahren zur Stabilisierung von Membranen oder Implantaten zunutze (Wollensak et al., 2003a; Chan et al., 2005; Cannon et al., 1978).

Die Technik des kornealen kollagenen *UV-Crosslinking*s wurde maßgeblich an der Dresdener Universität von Spoerl und Seiler entwickelt und führt zu einer Erhöhung der Hornhautrigidität (Spoerl et al., 1997; Kohlhaas, 2008).

Bei dieser Behandlung induzieren Riboflavin und UVA-Strahlung eine photochemische Reaktion, in deren Folge Sauerstoffradikale gebildet werden (Kohlhaas, 2008). Diese kurzlebigen Radikale induzieren wiederum neue kollagene Quervernetzungsverbindungen (Koller et al., 2007). Das Riboflavin dient zum einen als Photosensibilisator bei der Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies, zum anderen absorbiert es die UV-Strahlung im Stroma. Dies ist wichtig, da Strahlung nur an dem Ort eine Wirkung erzeugt, an dem sie auch absorbiert wird. Infolgedessen wird erreicht, dass 95 % der UV-Strahlung in der Hornhaut absorbiert werden und Linse sowie Retina nicht durch die Strahlung beschädigt werden (Kohlhaas, 2008). Für das korneale *Crosslinking* hat sich UVA-Strahlung im Wellenlängenbereich von 370 nm etabliert, da ein Absorptionsmaximum von Riboflavin in diesem Bereich liegt (Koller et al., 2007).

Die etwa einstündige Prozedur wird in der Regel ambulant in Tropfanästhesie durchgeführt und gilt als sicheres operatives Verfahren mit geringer Komplikationsrate (Kohlhaas, 2008). Voraussetzung für eine kollagene Quervernetzung ist eine Hornhautdicke von mindestens 400 µm (Koller et al., 2007). Zu Beginn der Behandlung wird zunächst das Hornhautepithel mechanisch entfernt. Dieses dient physiologischerweise als UV-Schutz und würde bei Belassen einen Großteil der applizierten UV-Strahlung, welche ins Stroma gelangen soll, absorbieren. Auch konventionelles Riboflavin könnte die epitheliale Barriere ins Stroma nicht überwinden. Vor der UV-Bestrahlung wird das Hornhautstroma zunächst für 30 Minuten mit 0,1 %iger Riboflavinlösung aufgesättigt (Kohlhaas, 2008; Koller et al., 2007). Anschließend beginnt die 30-minütige UV-Bestrahlung mit einer Leistungsdichte von 3 mW/cm² am liegenden Patienten nach zuvor eingesetzter Lidsperre: Parallel wird im Abstand von 5 Minuten weiter Riboflavinlösung getropft: Einerseits um ein Austrocknen der Hornhaut zu vermeiden, andererseits um die notwendige Absorption im Stroma aufrecht zu erhalten. Die Hornhaut wird anschließend für mehrere Tage mit Antibiotikasalbe zur Infektionsprophylaxe und einer Verbandslinse bis zum Epithelschluss versorgt, der in der Regel bereits am 2. postoperativen Tag erreicht wird (Koller et al., 2007). Nachfolgende Abbildung zeigt einen Patienten während der Bestrahlung mit UV-Licht.



Abb. 1: Korneales *UV-Crosslinking*: Nach erfolgter Abrasio und Aufsättigung der Hornhaut mit Riboflavin wird das Stroma mit ultraviolettem Licht bestrahlt (Quelle: Praxis Zeitz Franko Zeitz).

Erste klinische Ergebnisse über die Wirksamkeit des kollagenen *UV-Crosslinking*s wurden 2003 veröffentlicht: In einer 23-monatigen Beobachtungsstudie an 22 Patienten führte das *UV-Crosslinking* in allen Fällen zu einem Sistieren der zuvor beschriebenen Progression, in 60% der Fälle zu einer Reduktion der maximalen Hornhautbrechkraft um mehr als 1 Dioptrie. Sogar Visusverbesserungen konnten durch das Verfahren erreicht werden. Weder Hornhauttransparenz noch die Endothelzellzahl wurden dabei kompromittiert (Wollensak et al., 2003a).

Analysen von Wollensak et al. zeigten, dass Keratozyten durch UV-Quervernetzung irreversibel geschädigt werden können (Wollensak et al., 2004). Es wird angenommen, dass beim *UV-Crosslinking* innerhalb der äußeren stromalen 300 µm Keratozyten in die Apoptose gehen. Hervorgerufen wird dies durch zytotoxische Eigenschaften der gebildeten Sauerstoffradikale (Koller et al., 2007). Mittels konfokaler Mikroskopie konnte allerdings gezeigt werden, dass es in den äußeren Hornhautarealen innerhalb von 6 Monaten zu einer Wiederbesiedelung durch eingewanderte Keratozyten kommt (Mazzotta et al., 2007). Es wird vermutet, dass im Rahmen dieses Repopulationsmechanismus eine Abnahme der Hornhautverkrümmung um bis zu 2-3 Dioptrien durch Kontraktionskräfte der Keratozyten bewirkt werden kann (Kohlhaas, 2008).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die Etablierung des kornealen *UV-Crosslinkings* eine komplikationsarme und zugleich effektive Keratokonusbehandlung zur Verfügung steht, welche die Progredienz der Krankheit aufzuhalten vermag und deren Effektivität inzwischen durch zahlreiche klinische Studien belegt wurde.

1.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Das biomechanische Verhalten keratokonischer Hornhäute wurde *in vivo* bisher wenig erforscht. Dies liegt mitunter an einer geringen Anzahl geeigneter Gerätschaften, die biomechanische Parameter der Hornhaut erfassen und interpretieren können. Die genaue Kenntnis über korneale Biomechanik ist insbesondere bei der Früherkennung von Hornhauterkrankungen von großer Bedeutung (Valbon et al., 2013). Neben dem *Ocular Response Analyzer* der Firma Reichert steht mit dem Corvis ST nun eine weitere Apparatur zur Verfügung, die das Potenzial besitzt, strukturelle korneale Veränderungen *in vivo* zu messen. Ziel der Arbeit ist die Auseinandersetzung mit folgenden Fragestellungen:

• Unterscheiden sich die Messergebnisse des Corvis ST zwischen unbehandelten und behandelten keratokonischen Hornhäuten untereinander und im Verhältnis zu gesunden Hornhäuten?

- Kann der das Hornhautstroma stabilisierende Effekt durch *UV-Crosslinking* mit Hilfe von Analysen durch das Corvis ST abgebildet werden?
- Welche Messparameter besitzen eine besonders hohe Aussagekraft in Bezug auf das biomechanische Verhalten keratokonischer Hornhäute?
- Können die Messergebnisse Einfluss auf das Therapieregime des Keratokonus nehmen?

2 Material und Methoden

2.1 Verfahrensweise der verwendeten Messgeräte

2.1.1 Corvis ST

Die Bezeichnung Corvis ST steht für *Corneal Visualization Scheimpflug Technology* und wurde von der Firma Oculus Optikgeräte GmbH aus Wetzlar, Deutschland, entwickelt.

Bei dem Gerät handelt es sich um ein Non-Kontakt-Tonometer mit integrierter Scheimpflug-Kamera, welches nach einem abgegebenen Luftimpuls auf die Hornhaut ihre dynamische Reaktion mit 4330 Bildern pro Sekunde tomographisch erfasst (Frings et al., 2015; Brettl et al., 2018). Durch diese innovative Technologie ist es möglich, Informationen über das biomechanische Verhalten wie die Viskoelastizität der Hornhaut zu gewinnen und diese beispielsweise im Keratokonusmanagement zu berücksichtigen (Valbon et al., 2013; Brettl et al., 2018).



Abb. 2: Corvis Scheimpflug Tonometer: Schemazeichnung mit Abmessungen in Millimeter (mm) (Quelle: Firma Oculus Optikgeräte GmbH)

Nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die technischen Eigenschaften des Geräts:

1 bis 60 mmHg		
11 mm		
Rote LED		
4330 Bilder/Sekunde		
8,5 mm horizontal		
200 - 1200 μm		
576 pro Bild		
640 x 480 Pixel		
Blaue LED (455 nm, UV-frei)		
Extern, 110/220 VAC		
50/60 Hz		
49,5 VA		
265 x 538 x 520 mm		
12 kg		

Tabelle 2: Technische Daten Corvis ST: Die verwendeten Abkürzungen sind im Folgenden chronologisch sortiert: Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), Millimeter (mm), Licht-emittierende Diode (LED), Mikrometer (μm), *volts alterning current* (VAC), Hertz (Hz), Voltampere (VA), Breite (B), Tiefe (T), Höhe (H), Kilogramm (kg) (Quelle: Firma Oculus Optikgeräte GmbH).

Das Messverfahren der Kamera basiert auf der Scheimpflug-Regel, die von dem österreichischen Marineoffizier Theodor Scheimpflug zu Beginn des 20. Jahrhunderts aufgestellt wurde und in der Optik von großer Bedeutung ist (Mayer, 1994). Sie besagt, dass sich bei einer optischen Abbildung die Bild-, Objektiv- und Schärfeebene entweder in einer gemeinsamen Ebene schneiden oder diese parallel zueinander liegen (Auffarth et al., 2008). Geneigte Objekte werden in der Fotografie nur bedingt scharf gestellt, nämlich lediglich jener Bereich, der in der Fokusebene liegt. Die restlichen Areale erscheinen verzerrt oder unscharf. Durch die Kippung der Darstellungsebene gegenüber der Bildebene gelang es Theodor Scheimpflug, dass Bild-, Objekt- und Hauptebene einen gemeinsamen Schnittpunkt haben, wodurch die Darstellung einer verzerrungsfreien Fotografie sowie die scharfe Abbildung eines geneigten Objekts möglich wurde (Herrmann et al., 2008). Wie auch bei der Pentacam findet dieses Prinzip im Corvis ST Verwendung.

Die Kombination aus Non-Kontakt-Tonometer und Hochgeschwindigkeits-Kamera erlaubt mit Hilfe des Corvis ST die Darstellung einer dynamischen Schnittbildanalyse der Hornhaut während der durch den Luftimpuls induzierten Deformation. Das Gerät generiert während der Aufnahme die Darstellung eines 8,0 mm breiten horizontalen Ausschnittes der Hornhaut sowie ein korneales Deformationsprofil, aus dem zahlreiche biomechanische Paramater abgeleitet werden (Correia et al., 2013). Die Abkürzungen, Definitionen und Einheiten dieser Parameter sind in nachfolgender Tabelle 3 sowie in den Abbildungen 3 – 5 beschrieben. Darüber hinaus werden Pachymetrie (Pachy) in Mikrometer (µm) und Augeninnendruck (IOP) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) ermittelt.

Abkürzung	Definition	Einheit
A1L	Länge der abgeflachten Hornhaut an der ersten Applanation	Millimeter [mm]
A1V	Geschwindigkeit während der ersten Applana- tion	Meter/ Sekunde [m/s]
A1T	beim Erreichen der ersten Applanation erfasste Zeit	Millise- kunden [ms]
A2L	Länge der abgeflachten Hornhaut an der zweiten Applanation	Millimeter [mm]
A2V	Geschwindigkeit während der zweiten Applana- tion	Meter/ Sekunde [m/s]
A2T	beim Erreichen der zweiten Applanation erfasste Zeit	Millise- kunden [ms]
DA	Deformationsamplitude: Verschiebung der Hornhautoberfläche in der Ver- tikalebene vom Ausgangszustand bis zum Errei- chen der maximalen Konkavität	Millimeter [mm]
RoC	<i>Radius of Curvature</i> : Krümmungsradius während der maximalen Hornhautdeformation	Millimeter [mm]
PD	Peak Distance: Distanz zwischen den beiden höchsten Punkten der Hornhautoberfläche während der maximalen Hornhautdeformation	Millimeter [mm]
нст	<i>Highest Concavity Time</i> : beim Erreichen der höchsten Konkavität erfasste Zeit	Millise- kunden [ms]

Tabelle 3: Abkürzungen, Definitionen und Einheiten der mittels Corvis ST erfassten biomechanischen Parameter.



Abb. 3: Parameter während der ersten Applanation A1: Länge (A1L) in Millimeter, Geschwindigkeit (A1V) in Meter/Sekunde und Zeit (A1T) in Millisekunden (Quelle: Firma Oculus Optikgeräte GmbH)



Abb. 4: Parameter während der höchsten Konkavität: Deformationsamplitude (DA) in Millimeter, *Peak distance* (PD) in Millimeter, *Radius of Curvature* (RoC) in Millimeter, *Highest Concavity Time* (HCT) in Millisekunden (Quelle: Firma Oculus Optikgeräte GmbH)



Abb. 5: Parameter während der zweiten Applanation A2: Länge (A2L) in Millimeter, Geschwindigkeit (A2V) in Meter/Sekunde und Zeit (A2T) in Millisekunden (Quelle: Firma Oculus Optikgeräte GmbH)

Des Weiteren wurden bei der Analyse die Differenz der beiden messungsinhärenten Applanationslängen A1L-A2L (Diff. A1L-A2L) in Millimeter ermittelt. Dieser Differenzparameter wird nicht in der Softwareausgabe des Herstellers berücksichtigt. Er wurde generiert um zu prüfen, ob die Differenzermittlung der beiden Applanationslängenparameter einen zusätzlichen Nutzen im Keratokonusmanagement haben kann. Für die Untersuchung am Corvis ST werden die Patienten zunächst so positioniert, dass das Kinn in der dafür vorgesehenen Auflage eingestützt und die Stirn gegen eine Halterung gedrückt wird. Anschließend wird das Gerät vom Untersucher in der Mitte der Hornhaut positioniert. Dabei weist das Corvis ST auf seinem Display durch mehrere Pfeile dem Untersucher die korrekte Lage des Geräts zum Patienten an. Sobald das Gerät richtig ausgerichtet ist wird aus 11 mm Entfernung automatisch ein Luftstoß mit 60 mmHg auf die Hornhaut abgegeben (Ali et al., 2014). Nachfolgende Abbildung zeigt den Messvorgang.



Abb. 6: Messvorgang Corvis ST: Der Messvorgang wird automatisch nach korrekter manueller Ausrichtung des Gerätes ausgeführt (Quelle: Brettl).

Die von der Scheimpflugkamera aufgenommene Videosequenz gibt anschließend in Zeitlupe die Bewegung der Hornhaut während der Deformation wieder. Dargestellt werden: Die erste Applanation bzw. das Flattern der Hornhaut nach innen, die maximale Krümmung der Hornhaut während der Deformation und die zweite Applanation nach außen, nach dieser die Hornhaut ihre ursprüngliche Form wieder einnimmt (Ali et al., 2014). Der Augeninnendruck wird dabei wie bei konventionellen Non-Kontakt-Tonometern während der ersten Applanation ermittelt (Ali et al., 2014). Nachfolgende Abbildung zeigt eine Softwareausgabe der mit dem Corvis ST ermittelten Messergebnisse.



Abb. 7: Darstellung der Messergebnisse mittels Corvis ST-Software: Graphisch werden die Deformationsamplitude, beide Applanationslängen sowie die Geschwindigkeit während der Deformationen auf die Zeit aufgetragen, eine Videosequenz des kornealen Deformationsverhaltens während des Messvorgangs kann im unteren Bereich abgespielt werden (Quelle: Oculus Optikgeräte GmbH).

2.1.2 Pentacam

Mit der Pentacam wird mit Hilfe einer automatisch rotierenden Scheimpflugkamera der vordere Augenabschnitt vermessen, ohne dabei direkten Kontakt zur Hornhaut aufzubauen (Auffarth et al., 2008). Auch dieses Gerät wurde von der Firma Oculus Optikgeräte GmbH entwickelt. Das Messverfahren beruht ebenfalls auf der in 2.1.1. erläuterten Scheimpflug-Regel. Dabei werden Daten über die Höhe der Hornhautvorder- und Rückfläche sowie die Pachymetrie ermittelt, was die Darstellung einer ortsaufgelösten Hornhautdickenkarte ermöglicht (Bühren et al., 2011; Belin et al., 2009). Damit wird ein Überblick über die gesamte Hornhautoberflächenstruktur gewährleistet und korneale Aberrationen können detektiert werden (Belin et al., 2009).

Bei der Untersuchung mit der Pentacam wird der Patient zunächst in Position gebracht, indem er Kinn und Stirn in die dafür vorgesehenen Halterungen einstützt. Der Proband fixiert nun einen blau leuchtenden Strahl. Dem Untersucher wird anschließend auf dem Bildschirm des an die Pentacam angeschlossenen Computers das zu vermessende Auge dargestellt, zudem weisen auf dem Display rote Pfeile den Weg für eine korrekte manuelle Positionierung des Geräts. Wurde die Pentacam mittels Handsteuerhebel korrekt justiert, erfolgt im Weiteren die automatische Vermessung des vorderen Augenabschnittes. Die Scheimpflug-Kamera der Pentacam rotiert nun einmal 360° um die zentrale optische Achse der Hornhaut und generiert ein dreidimensionales Abbild des vorderen Augenabschnitts. Die durch das Messverfahren darstellbaren Strukturen sind: Krümmung von Hornhautvorder- und Rückfläche sowie Vorderkammer mit Kammerwinkel und Linse. Des Weiteren wird die Hornhautdicke ermittelt.

2.2 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Daten von insgesamt 70 Probanden ausgewertet. Bei den untersuchten Personen handelt es sich ausschließlich um Patienten der Augenarztpraxis Dres. Zeitz Franko Zeitz in Düsseldorf. Das Patientenkollektiv verteilt sich auf 3 Gruppen:

- Gruppe 1 (CXL)
- Gruppe 2 (KK)
- Gruppe 3 (KO)

Gruppe 1 und 2 beinhalten die an Keratokonus erkrankten Patienten. Die in Gruppe 1 (CXL) eingeteilten Patienten waren vor der Corvis-Messung mit *UV-Crosslinking* behandelt worden, Gruppe 2 (KK) repräsentiert die unbehandelte Keratokonusgruppe. Die 3. Gruppe stellt die gesunde Kontrollgruppe (KO) dar. Detaillierte Angaben über Alters-, Geschlechts- und Messverteilungen sind in nachfolgender Tabelle sowie in Abbildung 8 dargestellt:

	CXL	KK	КО
Anzahl Probanden	18	23	29
Anzahl gemessene Augen	28	39	50
Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Aufnahme in Jahren Mittel- wert/Median	30/30	32/31	31/31
Geschlechtsverteilung Anzahl Pro- banden männlich/weiblich	16/2	21/2	14/15
Geschlechtsverteilung Anzahl ge- messene Augen männlich/weiblich	24/4	36/3	24/26

Tabelle 4: Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Probanden in den Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO).



Abb. 8: Altersverteilung: Dargestellt wird die Altersverteilung der Probanden in den 3 untersuchten Gruppen Kontrolle (KO), UV-Crosslinking (CXL) und Keratokonus (KK).

In die Gruppe CXL wurden ausschließlich Patienten inkludiert, bei denen klinisch sowie mittels Pentacam ein Keratokonus diagnostiziert wurde. Grundlage für die Diagnostik bildete dabei das *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Screening* (Abk.: BAD-Farbdarstellung). Neben Anwendung der BAD-Farbdarstellung wurden bei der Inklusion folgende Pentacamdaten evaluiert: Pachymetrie, K1, K2 und Kmax. Des Weiteren haben sich alle Personen aus der Gruppe CXL einem *UV-Cross-linking* unterzogen. Dabei divergieren die Termine zwischen operativem Eingriff

und Datenerfassung mittels Corvis ST um mindestens 10 Monate, um unzuverlässige Messergebnisse aufgrund einer noch nicht vollständig abgeheilten Hornhaut zu vermeiden.

Gruppe KK besteht aus Probanden mit diagnostiziertem Keratokonus, die sich keinem *UV-Crosslinking* unterzogen haben. Für sie gelten die gleichen Diagnosekriterien mittels Pentacam wie bei Gruppe CXL.

Die dritte Gruppe stellt die gesunde Kontrollgruppe dar. Probanden der Kontrollgruppe sind weder an Keratokonus noch an anderen Hornhautpathologien erkrankt. Dies wurde vorab mittels Anamnese, Visusbestimmung, Pentacam-Messung sowie einer ausführlichen Untersuchung an der Spaltlampe klinisch ausgeschlossen. Patienten mit Hornhautdystrophien, Hornhautnarben und Keratitiden wurden in der Auswertung demnach nicht erfasst. Patienten, die sich bereits einem refraktivchirurgischen Eingriff, Linsen- oder Hornhaut-Operationen unterzogen haben wurden nicht miteinbezogen. Der bestkorrigierte Visus lag in der Kontrollgruppe bei 0,8 oder höher. Die refraktiven Abweichungen lagen nicht über -7,5 dpt bzw. über +1 dpt und ein eventuell vorhandener Astigmatismus lag nicht höher als -2 dpt.

In der Regel wurden beide Augen eines Patienten vermessen und ausgewertet. Ausnahmen bildeten Personen, bei denen nur die Messwerte von einem Auge die klinischen Rahmenbedingungen erfüllten. Messwerte von Patienten mit Keratokonus, bei denen lediglich 1 Auge mittels *UV-Crosslinking* behandelt wurde, wurden für das behandelte Auge in der Gruppe CXL, für das unbehandelte Auge in der Gruppe KK berücksichtigt.

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die mit Hilfe der Pentacam ermittelten Parameter mit Mittelwerten und Standardabweichungen, die für die Evaluation des Patientenkollektivs in den drei Gruppen erfasst wurden.

23

Pentacam-	CXL	KK	КО
Parameter	$\textbf{Mittelwert} \pm \textbf{SD}$	$\textbf{Mittelwert} \pm \textbf{SD}$	$\textbf{Mittelwert} \pm \textbf{SD}$
BAD	10,08 ± 5,12	8,20 ± 3,81	0,55 ± 0,48
K1 (dpt)	45,98 ± 3,87	45,32 ± 3,58	43,11 ± 1,40
K2 (dpt)	48,45 ± 4,46	47,61 ± 3,98	44,10 ± 1,30
Kmax (dpt)	55,00 ± 7,48	54,09 ± 6,95	44,52 ± 1,37
Zentrale Hornhaut- dicke (µm)	436 ± 45	479 ± 32	557 ± 29

Tabelle 5: Pentacam-Parameter: Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der mittels Pentacam erfassten Parameter: Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Screening (BAD), K1, K2, Kmax in Dioptrien (dpt) sowie die zentrale Hornhautdicke in Mikrometer (µm) in den Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO).

2.3 Statistische Auswertung

Nachfolgende Corvis-Parameter wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt:

- Applanationsparameter: Länge A1L, A2L (in mm), Geschwindigkeit A1V, A2V (in m/s) sowie Zeit A1T, A2T (in ms) während den beiden messungsinhärenten Applanationen
- Differenz der Applanationslängen 1 und 2 (Diff. A1L-A2L, in mm)
- Deformationsamplitude DA (in mm)
- Krümmungsradius (*Radius of curvature*, RoC) am Deformationsendpunkt (in mm)
- Zeit bis zum Erreichen der maximalen Deformation (*highest concavity time*, HCT) (in ms)
- Pachymetrie (Pachy) (in µm)
- Augeninnendruck (*Intraocular pressure*, IOP) (in mmHg)

Die statistische Analyse wurde mit R (*R Core Team, R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich), Version 3.2.1, durchgeführt. Einverständniserklärungen zur Datenverarbeitung der untersuchten Patienten liegen entsprechend den Vorgaben der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studiennummer 4628).

Die statistische Auswertung erfolgte durch Anwendung einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Sie prüft, inwiefern sich die Mittelwerte einer abhängigen Variable zwischen mehreren Gruppen unterscheiden. Als Post-hoc-Test wurde der Tukey *honest significance difference* (HSD) Test verwendet. Werte mit p < 0,05 wurden als signifikant festgelegt.

Zur Ermittlung eines linearen Zusammenhanges zwischen zwei Variablen wurde der Korrelationskoeffizient *r* nach Pearson angewendet. Korrelationskoeffizienten können Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei Werte nahe +1 eine positive, Werte nahe -1 eine negative und Werte um 0 keine Korrelation zwischen den beiden untersuchten Variablen implizieren (Wang et al., 2015).

Die graphische Ergebnisdarstellung erfolgt anhand von *Boxplots* sowie durch Angabe der 95% Konfidenzintervalle. *Boxplots* beschreiben numerische Daten mit Hilfe folgender fünf Messwerte: Minimalwert, 25. Perzentile, Median (50. Perzentile), 75. Perzentile und Maximalwert. Die Box selbst wird begrenzt durch die 25. und 75. Perzentile. In diesem Intervall liegt der Median, also der Wert, der genau in der Mitte der Beobachtungswerte liegt, wenn diese der Größe nach geordnet sind. Von der Box abgehende Linien, sogenannte *whiskers*, begrenzen die Lage der beiden Extremwerte (Minimal- und Maximalwert) (Hazra et al., 2016). Mit Hilfe eines *Boxplots* kann die Verteilung der mittels Corvis ST erhobenen Messdaten dargestellt werden. Nachfolgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines vertikalen *Boxplots*:



Abb. 9: Boxplot: Schematische Darstellung eines vertikalen *Boxplots* mit Benennung seiner Bestandteile (Quelle: Brettl)

Das 95% Konfidenzintervall beschreibt die Spanne der Messwerte, welche bei endloser Messwiederholung die wahre Lage des Parameters zu 95% miteinschließt. Beinhaltet das 95% Konfidenzintervall die Null nicht, dann ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte in vorliegender Arbeit zum Niveau von 5% signifikant.

Untersucht und begleitet wurde die statistische Analyse von Herrn Dr. Wolfgang Kaisers aus der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der analysierten Corvis-Parameter:

Parameter	CXL Mittelwert ± SD	KK Mittelwert ± SD	KO Mittelwert ± SD	E
A1L	1,62 ± 0,27	1,64 ± 0,24	1,74 ± 0,12	[mm]
A2L	1,27 ± 0,40	1,63 ± 0,47	1,76 ± 0,24	[mm]
Diff. A1L-A2L	0,36 ± 0,40	0,01 ± 0,49	-0,03 ± 0,27	[mm]
A1V	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,02	[m/s]
A2V	-0,49 ± 0,09	-0,40 ± 0,08	-0,36 ± 0,06	[m/s]
A1T	6,91± 0,29	6,95 ± 0,21	$7,39 \pm 0,23$	[ms]
A2T	21,94 ± 0,43	21,98 ± 0,35	21,65 ± 0,31	[ms]
DA	1,19 ± 0,11	1,13 ± 0,08	$1,03 \pm 0,08$	[mm]
RoC	5,68 ± 1,12	6,41 ± 1,08	$7,73 \pm 0,89$	[mm]
HCT	16,92 ± 0,43	16,91 ± 0,43	17,00 ± 0,38	[ms]
Pachy	451 ± 43	497 ± 33	554 ± 28	[µm]
IOP	10,41 ± 3,01	10,86 ± 2,83	15,86 ± 2,32	[mmHg]

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aller analysierten Paramater in den Gruppen UV-Crosslinking (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) mit Angabe der Maßeinheiten (E): Applanationslänge 1 (A1L), Applanationslänge 2 (A2L), Differenz zwischen Applanationslänge 1 und 2 (Diff. A1L - A2L) jeweils in Millimeter (mm), Geschwindigkeit während der ersten (A1V) und zweiten (A2V) Applanation in Meter pro Sekunde (m/s), Zeit während der ersten (A1T) und zweiten (A2T) Applanation jeweils in Millisekunden (ms), Deformationsamplitude (DA) in Millimeter (mm), Radius am Deformationsendpunkt (*Radius of curvature*, RoC) in Millimeter (mm), Highest concavity time (HCT) in Millisekunden (ms), Pachymetrie (Pachy) in Mikrometer (µm), Augeninnendruck (*Intraocular pressure*, IOP) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg).

3.2 Applanationslängen

Mittels ANOVA wurde überprüft, ob sich die Applanationslängen in den 3 Gruppen voneinander signifikant unterscheiden. Die Applanationslänge 2 ist bei behandelten Keratokonuspatienten signifikant niedriger als in der unbehandelten Gruppe sowie signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die erste
Applanationslänge zeigt keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über das Signifikanzniveau im jeweiligen Gruppenvergleich sowie über die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Applanationslängen.

Parameter	Signifikanzniveau p CXL vs. KK	Signifikanzniveau p CXL vs. KO	Signifikanzniveau p KK vs. KO	
A1L	0,912	0,052	0,089	
A2L	< 0,001	< 0,001	0,239	
Parameter	CXL Mittelwert ± SD	KK Mittelwert ± SD	KO Mittelwert ± SD	
A1L	1,62 \pm 0,27 [mm]	1,65 \pm 0,24 [mm]	$1,74 \pm 0,12 \text{ [mm]}$	
A2L	1,27 ± 0,40 [mm]	1,63 ± 0,47 [mm]	1,76 ± 0,24 [mm]	

Tabelle 7: Signifikanztest Applanationslängen: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Applanationslängen 1 (A1L) und 2 (A2L) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), CXL vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Applanationslängen in Millimeter (mm) angegeben.

Die folgenden 2 Abbildungen zeigen die *Boxplots* sowie das jeweilige 95% Konfidenzintervall der beiden messungsinhärenten Applanationslängen:



Abb. 10: Boxplots und Konfidenzintervalle Applanationslänge 1 (A1L): Linker Graph zeigt anhand von Boxplots die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen UV-Crosslinking (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Applanationslänge 1 in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Die in Gruppe KO dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millimeter angegeben.



A2L

Abb. 11: Boxplots und Konfidenzintervalle Applanationslänge 2 (A2L): Linker Graph zeigt anhand von Boxplots die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen UV-Crosslinking (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Applanationslänge 2 in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Die in Gruppe CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millimeter angegeben.

Abb. 11 rechts zeigt, dass bei dem Parameter Applanationslänge 2 die Differenz der Mittelwerte im Gruppenvergleich CXL versus KO am größten ist. Die mittlere

A1L

Differenz beträgt dort -0,497 mm (95% KI = [-0,704; -0,290 mm]). Die mittlere Differenz der Messwerte liegt im Gruppenvergleich CXL versus KK bei -0,369 mm (95% KI = [-0,586; -0,152 mm]), im Vergleich KK versus KO bei -0,128 mm (95% KI = [-0,316; +0,059 mm]).

3.3 Differenz der Applanationslängen

Die Differenz der beiden Applanationslängen A1L und A2L unterscheidet sich signifikant im Vergleich der Gruppe CXL zu KK sowie im Vergleich der Gruppe CXL zu KO. Die Messwerte unbehandelter keratokonischer Augen zeigen im Verhältnis zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied, was aus Tabelle 8 hervorgeht:

Parameter	Signifikanzniveau p CXL vs. KK	Signifikanzniveau p CXL vs. KO	Signifikanzniveau p KK vs. KO 0,6983	
Diff. A1L – A2L	0,0022	0,0001		
Devementer	CXL	КК	ко	
Parameter	Mittelwert \pm SD	$\textbf{Mittelwert} \pm \textbf{SD}$	Mittelwert ± SD	

Tabelle 8: Signifikanztest Differenz der Applanationslängen: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied in der Differenz der Applanationslängen A1L-A2L im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Applanationslängendifferenzen in Millimeter (mm) angegeben.

Nachfolgende *Boxplots* beschreiben die Verteilung der Messwerte der Applanationslängendifferenz innerhalb der drei untersuchten Gruppen:



Abb. 12: Boxplots Differenz der Applanationslängen (Diff. A1L – A2L): Dargestellt wird die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen Kontrolle (KO), Keratokonus (KK) und *UV-Crosslinking* (CXL) auf der x-Achse sowie die Differenz der Applanationslängen in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Über den jeweiligen Boxplots sind die Mittelwerte und Standardabweichungen angezeigt. Die Klammern zeigen einen jeweils signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich an.

Dabei wird deutlich, dass die Differenz der messungsinhärenten Applanationslängen in der Gruppe CXL am größten ist.

3.4 Applanationsgeschwindigkeiten

Aus nachfolgender Tabelle wird ersichtlich, dass die Geschwindigkeit während der zweiten Applanation in beiden Keratokonusgruppen signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe sowie in Gruppe CXL signifikant höher ist als in Gruppe KK. Ein signifikanter Unterschied in der Geschwindigkeit während der ersten Applanation liegt im Vergleich der Gruppen CXL zu KO vor: A1V liegt dabei im Mittel in der Gruppe CXL um 0,02 m/s höher als in der Kontrollgruppe.

Parameter	Signifikanzniveau p	Signifikanzniveau p	Signifikanzniveau p	
	CXL vs. KK	CXL vs. KO	KK vs. KO	
A1V	0,335	0,002	0,066	
A2V	< 0,001	< 0,001	0,029	
Parameter	CXL Mittelwert ± SD	$\begin{array}{c} \textbf{KK} \\ \textbf{Mittelwert} \pm \textbf{SD} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{KO} \\ \text{Mittelwert} \pm \text{SD} \end{array}$	
A1V	$0,17 \pm 0,02 \text{ [m/s]}$	$0,16 \pm 0,02 \text{ [m/s]}$	$0,15 \pm 0,02 \text{ [m/s]}$	
A2V	-0,49 ± 0,09 [m/s]	-0,40 ± 0,08 [m/s]	-0,36 ± 0,06 [m/s]	

Tabelle 9: Signifikanztest Applanationsgeschwindigkeiten: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Applanationsgeschwindigkeiten 1 (A1V) und 2 (A2V) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Applanationsgeschwindigkeiten in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben.

Die Verteilungen der Messwerte der Applanationsgeschwindigkeiten sind in den folgenden beiden *Boxplots* dargestellt, die rechten Graphen zeigen die jeweils dazugehörigen Konfidenzintervalle.



Abb. 13: Boxplots und Konfidenzintervalle Applanationsgeschwindigkeit 1 (A1V): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Applanationsgeschwindigkeit 1 in Meter pro Sekunde (m/s) auf der y-Achse. Der in Gruppe KO dargestellte Punkt stellt einen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Meter pro Sekunde angegeben.

Abb. 13 rechts zeigt, dass bei dem Parameter Applanationsgeschwindigkeit 1 die Differenz der Mittelwerte im Gruppenvergleich CXL versus KO am größten ist. Die mittlere Differenz beträgt dort 0,016 m/s (95% KI = [+0,005; +0,026 m/s]). Die mittlere Differenz der Messwerte liegt im Gruppenvergleich CXL versus KK bei 0,007 m/s (95% KI = [-0,004; +0,018 m/s]), im Vergleich KK versus KO bei 0,009 m/s (95% KI = [0,000; +0,019 m/s]).



A2V

Abb. 14: Boxplots und Konfidenzintervalle Applanationsgeschwindigkeit 2 (A2V): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Applanationsgeschwindigkeit 2 in minus Meter pro Sekunde (m/s) auf der y-Achse. Die in den Gruppen KK und CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Meter pro Sekunde angegeben.

Aus Abb. 14 rechts wird deutlich, dass bei dem Parameter Applanationsgeschwindigkeit 2 die Differenz der Mittelwerte im Gruppenvergleich CXL versus KO am größten ist. Die mittlere Differenz beträgt dort -0,128 m/s (95% KI = [-0,169; -0,087 m/s]). Die mittlere Differenz der Messwerte liegt im Gruppenvergleich CXL versus KK bei -0,088 m/s (95% KI = [-0,130; -0,045 m/s]), im Vergleich KK versus KO bei -0,040 m/s (95% KI = [-0,077; -0,003 m/s]).

3.5 Applanationszeiten

Bei den Applanationszeiten liegen sowohl während der ersten wie auch während der zweiten Applanation signifikante Unterschiede im Vergleich der Gruppen CXL zu KO sowie im Vergleich der Gruppen KK zu KO vor. Der Vergleich der beiden an Keratokonus erkrankten Gruppen CXL zu KK weist bei beiden Applanationszeiten keinen signifikanten Unterschied auf, was aus nachfolgender Tabelle ersichtlich wird.

Parameter	Signifikanzniveau p CXL vs. KK	Signifikanzniveau p CXL vs. KO	Signifikanzniveau p KK vs. KO	
A1T	0,709	< 0,001	< 0,001	
A2T	0,897	0,002	< 0,001	
Parameter	CXL Mittelwert ± SD	KK Mittelwert ± SD	$\begin{array}{c} \text{KO} \\ \text{Mittelwert} \pm \text{SD} \end{array}$	
A 1 T				
AII	6,91 ± 0,29 [ms]	6,95 ± 0,21 [ms]	7,39 ± 0,23 [ms]	

Tabelle 10: Signifikanztest Applanationszeiten: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Applanationszeiten A1T und A2T im Vergleich der Gruppen UV-Crosslinking (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), CXL vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwert und Standardabweichung (SD) der beiden Applanationszeiten in Millisekunden (ms) angegeben.

Die Verteilungen der Messwerte der Applanationszeiten 1 und 2 (A1T, A2T) innerhalb der drei untersuchten Gruppen sind in den folgenden beiden Abbildungen jeweils links dargestellt, die rechten Graphen zeigen die dazugehörigen Konfidenzintervalle:

A1T





Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millisekunden angegeben.

Abbildung 15 rechts zeigt, dass das Konfidenzintervall im Gruppenvergleich KK versus KO am niedrigsten ist (95% KI = [-0,562; -0,319 ms]). Die Differenz der Mittelwerte ist im Gruppenvergleich CXL versus KO am größten (95% KI = [-0,622; -0,353 ms]), während das Konfidenzintervall im Gruppenvergleich CXL versus KK die Null miteinschließt (95% KI = [-0,188; +0,709 ms]).



A2T

Abb. 16: Boxplots und Konfidenzintervalle Applanationszeit 2 (A2T): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Applanationszeit 2 in Millisekunden (ms) auf der y-Achse. Die in den Gruppen KK und CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millisekunden angegeben.

Abbildung 16 rechts zeigt, dass das 95% Konfidenzintervall im Gruppenvergleich KK versus KO am niedrigsten ist (95% KI = [+0,149; +0,509 ms]). Das 95% Konfidenzintervall im Gruppenvergleich CXL versus KO erstreckt sich von +0,092 – 0,489 ms, während das 95% Konfidenzintervall im Gruppenvergleich CXL versus KK die Null miteinschließt (95% KI = [-0,248; +0,170 ms]).

3.6 Deformationsamplitude

Die Unterschiede der Deformationsamplitude sind im Vergleich der drei Gruppen zueinander jeweils signifikant. Tabelle 11 beinhaltet die dazugehörigen p-Werte mit Mittelwerten und Standardabweichungen:

Parameter	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	
	p	p	p	
	CXL vs. KK	CXL vs. KO	KK vs. KO	
DA	0,021	< 0,001	< 0,001	
Parameter	CXL	KK	KO	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
DA	1,19 ± 0,11 [mm]	$1,13 \pm 0,09 \text{ [mm]}$	1,03 ± 0,08 [mm]	

Tabelle 11: Signifikanztest Deformationsamplitude: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Deformationsamplitude (DA) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), CXL vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Deformationsamplitude in Millimeter (mm) angegeben.

Die Verteilung der Messwerte der Deformationsamplitude innerhalb der drei untersuchten Gruppen sind in den nachfolgenden *Boxplots* dargestellt, die rechten Graphen zeigen die jeweils dazugehörigen Konfidenzintervalle.



DA

Abb. 17: Boxplots und Konfidenzintervalle Deformationsamplitude (DA): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Deformationsamplitude in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Die in der Gruppe CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millimeter angegeben.

Das 95% Konfidenzintervall ist im Gruppenvergleich KK versus KO am kleinsten und beträgt [0,051; 0,141 mm]. Im Vergleich CXL versus KO beträgt es [0,106; 0,206 mm] und im Vergleich CXL versus KK liegt das 95% Konfidenzintervall zwischen [0,113; 0,021 mm].

3.7 Krümmungsradius am Deformationsendpunkt

Die Unterschiede des Krümmungsradius am Deformationsendpunkt (RoC) unterscheiden sich im Vergleich der drei Gruppen zueinander jeweils signifikant. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die jeweiligen Signifikanzniveaus sowie über die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte:

Parameter	Signifikanzniveau p CXL vs. KK	Signifikanzniveau p CXL vs. KO	Signifikanzniveau p KK vs. KO < 0,001	
RoC	0,011	< 0,001		
Parameter	CXL Mittelwert ± SD	KK Mittelwert ± SD	KO Mittelwert ± SD	
RoC	5,68 ± 1,12 [mm]	6,41 ± 1,08 [mm]	7,73 ± 0,89 [mm]	

Tabelle 12: Signifikanztest Radius am Deformationsendpunkt: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied des Radius am Deformationsendpunkt (RoC) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) des Radius in Millimeter (mm) angegeben.

Die Verteilung der Messwerte des Krümmungsradius innerhalb der drei untersuchten Gruppen sind in den nachfolgenden *Boxplots* dargestellt, die rechten Graphen zeigen die jeweils dazugehörigen Konfidenzintervalle.



RoC

Abb. 18: Boxplots und Konfidenzintervalle Radius am Krümmungsendpunkt (RoC): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, den Radius am Krümmungsendpunkt (RoC) in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Die in den Gruppen KO und CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millimeter angegeben.

Das 95% Konfidenzintervall ist im Gruppenvergleich KK versus KO am kleinsten und beträgt KI [-1,835; -0,806 mm]. Im Vergleich CXL versus KO beträgt es [-2,625; -1,489 mm] und im Vergleich CXL versus KK liegt das 95% Konfidenzintervall zwischen [-1,333; -0,141 mm].

3.8 Highest concavity time

Die Zeit, die die Hornhaut bis zum Erreichen der höchsten Konkavität zurückgelegt hat, unterscheidet sich im Vergleich der drei Gruppen zueinander nicht signifikant. Dies wird aus der folgenden Tabelle sowie aus nachfolgenden *Boxplots* und Konfidenzintervallen ersichtlich.

Parameter	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	
	p	p	p	
	CXL vs. KK	CXL vs. KO	KK vs. KO	
HCT	0,990	0,679	0,528	
Parameter	CXL	KK	KO	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
НСТ	16,92 ± 0,43 [ms]	16,91 ± 0,43 [ms]	17,00 ± 0,38 [ms]	

Tabelle 13: Signifikanztest Highest concavity time: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Zeit zum Erreichen der höchsten Konkavität (HCT) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der *highest concavity time* in Millisekunden (ms) angegeben.



Abb. 19: Boxplots und Konfidenzintervalle Highest concavity time (HCT): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die *highest concavity time* (HCT) in Millisekunden (ms) auf der y-Achse. Die in den Gruppen KO, KK und CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millisekunden angegeben.

Das 95% Konfidenzintervall ist im Gruppenvergleich KK versus KO am kleinsten und beträgt [-0,303; +0,113 ms]. Im Vergleich CXL versus KO beträgt es [-0,311; +0,149 ms] und im Vergleich CXL versus KK liegt es zwischen [-0,228; +0,225 ms].

3.9 Pachymetrie

Die Unterschiede der Pachymetriewerte unterscheiden sich im Vergleich der drei Gruppen zueinander jeweils signifikant, was aus nachfolgender Tabelle sowie aus nachfolgenden Graphen ersichtlich wird:

Parameter	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	
	p	p	p	
	CXL vs. KK	CXL vs. KO	KK vs. KO	
Pachy	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Parameter	CXL	KK	KO	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Pachy	451 ± 43 [µm]	497 ± 33 [µm]	554 ± 28 [µm]	

Tabelle 14: Signifikanztest Pachymetrie: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied der Pachymetrie (Pachy) im Vergleich der Gruppen UV-Crosslinking (CXL) versus (vs.)

Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Pachymetrie in Mikrometer (µm) angegeben.



Abb. 20: Boxplots und Konfidenzintervalle Pachymetrie (Pachy): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, die Pachymetrie (Pachy) in Mikrometer (µm) auf der y-Achse. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Mikrometer angegeben.

Das 95% Konfidenzintervall ist im Gruppenvergleich KK versus KO am kleinsten und beträgt [-74; -39 μ m]. Im Vergleich CXL versus KO beträgt es [-122; -84 μ m] und im Vergleich CXL versus KK liegt das 95% Konfidenzintervall zwischen [-67; -27 μ m].

3.10 Augeninnendruck

Im Vergleich zur Kontrollgruppe sind die Augeninnendruckwerte bei an Keratokonus erkrankten Probanden signifikant niedriger. Im Vergleich zwischen unbehandelten und behandelten keratokonischen Augen besteht kein signifikanter Unterschied in den Messergebnissen des Augeninnendrucks (*intraocular pressure*, IOP). Nachfolgende Tabelle beschreibt die Signifikanzniveaus sowie Mittelwerte und Standardabweichungen des Augeninnendrucks in den jeweiligen Gruppen.

Parameter	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	Signifikanzniveau	
	p	p	p	
	CXL vs. KK	CXL vs. KO	KK vs. KO	
IOP	0,776	< 0,001	< 0,001	
Parameter	CXL	KK	KO	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
IOP	10,41 ± 3,01	10,86 ± 2,83	15,86 ± 2,32	

Tabelle 15: Signifikanztest IOP: Geprüft wurde auf einen signifikanten Unterschied des Augeninnendrucks (IOP) im Vergleich der Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL) versus (vs.) Keratokonus (KK), *UV-Crosslinking* vs. Kontrolle (KO) sowie KK vs. KO. Zudem sind Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) des IOP in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben.

Die folgende Abbildung zeigt die in Bezug auf den IOP zugehörigen *Boxplots* und Konfidenzintervalle in den jeweiligen Gruppen:



IOP

Abb. 21: Boxplots und Konfidenzintervalle Augeninnendruck (IOP): Linker Graph zeigt anhand von *Boxplots* die Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen *UV-Crosslinking* (CXL), Keratokonus (KK) und Kontrolle (KO) auf der x-Achse, den IOP in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) auf der y-Achse. Die in den Gruppen KO und CXL dargestellten Punkte stellen Ausreißer dar. Der rechte Graph gibt Auskunft über das 95% Konfidenzintervall im jeweiligen Gruppenvergleich: Die Differenzen der Mittelwerte auf der x-Achse sind in Millimeter Quecksilbersäule angegeben.

Das 95% Konfidenzintervall liegt im Vergleich der Gruppen KK zu KO zwischen [-6,354; -3,648 mmHg], im Vergleich der Gruppen CXL zu KO zwischen [-6,944; -3,944 mmHg] sowie im Vergleich der Gruppen CXL zu KK zwischen [-2,017; +1,121 mmHg].

3.11 Korrelationskoeffizienten

Pachymetrie

Nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über Pearson's Korrelationskoeffizienten r zwischen ausgewählten Corvis ST- und Pentacam-Parametern:

Kontrolle (KO)	K1	K2	Kmax	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD)	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam)
A1L	-0,26	-0,16	-0,17	-0,31	0,22
A1V	0,20	0,21	0,26	0,32	-0,42
A1T	0,06	0,07	0,05	-0,28	0,45
A2L	0,02	0,10	0,08	0,06	0,15
A2V	-0,02	-0,01	-0,05	-0,27	0,46
DA	0,11	0,10	0,09	0,30	-0,46
Pachymetrie	-0.15	-0.01	-0.07	-0 21	0.97
Corvis	•,••	-,	0,01	0,21	0,01
Corvis Kertokonus (KK)	К1	K2	Kmax	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD)	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam)
Corvis Kertokonus (KK) A1L	K1 -0,23	K2 -0,24	-0,25	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD) -0,15	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam) 0,28
Corvis Kertokonus (KK) A1L A1V	K1 -0,23 0,46	K2 -0,24 0,50	-0,25 0,41	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD) -0,15 0,37	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam) 0,28 -0,23
Corvis Kertokonus (KK) A1L A1V A1T	K1 -0,23 0,46 -0,22	K2 -0,24 0,50 -0,10	-0,25 0,41 -0,08	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD) -0,15 0,37 -0,02	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam) 0,28 -0,23 0,25
Corvis Kertokonus (KK) A1L A1V A1T A2L	K1 -0,23 0,46 -0,22 -0,46	K2 -0,24 0,50 -0,10 -0,45	-0,25 0,41 -0,08 -0,40	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD) -0,15 0,37 -0,02 -0,41	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam) 0,28 -0,23 0,25 0,33
Corvis Kertokonus (KK) A1L A1V A1T A2L A2V	K1 -0,23 0,46 -0,22 -0,46 -0,40	K2 -0,24 0,50 -0,10 -0,45 -0,42	-0,25 0,41 -0,08 -0,40 -0,28	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD) -0,15 0,37 -0,02 -0,41 -0,25	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam) 0,28 -0,23 0,25 0,33 0,27

Pachymetrie Corvis	-0,32	-0,23	-0,22	-0,29	0,86
UV-Crosslin- king (CXL)	K1	K2	Kmax	Belin Ambrósio Total Deviation Value (BAD)	Zentrale Horn- hautdicke (Pentacam)
A1L	-0,20	-0,10	0,06	-0,01	0,25
A1V	0,40	0,35	0,19	0,33	-0,52
A1T	0,01	-0,07	0,05	-0,22	0,14
A2L	-0,16	-0,26	-0,04	-0,12	0,24
A2V	-0,40	-0,46	-0,23	-0,44	0,52
DA	0,45	0,49	0,33	0,51	-0,46

Pachymetrie Corvis	-0,48	-0,55	-0,38	-0,56	0,91
-----------------------	-------	-------	-------	-------	------

Tabelle 16: Pearson's Korrelationskoeffizienten zwischen Corvis- und Pentacam-parametern: Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der drei Gruppen zwischen den Corvis-Parametern Applanationslänge 1 (A1L) und 2 (A2L), Applanationsgeschwindigkeit 1 (A1V) und 2 (A2V), Deformationsamplitude (DA), Pachymetrie und den Pentacam-Parametern K1, K2, Kmax, *Belin Ambrósio Total Deviation Value* (BAD) und zentrale Hornhautdicke.

Die erste Applanationsgeschwindigkeit (A1V) korreliert in den Gruppen KO und CXL negativ mit der zentralen Hornhautdicke und korreliert positiv mit Kmax in der unbehandelten Keratokonusgruppe (KK). Die erste Applanationszeit (A1T) korreliert positiv mit der zentralen Hornhautdicke in der Kontrollgruppe. Die zweite Applanationslänge (A2L) unbehandelter keratokonischer Augen (KK) korreliert negativ mit K1, K2, Kmax und der *Belin Ambrósio Total Deviation Value* (BAD), wohingegen keine Korrelation zwischen diesen Parametern in den Gruppen KO und CXL besteht. Die zweite Applanationsgeschwindigkeit (A2V) korreliert positiv mit der zentralen Hornhautdicke in den Gruppen KO und CXL. Die Deformationsamplitude (DA) korreliert in der Gruppe CXL positiv mit K1, K2 und der BAD und in den Gruppen CXL und KO negativ mit der zentralen Hornhautdicke der Pentacam und korrelieren negativ mit der zentralen Hornhautdicke der Pentacam und korrelieren negativ mit den K-Werten und der BAD in der behandelten Keratokonusgruppe (CXL).

4 Diskussion

Biomechanische Veränderungen der Hornhaut besitzen bei der Pathogenese sowie der Behandlung des Keratokonus einen herausragenden Stellenwert. Mit Einführung des *Ocular Response Analyzer* der Firma Reichert Inc. (Depew, NY, USA) im Jahre 2005 war es erstmals möglich, biomechanische Bestandteile der Hornhaut *in vivo* anhand von drei standardisierten Parametern zu untersuchen. Mit dem Corvis ST der Firma Oculus Optikgeräte GmbH steht dem Anwender nun ein weiterer Apparat zur Verfügung, der das biomechanische Deformationsverhalten der Hornhaut anhand neu etablierter Parameter analysiert. Ziel der Arbeit ist zu untersuchen, inwiefern sich mittels Corvis ST ermittelte Parameter von unbehandelten und behandelten keratokonuserkrankten Probanden sowie von den Messwerten gesunder Personen unterscheiden. Des Weiteren soll eruiert werden, ob das Corvis ST das Potenzial besitzt, durch die Analyse zahlreicher neuer biomechanischer Parameter einen Stellenwert im Keratokonusmanagement einzunehmen.

4.1 Applanationslängen

Die erste Applanationslänge zeigt in vorliegender Analyse keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. In der Gruppe CXL (1,62 \pm 0,27 mm; p = 0,052) ist die erste Applanation im Schnitt um 0,12 mm kürzer als in der Kontrollgruppe (1,74 \pm 0,12 mm), in der Gruppe KK (1,64 \pm 0,24 mm; p = 0,089) um durchschnittlich 0,1 mm kürzer. Dies deckt sich zum Teil mit Analysen von Ali et al., welche das biomechanische Verhalten zwischen keratokonuserkrankten und gesunden Hornhäuten mit Hilfe des Corvis ST verglichen. Sie konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Parameters A1L im Vergleich zwischen keratokonischen und gesunden Hornhäuten zeigen (Ali et al., 2014). Der Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Keratokonuspatienten wurde von der Arbeitsgruppe nicht untersucht.

Die zweite Applanationslänge A2L wurde in der Gruppe CXL signifikant niedriger gemessen als in der Gruppe KK (p < 0,001) und KO (p < 0,001). A2L ist in der Gruppe CXL (1,27 ± 0,40 mm) um durchschnittlich 0,36 mm kürzer als in der Gruppe KK (1,63 ± 0,47 mm) und um durchschnittlich 0,49 mm kürzer als in der Kontrollgruppe (1,76 ± 0,24 mm). Die niedrig gemessene Applanationslänge 2 in

der Gruppe CXL lässt sich durch die mit Hilfe des UV-Crosslinking induzierte Rigiditätserhöhung der Hornhaut erklären.

Neben den Resultaten von Ali et al. werden vorliegende Ergebnisse auch von Untersuchungen durch Steinberg et. al. gestützt: Steinberg et al. fanden in ihren Analysen signifikante Unterschiede des Parameters A2L im Vergleich zwischen gesunden und keratokonuserkrankten Hornhäuten (Steinberg et al., 2015). Allerdings beziehen sich ihre Untersuchungen ebenfalls lediglich auf den Vergleich von gesunden und erkrankten bzw. keratokonussuspekten Hornhäuten und analysierten nicht die biomechanischen Veränderungen durch *UV-Crosslinking*.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in mehreren Analysen deutlich wurde, dass A2L zwischen gesunden und keratokonuserkrankten Hornhäuten diskrimineren kann. Des Weiteren lässt sich aus den Untersuchungen vorliegender Arbeit die Annahme vermuten, dass der Parameter A2L den rigiditätserhöhenden Effekt des *UV-Crosslinkings* wiederspiegeln kann und sich dieser aus biomechanischer Perspektive während der Auswärtsbewegung der Hornhaut demaskiert.

4.2 Differenz der Applanationslängen

Die Differenz der Applanationslängen A1L - A2L wurde in dieser Arbeit ermittelt, um festzustellen, ob dieser Parameter eine zusätzliche Aussagekraft in Bezug auf die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut besitzt. Es handelt sich dabei also um keinen eigenständigen Messwert, der von der Software des Corvis ST ermittelt und ausgegeben wird.

Die Differenz der Applanationslängen A1L - A2L ist in der Gruppe CXL signifikant höher als in den Gruppen KK und KO. Sie ist in der Gruppe CXL (0,36 ± 0,40 mm) um durchschnittlich 0,35 mm höher als in der Gruppe KK (0,01 ± 0,49 mm; p = 0,002) und im Schnitt um 0,39 mm höher als in der Kontrollgruppe (-0,03 ± 0,27 mm; p = 0,0001). Der Parameter verdeutlicht, dass in beiden Keratokonusgruppen A1L im Schnitt höher gemessen wurde als A2L, während in der Kontrollgruppe A2L durchschnittlich höher gemessen wurde als A1L.

Immunhistochemische und konfokalmikroskopische Untersuchungen *in vivo* konnten zeigen, dass der stabilisierende Effekt des *UV-Crosslinkings* durch eine Quervernetzung der in den vorderen 300 – 350 µm des Hornhautstromas

verlaufenden Kollagenlamellen stattfindet (Mencucci et al., 2010; Spoerl et al., 2004; Messmer et al., 2013; Jordan et al., 2014). Die Messung der Applanationslängen erfolgt ebenfalls im vordersten zentralen Bereich der Hornhaut. Der Parameter Diff. A1L – A2L könnte somit ebenfalls die durch *UV-Crosslinking* induzierte Rigiditätserhöhung wiederspiegeln und damit als zusätzliches Kriterium zur Überprüfung eines Behandlungserfolges dieser Therapieform herangezogen werden.

4.3 Applanationsgeschwindigkeiten

Die während der kornealen Einwärtsbewegung erfasste Geschwindigkeit an der ersten Applanation (A1V) wurde in der Kontrollgruppe signifikant niedriger gemessen als in der behandelten Keratokonusgruppe. Sie ist im Vergleich zur Gruppe KK (0,16 ± 0,02 m/s) um durchschnittlich 0,01 m/s niedriger (0,15 ± 0,02 m/s; p = 0,066) und im Vergleich zur Gruppe CXL (0,17 ± 0,02 m/s; p = 0,002) um durchschnittlich 0,02 m/s langsamer erfasst worden.

Die während der kornealen Auswärtsbewegung erfasste Geschwindigkeit an Applanation 2 (A2V) unterscheidet sich im Vergleich aller drei Gruppen zueinander signifikant: Wie A1V ist auch A2V in der Kontrollgruppe durchschnittlich am niedrigsten erfasst worden (-0,36 \pm 0,06 m/s). A2V ist in Gruppe KK um 0,04 m/s höher als in Gruppe KO (-0,40 \pm 0,08 m/s, p = 0,029). A2V ist in Gruppe CXL um 0,13 m/s höher als in der Kontrollgruppe (-0,49 \pm 0,09 m/s; p < 0,001). A2V ist in Gruppe KK um durchschnittlich 0,09 m/s niedriger gemessen worden als in Gruppe CXL (p < 0,001).

Vorliegende Ergebnisse bestätigen damit die Feststellung von Tian et al., dass die Auswärtsgeschwindigkeit A2V an Keratokonuspatienten signifikant höher erfasst wird als in der Kontrollgruppe (Tian et al., 2014b). Darüber hinaus liegt die Vermutung nahe, dass neben A2L auch A2V als weiterer Parameter das Potenzial besitzt, den Behandlungserfolg des *UV-Crosslinkings* wiederzuspiegeln.

4.4 Applanationszeiten

Die erste Applanationszeit A1T ist in beiden Keratokonusgruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Sie ist in der Gruppe CXL (6,91 ± 0,29 ms, p < 0,001) um durchschnittlich 0,48 ms niedriger und in der Gruppe KK (6,95 ± 0,21 ms, p < 0,001) um durchschnittlich 0,44 ms niedriger als in der gesunden Normpopulation (7,39 ± 0,23 ms). Dies zeigt, dass keratokonische Hornhäute aufgrund

ihrer biomechanischen Laxizität unabhängig vom *UV-Crosslinking* die 1. Applanation eher erreichen als gesunde Hornhäute und sich dieser Parameter zur Keratokonusdiagnostik eignen kann. Eine Analyse von Elham et al. hat gezeigt, dass mit Hilfe des Parameters A1T mindestens 93% an Keratokonus erkrankte Hornhäute bei einem *cut-off*-Wert von 7,03 ms als korrekt krank identifiziert werden konnten (Elham et al., 2017).

Die Messwerte der zweiten Applanationszeit A2T verhalten sich invers zu A1T. Beide Keratokonusgruppen erreichen die 2. Applanation im Schnitt signifikant später als die Kontrollgruppe (CXL: 21,94 ± 0,43 ms, p = 0,002; KK: 21,98 ± 0,35 ms, p < 0,001; KO: 21,65 ± 0,31 ms).

Es ist bekannt, dass bei Keratokonus der Schweregrad der Erkrankung mit dem Keratozytenverlust korreliert (Ku et al., 2008). Dies wiederum beeinflusst die statische Beschaffenheit des kornealen Kollagengerüstes. Ursächlich für vorliegende Ergebnisse könnten somit in den veränderten viskoelastischen Eigenschaften keratokonischer Hornhäute liegen, die dazu führen, dass im Vergleich zu gesunden Hornhäuten erkrankte Hornhäute aufgrund verminderter Keratozytenzahlen beschleunigte Einwärtsbewegungen und aufgrund erhöhter Rückstellkräfte verlangsamte Auswärtsbewegungen aufweisen.

4.5 Deformationsamplitude

Die Deformationsamplitude unterscheidet sich in allen drei Gruppen signifikant voneinander. Sie ist in der behandelten Keratokonusgruppe CXL durchschnittlich am höchsten und in der Kontrollgruppe am niedrigsten. Nachfolgende *Barplots* beschreiben die Messewerte des Parameters DA in den 3 untersuchten Gruppen.



Abb. 22: Barplots Deformationsamplitude: Dargestellt wird die Verteilung der Messwerte (Mittelwert ± Standardabweichung) in den jeweiligen Gruppen Kontrolle (KO), Keratokonus (KK) und *UV-Crosslinking* (CXL) auf der x-Achse, die Deformationsamplitude (DA) in Millimeter (mm) auf der y-Achse. Klammern beschreiben signifikante Unterschiede im Vergleich der Gruppen zueinander.

Daraus wird ersichtlich, dass sich das Deformationsverhalten bei unbehandelten und behandelten keratokonischen Hornhäuten wesentlich von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. Mehrere Arbeitsgruppen konnten ebenfalls zeigen, dass die Deformationsamplitude im Vergleich zwischen keratokonuserkrankten und gesunden Hornhäuten signifikante Unterschiede aufweist (Tian et al., 2014a; Ali et al., 2014; Bak-Nielsen et al., 2014). Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen Tians Aussage, dass es sich bei der Deformationsamplitude um einen bedeutsamen Parameter handelt, um gesunde von keratokonuserkrankten Hornhäuten zu differenzieren (Tian et al., 2014a): In ihren Analysen zeigte die Deformationsamplitude im Vergleich zu weiteren Corvis-Parametern die beste Kombination aus Sensitivität (81,7%) und Spezifität (83,3%) mit einer area under the ROC curve von 0,882 (Tian et al., 2014a). Was die Detektion subklinischer Keratokonusformen mit Hilfe der Deformationsamplitude betrifft, so liefert eine Arbeitsgruppe von Pena-Garcia vielversprechende Ergebnisse: Sie untersuchten anhand einer Diskriminanzanalyse die biomechanischen Parameter des Corvis ST korrekturadjustiert für IOP und Pachymetrie im Vergleich zwischen gesunden Probanden und solchen mit subklinischem Keratokonus. Sie kommen zu dem Schluss, dass neben der Kombination aus topo- und tomographischen Untersuchungen als Goldstandard in der Diagnostik subklinischer Keratokonusformen durch ergänzende Analyse der Deformationsamplitude dazu beigetragen werden kann, die Diagnose exakter und effizienter zu stellen (Pena-Garcia et al., 2016).

Die beschriebenen Analysen zeigen, dass die Deformationsamplitude eine nicht unerhebliche Bedeutung in der Keratokonusdiagnostik einnehmen kann. Die Ergebnisse vorliegender Arbeit lassen zudem die Vermutung zu, dass die Deformationsamplitude des Weiteren das Potenzial besitzt, biomechanische Veränderungen durch *UV-Crosslinking* zu erfassen. Bisher fehlen allerdings Ergebnisse größerer Studien, die diesen Effekt quantifizieren könnten.

4.6 Krümmungsradius am Deformationsendpunkt

Der Krümmungsradius am Deformationsendpunkt unterscheidet sich im Vergleich der drei Gruppen zueinander jeweils signifikant und wird in der Kontrollgruppe durchschnittlich am höchsten gemessen (7,73 \pm 0,89 mm). Im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert sich der Radius in der unbehandelten Keratokonusgruppe um durchschnittlich 17 % (6,41 \pm 1,08 mm), in der behandelten Keratokonusgruppe um durchschnittlich 27 % (5,68 \pm 1,12 mm). Wei et al. errechneten in ihren Analysen ebenfalls signifikant niedrigere RoC-Werte in keratokonischen Hornhäuten, die *area under the ROC curve* betrug mehr als 0,9. Der Krümmungsradius wird von ihnen daher als wichtiger Parameter zur Keratokonusdiagnostik eingeschätzt (Wei et al., 2016). Des Weiteren besitzt auch dieser Parameter das Potenzial, zwischen unbehandelten und behandelten keratokonischen Hornhäuten zu diskriminieren.

4.7 Highest concavity time

Die Zeit, die die Hornhaut bis zum Erreichen der höchsten Konkavität erreicht hat, unterscheidet sich im Gruppenvergleich nicht signifikant voneinander. Des Weiteren wurden bisher keine Daten anderer Arbeitsgruppen veröffentlicht, die dem Parameter isoliert betrachtet eine besondere Bedeutung für ein tiefer gehendes Verständnis kornealer Biomechanik bei Keratokonus beimessen (Stand: Juli 2018).

4.8 Pachymetrie

Die Pachymetriewerte unterscheiden sich im Vergleich der drei Gruppen zueinander signifikant. Die durchschnittlich am höchsten ermittelten Pachymetriewerte finden sich in der Kontrollgruppe, während sie in der behandelten Keratokonusgruppe CXL am niedrigsten gemessen wurden. Dies liegt mitunter an der Tatsache, dass Keratokonus bei fortschreitendem Krankheitsverlauf mit einer progredienten Ausdünnung des Hornhautstromas verbunden ist. Dass die Pachymetriewerte in der Gruppe CXL am niedrigsten gemessen wurden, ließe sich durch die Indikationsstellung des UV-Crosslinkings erklären, welche besagt, dass eine Behandlung bei Progredienz und damit bei fortschreitender stromaler Ausdünnung angezeigt ist. Zahlreiche Autoren berichten, dass die Pachymetrie-Messwerte andere Corvis-Parameter beeinflusst (Chen et al., 2014; Ali et al., 2014; Huseynova et al., 2014; Lanza et al., 2014; Tian et al., 2014a; Salvetat et al., 2015). Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass dünnere Hornhäute sowohl gesunder als auch unbehandelter keratokonuserkrankter Probanden höhere Deformationsamplituden aufweisen, wobei der Effekt des UV-Crosslinkings dabei nicht untersucht wurde (Hon et al., 2013; Tian et al., 2014a; Leung et al., 2013). Anhand der ermittelten Korrelationskoeffizienten konnten in vorliegender Arbeit ähnliche Tendenzen beobachtet werden: Eine negative Korrelation zwischen Pachymetrie und Deformationsamplitude zeichnet sich in der Kontrollgruppe (r = -0,46) wie auch in der Gruppe CXL (r = -0,46) ab, jedoch nicht in der Gruppe KK (r = - 0,26). Da die Hornhautpachymetrie Auswirkungen auf weitere Corvis-Parameter haben kann, ist es sinnvoll, Pachymetrie-adjustierte Indizes zu generieren, welche diesen Effekt berücksichtigen.

4.9 Augeninnendruck

Die ermittelten IOP-Werte sind bei beiden Keratokonusgruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und unterscheiden sich nicht signifikant zwischen unbehandelten und behandelten Keratokonuspatienten. Eine mögliche Erklärung der höheren IOP-Werte in der Kontrollgruppe könnte die biomechanisch stabilere Hornhautarchitektur gesunder Probanden liefern: Der Augeninnendruck wird definitionsgemäß ermittelt durch die Kraft, die benötigt wird, die zentrale Hornhaut bis zu einem Durchmesser von 3,06 mm zu applanieren. Ist die stromale Hornhautarchitektur verändert, kann dies dazu führen, dass die Applanation zur Ermittlung des IOP mit weniger Kraftaufwand erreicht wird und dies in niedrigeren IOP-Werten der Keratokonusgruppen resultiert.

Analysen von Lanza et al. zeigen, dass die Augeninnendruckmessung bei Keratokonuspatienten mit Hilfe des Corvis ST gleichwertig ist im Vergleich zu Messungen mit dem derzeitigen Goldstandard, der Goldmann-Applanationstonometrie (Lanza et al., 2016). Kymionis et al. sowie Kasumovic et al. stellten mit IOP-Messungen durch Goldmann-Applanationstonometrie fest, dass die Augeninnendruckwerte bei Keratokonuspatienten nach einer Behandlung mit UV-Crosslinking signifikant höher erfasst wurden als davor. Sie begründen diesen Effekt durch die mittels UV-Crosslinking induzierte Rigiditätserhöhung der Hornhaut (Kymionis et al., 2010; Kasumovic et al., 2015). Die Messdaten vorliegender Arbeit können diese Feststellung nicht bestätigen, da in vorliegender Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Keratokonusgruppen ermittelt wurden. Dies könnte allerdings daran liegen, dass die Messungen an unbehandelten und behandelten Keratokonuspatienten in vorliegender Arbeit nicht an denselben Probanden durchgeführt wurden. Es liegt daher kein individueller Vergleich der Messungen einer Person vor und nach Behandlung mit UV-Crosslinking vor, was die Aussagekraft im Vergleich zu Mehrfachmessungen am selben Probanden vermindert.

4.10 Schlussfolgerungen

Diagnosestellung, Therapie und Verlaufsbeobachtung bei Keratokonus stellen im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Die Fähigkeit, besonders frühe Formen der Krankheit zu erkennen sowie eine Progression baldmöglichst zu detektieren, bleibt ein Feld mit hohem Entwicklungspotenzial. Topo- und tomografische Apparaturen erlauben lediglich eine Evaluation der veränderten Hornhautform und werden im Keratokonusmanagement derzeit als Standardverfahren herangezogen. Mit Einführung des Corvis ST wurde ein Gerät etabliert, welches den bei dieser Erkrankung zentralen Aspekt, die Veränderung kornealer Biomechanik, *in vivo* beleuchtet und anhand zahlreicher neuartiger Parameter evaluiert. In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass einige dieser Kenngrößen signifikant unterschiedliche Messwerte im Vergleich unbehandelter zu behandelten Keratokonusgruppen sowie im Vergleich dieser zu einer gesunden Normpopulation aufweisen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass mit Hilfe des Corvis ST

sowohl die veränderte Biomechanik bei unbehandeltem Keratokonus als auch der rigiditätserhöhende Effekt des UV-Crosslinkings abgebildet werden kann.

Als besonders bedeutsame Parameter wurden die Deformationsamplitude, der Radius am Deformationsendpunkt sowie die Geschwindigkeiten und Zeiten während der beiden Applanationen identifiziert.

Vorliegende Arbeit wie auch inzwischen publizierte Studien zeigen, dass das Corvis ST enormes Potenzial zur Analyse kornealer Biomechanik besitzt. Allerdings war die Bewertung der zahlreichen Parameter zum Zeitpunkt der Datenerfassung (2013-2015) im klinischen Alltag zeitintensiv und verhältnismäßig ineffektiv, da dem Untersucher bislang definierte Normwerte und standardisierte Indizes als Orientierungshilfe fehlten. Jedoch unterliegt das Corvis ST einer ständigen Weiterentwicklung seitens des Herstellers, zudem können durch die inzwischen etablierte Anwendung der Apparatur im klinischen Alltag Untersuchungen an einem umfangreichen Patientenkollektiv durchgeführt werden, die dem Potenzial des Geräts Rechnung tragen.

Inzwischen stehen etablierte Indizes zur Verfügung, die dem Kliniker wenige, dafür aber aussagekräftige Werte bereitstellen, anhand derer eine zuverlässige Einschätzung über die korneale Biomechanik bei Keratokonus ermöglicht wird.

Zunächst sei der Corvis Biomechanical Index (CBI) erwähnt: Bei seiner Erstellung werden mehrere Corvis-Parameter interpoliert, wodurch der CBI hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Größe der area under the curve (AUC) bei der Diagnosestellung eines Keratokonus den isoliert betrachteten Parametern überlegen ist (Vinciguerra et al., 2016). Als weiteres Tool wurde der Tomographisch Biomechanische Index (TBI) etabliert: Durch Kombination tomographischer Daten der Pentacam mit biomechanischen Informationen des Corvis gelingt es, Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung einer Keratektasie präziser zu detektieren (Ambrosio et al., 2017; Brettl et al., 2018). Es ist nun möglich, die mittels Pentacam ermittelten tomographischen Daten in die Corvis-Software zu integrieren und die Messungen beider Apparaturen kombiniert zu evaluieren. Dies bringt den Vorteil, dass die Erkrankung im Rahmen refraktivchirurgischer Voruntersuchungen früher erkannt werden kann, was mit einer Verringerung iatrogen induzierter Keratektasien einhergeht. Ein weiterer Vorteil der optimierten Früherkennung ergibt sich dadurch, dass eine frühzeitigere Indikationsstellung zur Therapie mit UV-Crosslinking das langfristige Visusoutcome erkrankter Personen verbessern

kann. Sowohl der CBI als auch der TBI wurden inzwischen als feste Indizes in die Software des Corvis ST integriert und stehen dem Anwender zur Beurteilung zur Verfügung (Brettl et al., 2018). Nachfolgende Abbildung zeigt die für Pantacam und Corvis integrierte Software-Oberfläche mit den drei Indizes BAD, CBI und TBI.



Abb. 23: Corvis und Pentacam integrierte Softwareoberfläche: Dargestellt ist die integrierte Softwareoberfläche mit Corvis-Daten links und Pentacam-Daten rechts. Anhand der generierten Indizes CBI (links unten), TBI (unten mittig) und BAD (rechts unten) können Pentacam-Messungen mit Corvis-Messungen integriert betrachtet und bewertet werden (Quelle: Oculus Optikgeräte GmbH).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Beurteilung veränderter kornealer Eigenschaften bei Keratokonus besonders in Hinblick auf Diagnosestellung, Verlaufsbeurteilung und Therapiemonitoring von großem Interesse ist. Das von der Firma Oculus Optikgeräte GmbH entwickelte Gerät Corvis ST ermöglicht durch innovative Kombination eines Non-Kontakt-Tonometers mit integrierter Scheimpflug-Kamera topo- und tomografische Analysen der Hornhaut, indem ihre dynamische Reaktion nach Setzen eines Luftimpulses ermittelt und daraus zahlreiche biomechanische Parameter abgeleitet werden. Durch *in vivo* Analysen kornealer Veränderungen bei Keratokonus werden hiermit neuartige Herangehensweisen in Bezug auf Diagnosestellung und Therapiemonitoring der Erkrankung ermöglicht. Die Etablierung des Corvis ST sowie die fortlaufende Optimierung der Herstellersoftware in Abhängigkeit von aktuellen Datenanalysen eröffnet neue Perspektiven im Keratokonusmanagement, bei der durch Anwendung der Apparatur im klinischen Alltag profitiert werden kann.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ali, N. Q., Patel, D. V. & Mcghee, C. N. **2014**. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflugbased tonometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55, 3651-9.
- Ambrosio, R., Jr., Caiado, A. L., Guerra, F. P., Louzada, R., Roy, A. S., Luz, A., Dupps, W. J. & Belin, M. W. **2011**. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg*, 27, 753-8.
- Ambrosio, R., Jr., Lopes, B. T., Faria-Correia, F., Salomao, M. Q., Buhren, J., Roberts, C. J., Elsheikh, A., Vinciguerra, R. & Vinciguerra, P. 2017. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*, 33, 434-443.
- Amsler, M. **1946**. Keratocone classique et keratocone fruste: arguments unitaires. *Ophthalmologica*, 111, 96-101.
- Auffarth, G. U., Borkenstein, A. F., Ehmer, A., Mannsfeld, A., Rabsilber, T. M. & Holzer, M. P. **2008**. [Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics]. *Ophthalmologe*, 105, 810-7.
- Bak-Nielsen, S., Pedersen, I. B., Ivarsen, A. & Hjortdal, J. **2014**. Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking. *J Refract Surg*, 30, 408-14.
- Beardsley, T. L. & Foulks, G. N. **1982**. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology*, 89, 35-7.
- Beckh, U., Schonherr, U. & Naumann, G. O. **1995**. [Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 206, 268-72.
- Behndig, A., Svensson, B., Marklund, S. L. & Karlsson, K. **1998**. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39, 471-5.
- Belin, M. W., Ambrosio Jr, R. & Steinmueller, A. 2009. Das Prinzip hinter der Keratokonus-Früherkennung nach Belin/Ambrosio. [Online]. Opthalmology Times Europe. Available: http://www.pentacam.de/downloads/artikel/2009_12_07_bad.pdf [Accessed 1 April 2015].
- Belin, M. W. & Ambrosio, R. **2013**. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*, 61, 401-6.
- Binder, P. S., Lindstrom, R. L., Stulting, R. D., Donnenfeld, E., Wu, H., Mcdonnell, P. & Rabinowitz, Y. 2005. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. J Cataract Refract Surg, 31, 2035-8.
- Boyce, B. L., Grazier, J. M., Jones, R. E. & Nguyen, T. D. **2008**. Full-field deformation of bovine cornea under constrained inflation conditions. *Biomaterials*, 29, 3896-904.
- Brettl, S., Franko Zeitz, P. & Fuchsluger, T. A. **2018**. [Evaluation of corneal biomechanics in keratoconus using dynamic ultra-high-speed Scheimpflug measurements]. *Ophthalmologe*.
- Brown, K. E. & Congdon, N. G. **2006**. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 17, 338-43.

- Bühren, J., Bischoff, G. & Kohnen, T. 2011. [Keratoconus: clinical aspects, diagnosis, therapeutic possibilities]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 228, 923-40; quiz 941-2.
- Burns, D. M., Johnston, F. M., Frazer, D. G., Patterson, C. & Jackson, A. J. **2004**. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol*, 88, 1252-5.
- Cannon, D. J. & Foster, C. S. **1978**. Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* **17,** 63-5.
- Chan, B. P. & So, K. F. **2005**. Photochemical crosslinking improves the physicochemical properties of collagen scaffolds. *J Biomed Mater Res A*, 75, 689-701.
- Chen, X., Stojanovic, A., Hua, Y., Eidet, J. R., Hu, D., Wang, J. & Utheim, T. P. **2014**. Reliability of corneal dynamic scheimpflug analyser measurements in virgin and post-PRK eyes. *PLoS One*, 9, e109577.
- Chiang, R. K., Park, A. J., Rapuano, C. J. & Cohen, E. J. **2003**. Bilateral keratoconus after LASIK in a keratoconus patient. *Eye Contact Lens*, 29, 90-2.
- Correia, F. F., Ramos, I., Roberts, C. J., Steinmueller, A., Krug, M. & Ambrosio Jr, R. 2013. Impact of chamber pressure and material properties on the deformation response of corneal models measured by dynamic ultra-highspeed Scheimpflug imaging. *Arg Bras Oftalmol*, 76, 278-81.
- Cullen, J. F. & Butler, H. G. **1963**. MONGOLISM (DOWN'S SYNDROME) AND KERATOCONUS. *Br J Ophthalmol*, 47, 321-30.
- Dupps, W. J., Jr. & Wilson, S. E. **2006**. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*, 83, 709-20.
- Edwards, M., Mcghee, C. N. & Dean, S. **2001**. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol,* 29, 345-51.
- Elham, R., Jafarzadehpur, E., Hashemi, H., Amanzadeh, K., Shokrollahzadeh, F., Yekta, A. & Khabazkhoob, M. **2017**. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. *J Curr Ophthalmol*, 29, 175-181.
- Elsheikh, A., Alhasso, D. & Rama, P. **2008**. Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics. *Exp Eye Res*, 86, 445-51.
- Elsheikh, A., Wang, D., Brown, M., Rama, P., Campanelli, M. & Pye, D. **2007**. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*, 32, 11-9.
- Etzine, S. **1954**. Conical cornea in identical twins. S Afr Med J, 28, 154-5.
- Falls, H. F. & Allen, A. W. **1969**. Dominantly inherited keratoconus. *J Genet Hum*, 17, 317-24.
- Feder, R. S. & Kshettry, P. 2005. Noninflammatory Ectatic Disorders. In: Krachmer, J., Mannis, M. & Holland, E. (eds.) Cornea, Second Edition. Volume One, Fundamentals, Diagnosis, and Management. Volume Two, Surgery of the Cornea and Conjunctiva. Elsevier.
- Fernandes, B. F., Logan, P., Zajdenweber, M. E., Santos, L. N., Cheema, D. P. & Burnier, M. N., Jr. 2008. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology*, 40, 623-6.
- Fick, A. E. **1988**. A contact-lens. 1888 (translation). *Arch Ophthalmol,* 106, 1373-7.

- Frings, A., Linke, S. J., Bauer, E. L., Druchkiv, V., Katz, T. & Steinberg, J. 2015. Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on corneal biomechanical measurements with the Corvis ST tonometer. *Clin Ophthalmol*, 9, 305-11.
- Fukuda, S., Beheregaray, S., Hoshi, S., Yamanari, M., Lim, Y., Hiraoka, T., Yasuno, Y. & Oshika, T. 2013. Comparison of three-dimensional optical coherence tomography and combining a rotating Scheimpflug camera with a Placido topography system for forme fruste keratoconus diagnosis. *Br J Ophthalmol*, 97, 1554-9.
- Gasset, A. R., Houde, W. L. & Garcia-Bengochea, M. **1978**. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol,* 85, 339-41.
- Goebels, S., Kasmann-Kellner, B., Eppig, T., Seitz, B. & Langenbucher, A. **2015**. Can retinoscopy keep up in keratoconus diagnosis? *Cont Lens Anterior Eye*.
- Gondhowiardjo, T. D. & Van Haeringen, N. J. **1993**. Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. *Cornea*, **12**, 310-4.
- Gonzalez, V. & Mcdonnell, P. J. **1992**. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol,* 110, 1413-4.
- Harrison, R. J., Klouda, P. T., Easty, D. L., Manku, M., Charles, J. & Stewart, C.
 M. **1989**. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol*, 73, 816-22.
- Hazra, A. & Gogtay, N. **2016**. Biostatistics Series Module 1: Basics of Biostatistics. *Indian J Dermatol*, 61, 10-20.
- Herrmann, C., Ludwig, U. & Duncker, G. **2008**. [Corneal topography. Analysis of the corneal surface]. *Ophthalmologe*, 105, 193-204; quiz 205-6.
- Hollingsworth, J. G. & Efron, N. **2005**. Observations of banding patterns (Vogt striae) in keratoconus: a confocal microscopy study. *Cornea*, 24, 162-6.
- Hon, Y. & Lam, A. K. **2013**. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci*, 90, e1-8.
- Huseynova, T., Waring, G. O. T., Roberts, C., Krueger, R. R. & Tomita, M. **2014**. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am J Ophthalmol*, 157, 885-93.
- Ihalainen, A. **1986**. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*, 178, 1-64.
- Jordan, C., Patel, D. V., Abeysekera, N. & Mcghee, C. N. **2014**. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*, 121, 469-74.
- Kallinikos, P. & Efron, N. **2004**. On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 45, 3011-20.
- Kanellopoulos, A. J. & Asimellis, G. **2013**. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol*, **7**, 1539-48.
- Kasumovic, S. S., Mavija, M., Kasumovic, A., Lepara, O., Duric-Colic, B., Cabric, E., Muhamedagic, L., Sakovic-Racic, A. & Jankov, M. **2015**. Intraocular Pressure Measurements Referring to the Corneal Thickness in

Keratoconic Eyes After Corneal Crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet A. *Med Arch*, 69, 334-8.

- Kennedy, R. H., Bourne, W. M. & Dyer, J. A. **1986**. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 101, 267-73.
- Kenney, M. C. & Brown, D. J. **2003**. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*, 26, 139-46.
- Kohlhaas, M. **2008**. [Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratoconus]. *Ophthalmologe*, 105, 785-93; quiz 794.
- Koller, T. & Seiler, T. **2007**. [Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin/UVA]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 224, 700-6.
- Krachmer, J. H., Feder, R. S. & Belin, M. W. **1984**. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol,* 28, 293-322.
- Ku, J. Y., Niederer, R. L., Patel, D. V., Sherwin, T. & Mcghee, C. N. 2008. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology*, 115, 845-50.
- Kuo, I. C., Broman, A., Pirouzmanesh, A. & Melia, M. 2006. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology*, 113, 184-90.
- Kymionis, G. D., Grentzelos, M. A., Kounis, G. A., Portaliou, D. M., Detorakis, E. T., Magarakis, M., Karampatakis, V. E. & Pallikaris, I. G. **2010**. Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 36, 1724-7.
- Lanza, M., Cennamo, M., Iaccarino, S., Irregolare, C., Rechichi, M., Bifani, M. & Gironi Carnevale, U. A. **2014**. Evaluation of corneal deformation analyzed with Scheimpflug based device in healthy eyes and diseased ones. *Biomed Res Int*, 2014, 748671.
- Lanza, M., Iaccarino, S., Mele, L., Carnevale, U. A., Irregolare, C., Lanza, A., Femiano, F. & Bifani, M. 2016. Intraocular pressure evaluation in healthy eyes and diseased ones using contact and non contact devices. *Cont Lens Anterior Eye*, 39, 154-9.
- Leung, C. K., Ye, C. & Weinreb, R. N. **2013**. An ultra-high-speed Scheimpflug camera for evaluation of corneal deformation response and its impact on IOP measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54, 2885-92.
- Li, X., Bykhovskaya, Y., Tang, Y. G., Picornell, Y., Haritunians, T., Aldave, A. J., Szczotka-Flynn, L., Iyengar, S. K., Rotter, J. I., Taylor, K. D. & Rabinowitz, Y. S. **2013**. An association between the calpastatin (CAST) gene and keratoconus. *Cornea*, 32, 696-701.
- Li, X., Rabinowitz, Y. S., Rasheed, K. & Yang, H. **2004**. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*, **111**, 440-6.
- Lim, N. & Vogt, U. **2002**. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye (Lond)*, 16, 54-9.
- Maguire, L. J. **1998**. Ectatic Corneal Degenerations. *In:* Kaufman, H., Barron, H. & Mcdonald, M. (eds.) *The Cornea. Second Edition.* Newton, USA: Butterworth-Heinemann.
- Maier, P. & Reinhard, T. **2009**. [Keratoplasty: laminate or penetrate? Part 1: penetrating keratoplasty]. *Ophthalmologe*, 106, 563-9; quiz 570.

- Mayer, H. **1994**. Theodor Scheimpflug, his per- sonality and lifework. *Ophthalmic Res* 26 (Suppl 1), 3-9.
- Mazzotta, C., Balestrazzi, A., Traversi, C., Baiocchi, S., Caporossi, T., Tommasi, C. & Caporossi, A. 2007. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*, 26, 390-7.
- Mcghee, C. N. **2009**. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol*, 37, 160-76.
- Mcmonnies, C. W. **2007**. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*, 33, 265-71.
- Meek, K. M. & Leonard, D. W. **1993**. Ultrastructure of the corneal stroma: a comparative study. *Biophys J*, 64, 273-80.
- Meek, K. M., Tuft, S. J., Huang, Y., Gill, P. S., Hayes, S., Newton, R. H. & Bron, A. J. 2005. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 1948-56.
- Mencucci, R., Marini, M., Paladini, I., Sarchielli, E., Sgambati, E., Menchini, U. & Vannelli, G. B. 2010. Effects of riboflavin/UVA corneal cross-linking on keratocytes and collagen fibres in human cornea. *Clin Exp Ophthalmol*, 38, 49-56.
- Messmer, E. M., Meyer, P., Herwig, M. C., Loeffler, K. U., Schirra, F., Seitz, B., Thiel, M., Reinhard, T., Kampik, A. & Auw-Haedrich, C. 2013. Morphological and immunohistochemical changes after corneal crosslinking. *Cornea*, 32, 111-7.
- Naderan, M., Naderan, M., Rezagholizadeh, F., Zolfaghari, M., Pahlevani, R. & Rajabi, M. T. **2014**. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea*, 33, 1271-3.
- Patel, D. V., Ku, J. Y., Johnson, R. & Mcghee, C. N. **2009**. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond)*, 23, 586-92.
- Pena-Garcia, P., Peris-Martinez, C., Abbouda, A. & Ruiz-Moreno, J. M. **2016**. Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. *J Biomech*, 49, 353-63.
- Rabinowitz, Y. S. **1995**. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg*, 11, 371-9.
- Rabinowitz, Y. S. 1998. Keratoconus. Surv Ophthalmol, 42, 297-319.
- Rabinowitz, Y. S., Li, X., Canedo, A. L., Ambrosio, R., Jr. & Bykhovskaya, Y.
 2014. Optical coherence tomography combined with videokeratography to differentiate mild keratoconus subtypes. *J Refract Surg*, 30, 80-7.
- Rabinowitz, Y. S., Maumenee, I. H., Lundergan, M. K., Puffenberger, E., Zhu, D., Antonarakis, S. & Francomano, C. A. **1992**. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea*, 11, 302-8.
- Rados, A. **1948**. Conical cornea and mongolism. Arch Ophthal, 40, 454-78.
- Rahi, A., Davies, P., Ruben, M., Lobascher, D. & Menon, J. **1977**. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol*, 61, 761-4.
- Randleman, J. B., Russell, B., Ward, M. A., Thompson, K. P. & Stulting, R. D.
 2003. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*, 110, 267-75.

- Robertson, I. **1975**. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust,* **1**, 571-3.
- Romero-Jimenez, M., Santodomingo-Rubido, J. & Wolffsohn, J. S. **2010**. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*, 33, 157-66; quiz 205.
- Salvetat, M. L., Zeppieri, M., Tosoni, C., Felletti, M., Grasso, L. & Brusini, P. **2015**. Corneal Deformation Parameters Provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *J Glaucoma*, 24, 568-74.
- Sawaguchi, S., Twining, S. S., Yue, B. Y., Wilson, P. M., Sugar, J. & Chan, S. K. **1990**. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res*, 50, 549-54.
- Sawaguchi, S., Yue, B. Y., Sugar, J. & Gilboy, J. E. **1989**. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol,* 107, 1507-10.
- Seiler, T., Huhle, S., Spoerl, E. & Kunath, H. **2000**. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* 238, 822-5.
- Seitz, B., Cursiefen, C., El-Husseiny, M., Viestenz, A., Langenbucher, A. & Szentmary, N. **2013**. [DALK and penetrating laser keratoplasty for advanced keratoconus]. *Ophthalmologe*, 110, 839-48.
- Shapiro, M. B. & France, T. D. **1985**. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 99, 659-63.
- Sharif, K. W., Casey, T. A. & Coltart, J. **1992**. Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *J R Soc Med*, 85, 446-8.
- Sherwin, T. & Brookes, N. H. **2004**. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 32, 211-7.
- Spira, C., Grigoryan, A., Szentmary, N., Seitz, B., Langenbucher, A. & Eppig, T.
 2015. [Comparison of the specificity and sensitivity of various instrumentguided keratoconus indices and classifiers.]. *Ophthalmologe*.
- Spoerl, E., Huhle, M., Kasper, M. & Seiler, T. **1997**. [Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking]. *Ophthalmologe*, 94, 902-6.
- Spoerl, E., Huhle, M. & Seiler, T. **1998**. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*, 66, 97-103.
- Spoerl, E., Wollensak, G., Dittert, D. D. & Seiler, T. **2004**. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica*, 218, 136-40.
- Steinberg, J., Katz, T., Lucke, K., Frings, A., Druchkiv, V. & Linke, S. J. **2015**. Screening for Keratoconus With New Dynamic Biomechanical In Vivo Scheimpflug Analyses. *Cornea*, 34, 1404-12.
- Takahashi, A., Nakayasu, K., Okisaka, S. & Kanai, A. **1990**. [Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 94, 1068-73.
- Tian, L., Huang, Y. F., Wang, L. Q., Bai, H., Wang, Q., Jiang, J. J., Wu, Y. & Gao, M. 2014a. Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. J Ophthalmol, 2014, 147516.
- Tian, L., Ko, M. W., Wang, L. K., Zhang, J. Y., Li, T. J., Huang, Y. F. & Zheng, Y. P. 2014b. Assessment of ocular biomechanics using dynamic ultra high-speed Scheimpflug imaging in keratoconic and normal eyes. *J Refract Surg*, 30, 785-91.

- Valbon, B. F., Ambrosio, R., Jr., Fontes, B. M. & Alves, M. R. 2013. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultrahigh-speed (UHS) Scheimpflug camera. Arg Bras Oftalmol, 76, 229-32.
- Vinciguerra, R., Ambrosio, R., Jr., Elsheikh, A., Roberts, C. J., Lopes, B., Morenghi, E., Azzolini, C. & Vinciguerra, P. **2016**. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg*, 32, 803-810.
- Wachtmeister, L., Ingemansson, S. O. & Moller, E. **1982**. Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 60, 113-22.
- Wagner, H., Barr, J. T. & Zadnik, K. **2007**. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*, 30, 223-32.
- Wang, L., Mo, Q. & Wang, J. **2015**. MIrExpress: A Database for Gene Coexpression Correlation in Immune Cells Based on Mutual Information and Pearson Correlation. *J Immunol Res*, 2015, 140819.
- Weed, K. H., Macewen, C. J., Cox, A. & Mcghee, C. N. **2007**. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*, 21, 614-23.
- Wei, S. S., Li, Y., Li, J., Liu, J. G., Ye, L., Wan, Y. Q., Li, J. & Du, J. **2016**. [Corneal biomechanical properties in keratoconic and normal eyes]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 52, 669-73.
- Wollensak, G., Spoerl, E. & Seiler, T. **2003a**. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 135, 620-7.
- Wollensak, G., Spoerl, E. & Seiler, T. **2003b**. [Treatment of keratoconus by collagen cross linking]. *Ophthalmologe*, 100, 44-9.
- Wollensak, G., Spoerl, E., Wilsch, M. & Seiler, T. **2004**. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*, 23, 43-9.
- Zadnik, K., Barr, J. T., Edrington, T. B., Everett, D. F., Jameson, M., Mcmahon, T. T., Shin, J. A., Sterling, J. L., Wagner, H. & Gordon, M. O. 1998.
 Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39, 2537-46.

6 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas A. Fuchsluger für die kontinuierliche Betreuung meiner Dissertation und seine stets konstruktive, motivierende und großartige Unterstützung danken.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Philipp Franko Zeitz zollen für die Themenstellung der Dissertation sowie für seine Unterstützung entlang des gesamten Arbeitsprozesses.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Joachim Zeitz sowie dem gesamten Team der Augenarztpraxis Zeitz Franko Zeitz in Düsseldorf für die hervorragende Unterstützung während der Datenerfassung- und Auswertung.

Ich danke Herrn Dr. Wolfgang Kaisers aus der Klinik für Anästhesiologie der Uniklinik Düsseldorf für die Durchführung von zahlreichen, stets wohl durchdachten und konstruktiv umgesetzten statistischen Datenanalysen.

Frau Dr. Imke Schamarek danke ich herzlich für das Korrekturlesen und das konstruktive Feedback während der Fertigstellung der Arbeit.

Meinen größten Dank möchte ich meinen Eltern Gabriele und Helmut aussprechen, ohne deren bedingungslosen Beistand über all die Jahre hinweg dieses Vorhaben nicht hätte umgesetzt werden können. Ihr seid toll!