

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Quantitative Veränderungen der Hornhaut bei Trägern weicher
und formstabiler Kontaktlinsen gemessen mittels Fourier-
Domain-OCT

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Marcel Sievers
aus Düsseldorf

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

03. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion.....	4
2.1 Die Hornhaut	4
2.2 Anatomie der Hornhaut	5
2.3 Physiologie der Hornhaut und des Tränenfilms	8
2.4 Die klinische Relevanz der Hornhautdicke	9
2.5 Geschichte der Kontaktlinsen.....	10
2.6 Formstabile, harte Kontaktlinsen.....	11
2.7 Weiche Kontaktlinsen.....	12
2.8 Vorteile von Kontaktlinsen.....	12
2.9 Nachteile von Kontaktlinsen	13
2.10 Demographische Entwicklung von Kontaktlinsen.....	14
2.11 Indikationen für Kontaktlinsen	14
2.12 Komplikation: Das trockene Auge	15
2.13 Die optische Kohärenz-Tomographie.....	16
2.14 Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie.....	16
2.15 Technischer Fortschritt der optischen Kohärenztomographie.....	18
2.16 Anwendungsgebiete und Zukunft der OCT-Technologie	20
2.17 Anwendung der OCT-Technologie im anterioren Segment und der Kornea.....	21
2.18 Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei der Hornhautvermessung mittels OCT-Technologie	22
2.19 Einfluss des Tragens von Kontaktlinsen auf die Hornhautdicke	22
2.20 Auswirkungen der Kontaktlinsen auf das Hornhautepithel.....	24
2.21 Relevanz der Veränderung der Hornhautepitheldicke aus klinischer Sicht.....	26

3	Material und Methoden	28
3.1	Studiendesign.....	28
3.2	Vorbereitung und Organisation	28
3.3	Rekrutierung der Probanden	29
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.5	Studienablauf	31
3.6	Bestimmung des bestkorrigierten Visus	31
3.7	Spaltlampenuntersuchung.....	31
3.8	Refraktionsmessung.....	32
3.9	Pachymetrie	32
3.10	Schirmer-Test.....	35
4	Ergebnisse.....	38
4.1	Probanden und deskriptive Statistik	38
4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	38
4.3	Studienauge	39
4.4	Bestkorrigierter Visus	39
4.5	Sphärische und zylindrische Refraktionsfehler	40
4.6	Gruppenvergleiche von Baseline (t_1) und Follow-up (t_2) für CT	42
4.7	Gruppenvergleiche von Baseline (t_1) und Follow-up (t_2) für ET.....	43
4.8	Darstellung anhand von Differenzvariablen für ET und CT	44
4.9	Ergebnisse des Schirmer-Tests II	48
4.10	Korrelationen zum Zeitpunkt Baseline t_1	50
4.11	Korrelationen zum Zeitpunkt t_2	54
5	Diskussion	63
6	Zusammenfassung	72
7	Literaturverzeichnis.....	74
	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

AS-OCT	Anterior-segment optic coherence tomography
BCVA	Best corrected visual acuity
Bspw.	Beispielsweise
Ca.	Circa
CAM	Corneal adaptor module
CCD	Charge-coupled device
CCT	Central corneal thickness
CET	Central epithelial thickness
CMTF	Confocal microscopy through focusing
CST	Central stromal thickness
CT	Corneal thickness
CT	Computed tomography
DED	Dry eye disease
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
dpt	Dioptrien
EDI	Enhanced depth imaging
ET	Epithelial thickness
et al.	Et alumni (und Mitarbeiter)
FD	Fourier domain
HCL	Hard contact lenses
HF-UBM	High-frequency ultrasound biomicroscopy
IOD	Intraokulärer Druck

KCS	Keratoconjunctivitis sicca
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
Max K	Maximale Keratometrie
Min K	Minimale Keratometrie
MRI	Magnetted resonance imaging
ms	Millisekunde
NCL	No contact lenses
nm	Nanometer
NLW	No lens wearers
OCT	Optical coherence tomography
OD	Oculus dexter
OK	Orthokeratologie
ORA	Ocular response analyzer
OS	Oculus sinister
PET	Peripheral epithelial thickness
PMMA	Polymethylmethacrylat
RGP	Rigid gas permeable (lenses)
SD	Standard deviation
SCL	Soft contact lenses
SEM	Standard error of the mean
SLD	Superluminicent diode
SOCT	Spectral optical coherence tomography
TD	Time domain
TDOCT	Time-Domain OCT

TOF

Time-of-flight

VAA

Vordere Augenabschnitte

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Schematischer Aufbau des Auges (20).....	5
Abbildung 2. Anatomie der Hornhaut (21).....	6
Abbildung 3: Optische Kohärenztomographie einer humanen koronaren Arterie (A) und ein histologischer Abschnitt der gleichen Probe (B). Arterielle Proben einer 68-jährigen, an Myokardinfarkt verstorbenen Frau. (53).....	16
Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines OCT-Geräts (53)	17
Abbildung 5: Querschnittsbilder zweier Korneae des mit dem von Kaluzny et al. 2006 aufgenommenen SOCT. Akute Keratitis durch zu langes Kontaktlinsentragen (A), chronische Keratitis assoziiert mit ulzerativer Kolitis (B) (63)	19
Abbildung 6: OptoVue RTVue Fourier-domain OCT welches zur Untersuchung der Probanden genutzt wurde (68).....	33
Abbildung 7: Darstellung des Auges und der Hornhaut einer augengesunden Probandin der Kontrollgruppe im Live-Scan aus der Sicht des Untersuchers. Aufnahme mittels OptoVue RTVue Fourier-domain OCT in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz.	34
Abbildung 8: Darstellung der Hornhaut bei einer augengesunden Probandin der Kontrollgruppe. Bildschirmfoto im Cornea adapter module (CAM) des OptoVue RTVue Fourier-domain OCT. Aufgenommen in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz.	35
Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Gruppen NCL, SCL und HCL.....	38
Abbildung 10: Altersverteilung der Gruppen NCL, SCL und HCL.....	39
Abbildung 11: Sphärischer Refraktionsfehler für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 für die Gruppen NCL, SCL und HCL	40
Abbildung 12: Cylindrischer Refraktionsfehler für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 für die Gruppen NCL, SCL und HCL	41
Abbildung 13: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{ET} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OD; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).	44

Abbildung 14: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{ET} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OS; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr). 45

Abbildung 15: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{CT} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OD; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr). 46

Abbildung 16: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{CT} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OS; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr). 47

Abbildung 17: Schirmer-Test II für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1, t_2 für NCL, SCL und HCL 48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die drei Gruppen NCL, SCL und HCL	30
Tabelle 2: Mittelwerte des BCVA und SD für das rechte und linke Auge (OD, OS)..	40
Tabelle 3: Mittelwerte sowie SD für CT in μm , gemessen im Vertex, vier parazentrale Zonen (pz) und vier periphere Zonen (p) zum Ausgangszeitpunkt (Baseline, t_1) sowie Follow-up (t_2).....	42
Tabelle 4: Mittelwerte sowie SD für ET in μm , gemessen im Vertex, vier parazentrale Zonen (pz) und vier periphere Zonen (p) zum Ausgangszeitpunkt (Baseline, t_1) sowie Follow-up (t_2).....	43
Tabelle 5: Schirmer-Test Laufstrecke (mm) zum Zeitpunkt t_1 für OD und OS der Gruppen NCL, SCL und HCL.....	48
Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD der Differenzvariablen der Schirmer-Test Laufstrecke (mm) zum Zeitpunkt t_1 für OD und OS zwischen den jeweiligen Gruppen NCL, SCL und HCL	49
Tabelle 7: Differenzvariable der Schirmer-Test Laufstrecke (mm) $t_{\text{Diff}} = t_2 - t_1$ für OD und OS für die Gruppen NCL, SCL und HCL.....	49
Tabelle 8: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Baseline (t_1) für OD	51
Tabelle 9: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Baseline (t_1) für OS	53
Tabelle 10: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Follow-up (t_2) für OD	55

Tabelle 11: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Follow-up (t_2) für OS 57

Tabelle 12: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL als Differenzvariable (t_2-t_1) für OD 59

Tabelle 13: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL als Differenzvariable (t_2-t_1) für OS 61

1 Einleitung¹

Dem Sinnesorgan des Sehens wird in der Literatur häufig die für den Menschen höchste Relevanz unter den Sinnesorganen zugeschrieben. Der Anteil an der Gesamtsinnesempfindung ist bei keinem anderen (Sinnes-) organ so hoch wie beim Auge (1). Nahezu die Hälfte der kortikalen Neurone haben eine Verbindung zur Verarbeitung visueller Information (2). Eine Einschränkung des Sehens geht häufig mit einer deutlichen Reduktion der subjektiven Lebensqualität einher (3-5).

Die Hornhaut, deren Untersuchung im Mittelpunkt dieser Dissertation steht, hat nur einen kleinen Anteil am hochkomplexen Aufbau des Auges und der weiteren Sehverarbeitung. Nichtsdestotrotz kann eine adäquate Visualisierung und Interpretation des Gesehenen nur dann erfolgen, wenn ein Zusammenspiel aller Teilkomponenten des Auges und der weiteren verarbeitenden Sehzentren gegeben ist. Der Hornhaut kommt hierbei eine essentielle Bedeutung zu. Sie kann als ein „optisches Fenster“ verstanden werden, welches das Sehen überhaupt erst ermöglicht (6). Eine krankhafte Veränderung der Hornhaut kann zu kornealer Erblindung führen und so das Sehen unmöglich machen. Ihre obligate Relevanz zeigt sich unter anderem darin, dass sie das häufigste transplantierte menschliche Organ ist, um eine Erblindung abzuwenden (1, 7, 8). Die physikalischen Eigenschaften der Hornhaut sind seit Jahrzehnten verstanden. Dennoch ist die Hornhaut intensiver Bestandteil aktueller Forschung. Dies begründet sich darin, dass zwar biomechanische Eigenschaften und die physiologische Bedeutung der einzelnen Hornhautschichten und ihrer umliegenden Strukturen umfassend beschrieben sind, jedoch neue Technologien im Bereich der Molekularbiologie und Biotechnologie zu einer deutlichen Erweiterung des Wissens bezüglich der Hornhaut führten. Unter anderem wird seit 2013 eine neue Hornhautschicht, die Dua-Schicht, diskutiert (9). Die wissenschaftliche Relevanz der Hornhaut zeigt sich überdies in dem namensgebenden Journal „Cornea – The Journal of Cornea and External Disease“, welches sich ausschließlich mit aktueller Forschung der Hornhaut und äußerer Augenabschnitte befasst.

¹ Ergebnisse dieser Dissertation wurden in *Sci Rep* **8**, 11526 (2018) veröffentlicht

Weltweit tragen in etwa 125 Millionen Menschen Kontaktlinsen. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Zahl der Kontaktlinsenträger weltweit steigt (10). Kontaktlinsen liegen der Hornhaut unmittelbar auf. Ihr Einsatzbereich ist umfassend und erschließt stetig neue Anwendungsgebiete. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Orthokeratologie, bei der eine Veränderung der Hornhautform durch formstabile Kontaktlinsen erzielt wird, fest in der Augenheilkunde etabliert. Darüber hinaus wird seit einigen Jahren in Betracht gezogen, Kontaktlinsen nicht nur zur Refraktionskorrektur, sondern auch zu diagnostischen Zwecken einzusetzen. Mittels in Linsen integrierter Sensortechnologie konnte bereits im Tierversuch gezeigt werden, dass eine konstante und valide Messung des Augeninnendrucks möglich ist (11). Dies kann potentiell zur Therapieüberwachung bei erhöhtem Augeninnendruck genutzt werden. Auch die Messung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes könnte auf diese Art und Weise nichtinvasiv durchzuführen sein und die Blutzuckermessung revolutionieren (12). Es ist folglich auf Grund der noch breiteren Anwendbarkeit auch in Zukunft mit einem Anstieg der Kontaktlinsenprävalenz zu rechnen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Kontaktlinsen im Allgemeinen als sicher gelten (13). Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass auch bei asymptomatischen Linsenträgern häufig eine bakterielle Besiedlung vorliegt (14). Berücksichtigt man die steigende Prävalenz des Kontaktlinsentragens ist folglich eine intensive Auseinandersetzung mit potentiellen Nebenwirkungen des Kontaktlinseneinsatzes vonnöten. Bedingt durch das Aufliegen der Kontaktlinsen auf der Hornhaut kann diese auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt werden (15). Einerseits kann es zu einer direkten mechanischen Schädigung des Hornhautepithels kommen, andererseits begünstigt das Tragen von Kontaktlinsen eine Keimbesiedlung und nachfolgende Infektionen bedingt durch Mikroorganismen.

Die exakte Bestimmung der Hornhautdicke und –epitheldicke, wie sie auch in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, ist für zahlreiche klinische Fragestellungen relevant. Anhand der Hornhautdicke können Rückschlüsse auf den intraokulären Druck gezogen werden, ebenso kann die Hornhautdicke Auskunft über korneale und systemische Erkrankungen liefern. Es wird diskutiert, inwiefern anhand der Hornhautdicke auch Aussagen über den Verlauf von Myopie oder retinale Erkrankungen getroffen werden können (16). Insbesondere prä- und postoperativ bei ophthalmochirurgischen Eingriffen ist eine Hornhautvermessung

unbedingt durchzuführen (17). Eine genaue Vermessung ist Voraussetzung, um die lichtbrechenden Eigenschaften operativ bei jedem Patienten individuell zu optimieren.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die quantitativen Auswirkungen des Tragens von Kontaktlinsen auf die Hornhaut, im Speziellen auf das Hornhautepithel zu untersuchen. Es sollte gezeigt werden, inwiefern sich die Hornhautdicke und Epitheldicke durch das Tragen von Kontaktlinsen verändern. Mit einer zweiten Messung nach einer definierten Kontaktlinsenkaenz wollten wir die Reversibilität möglicher Effekte an den untersuchten Strukturen untersuchen. Hierzu wurden die Hornhautdicke und Hornhautepitheldicke bei drei Untersuchungsgruppen gemessen:

- 1) Augen gesunder Probanden
- 2) Augen von Trägern weicher Kontaktlinsen
- 3) Augen von Trägern harter Kontaktlinsen

Verglichen wurde dabei inwiefern sich die Hornhautdicke und Epitheldicke zwischen den einzelnen Gruppen vor Beginn der Intervention unterschied. Es wurde untersucht, ob und in welchem Maße sich die beschriebenen Durchmesser innerhalb der Gruppen veränderten, wenn für einen definierten Zeitraum von vier bis fünf Tagen auf das Tragen der Linsen verzichtet wurde. Die Bestimmung der Korrelation zwischen dem Tragen der Kontaktlinsen, respektive der Kontaktlinsenkaenz und der Hornhautdicke sowie der Hornhautepitheldicke im Vergleich zur Referenzgruppe gesunder Probanden wurde aufgezeigt.

In einem Folgeprojekt werden die bei den Untersuchungen gewonnenen Proben der Tränenflüssigkeit einer Proteomanalyse zugeführt. Proteomik bezeichnet die Analyse der Proteine eines Organismus oder definierten Mediums. Im Gegensatz zum Genom unterliegt das Proteom einer ständigen Dynamik und verändert sich (18). Folglich ändert sich die Proteinexpression bei vielen pathologischen Prozessen. Von einer Analyse des Proteoms der Tränenflüssigkeit erhoffen wir, Rückschlüsse auf ebensolche pathologische Prozesse ziehen zu können. Potentiell ist es auf diese Weise möglich, Erkrankungen des Auges, sowie systemische Erkrankungen, welche das Auge affektieren, frühzeitig zu diagnostizieren (19). Die in dieser Dissertation beschriebenen quantitativen Veränderungen an der Hornhaut werden so durch eine qualitative Analyse der Tränenflüssigkeit, die in direktem Zusammenhang mit der Hornhaut und dem Tragen von Kontaktlinsen steht, erweitert.

2 Literaturdiskussion

Die Literaturdiskussion führt in den anatomischen Aufbau sowie die physiologische Funktion der Hornhaut ein. Weiterhin schafft sie einen Überblick über die Entwicklung von Kontaktlinsen und umreißt deren Nutzen in der Augenheilkunde. Abschließend wird die optische Kohärenztomographie als vergleichsweise junges bildgebendes Verfahren vorgestellt. Es wird die technische Entwicklung der OCT-Technologie (optical coherence tomography) seit ihrer Innovation in den frühen 1990er-Jahren erläutert und aufgezeigt, dass diese sich in der Augenheilkunde zunehmend als bildgebendes Verfahren etabliert hat.

Anhand der in der Literatur publizierten Studien zur Vermessung der Hornhaut mittels OCT wird verdeutlicht, für welche Fragestellungen eine Vermessung der vorderen Augenabschnitte mittels OCT sinnvoll ist. Im Besonderen wird auf Publikationen eingegangen, die sich mit der Vermessung der Hornhaut sowie der Hornhautepitheldicke befassen. Bei sämtlichen Ausführungen werden bis Oktober 2018 erschienene Publikationen berücksichtigt.

2.1 Die Hornhaut

Die Hornhaut (Kornea) stellt die äußerste Schicht des Auges dar (siehe Abb. 1). Ihr liegt in Abgrenzung des menschlichen Auges zur Umwelt lediglich der Tränenfilm auf. Sie bildet zusammen mit der Lederhaut (Sklera) „die Hülle des Augapfels.“(20)

Die Hornhaut ist elementarer Bestandteil des Auges, da sie zahlreiche, für das Sehen obligat wichtige Funktionen erfüllt. Einerseits ist sie für ca. Dreiviertel der Gesamtbrechkraft des Auges verantwortlich (21). Mit ihrer maßgeblichen Refraktion von 43 Dioptrien (dpt) am optischen Apparat ist sie für eine adäquate Abbildung des Gesehenen auf der Netzhaut unabdingbar. Ihre physiologische Transparenz garantiert hierbei den Durchtritt des Lichtes zu den weiter innen gelegenen Strukturen des Auges bis hin zur Retina. Des Weiteren besitzt die Hornhaut als äußere Barriere des Auges eine schützende Funktion. Sie verhindert den Eintritt von organischen und anorganischen Umweltstoffen (20).

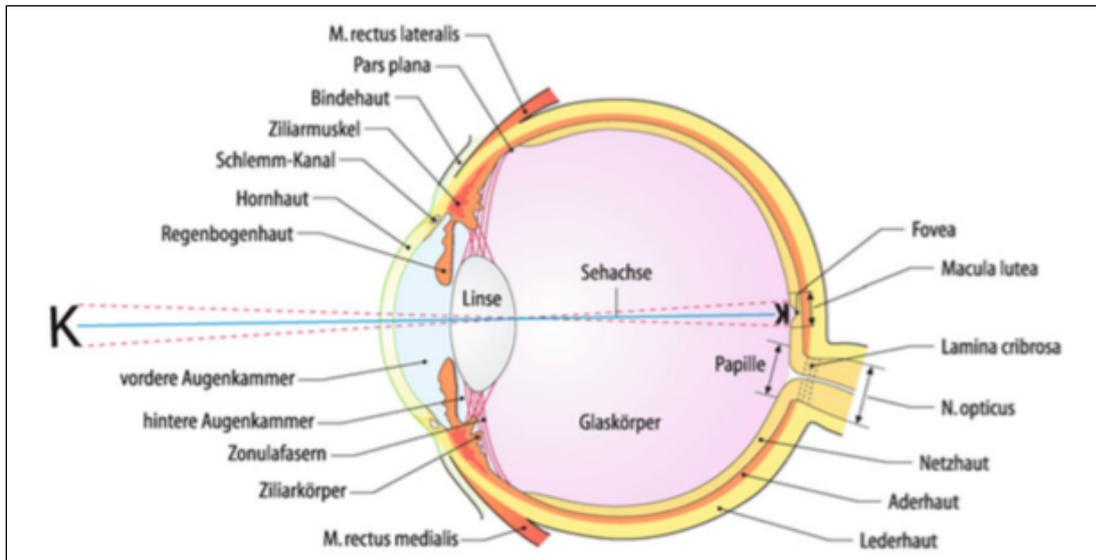


Abbildung 1.: Schematischer Aufbau des Auges (20)

2.2 Anatomie der Hornhaut

Die Hornhaut ist in die Sklera eingebettet, in die sie seitlich übergeht. Zentral ist sie im Mittel 540 µm dick, hier ist ihre Krümmung am stärksten. Zur Peripherie, sprich in Richtung des Übergangs zur Sklera, flacht sie ab, wobei sie gleichzeitig an Dicke zunimmt. Der vertikale Hornhautdurchmesser beträgt durchschnittlich 11,5 mm, der horizontale Hornhautdurchmesser misst durchschnittlich 12,0 mm (21). Bei einem Durchmesser unter 10,0 mm spricht man von Mikrokornea, über 13,0 mm von Makrokornea (Megalokornea) (20).

Die Hornhaut setzt sich aus fünf Schichten zusammen. Von außen nach innen gliedern sich diese in:

1. Das Epithel
2. Die Bowman-Membran
3. Das Stroma
4. Die Descemet-Membran
5. Das Endothel

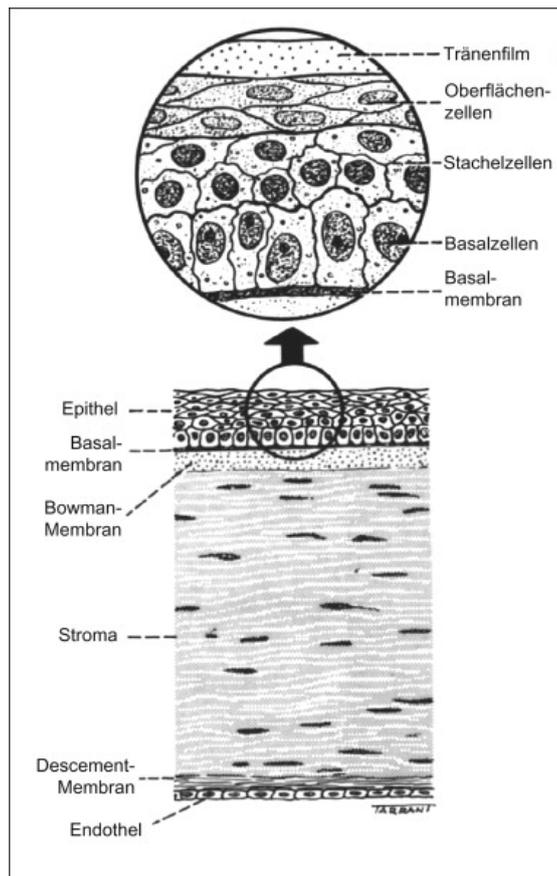


Abbildung 2. Anatomie der Hornhaut (21)

Die fünf Hornhautschichten lassen sich histologisch unterscheiden und werden nachfolgend beschrieben. Für eine Darstellung der Hornhautschichten siehe Abbildung 2.

Die zur Umwelt abgrenzende äußere Schicht der Hornhaut ist das Epithel. Das Epithel ist ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel. Das Epithel ist mit seinen basalen Zellen in der Bowman-Membran, einer festen Membran aus kollagenem Bindegewebe, verankert. Die Bowman-Membran wird als zweite Hornhautschicht bezeichnet. Embryologisch entstammt das Hornhautepithel dem Ektoderm (1). Hierbei kommt den Stammzellen eine wesentliche Funktion zu. Für den Erhalt eines physiologischen, gesunden Hornhautepithels sind sie unverzichtbar. Die Stammzellen dienen als junktionale Barriere. Ein Überwachsen des Bindegewebes auf die Hornhaut wird auf diese Weise verhindert. Entsprechend kann es bei einem Nichtaufrechterhalten der Funktion oder einem Mangel an Limbusstammzellen zu Pathologien kommen. Zu nennen sind chronische Epitheldefekte, ein Überwachsen der Bindehaut auf die Hornhaut oder auch Vaskularisationen der Hornhaut (21).

Das Hornhautstroma ist die dickste der fünf Hornhautschichten. Sie misst durchschnittlich ca. 550 µm. Damit macht das Stroma um die 90 % der Hornhautdicke aus (21). Das Stroma setzt sich aus kollagenem Bindegewebe des Typ I und III zusammen. Sehr kleine Hornhautfibrillen mit konstanter Dicke (25-30 nm) sind parallel angeordnet und befinden sich innerhalb einer 5-6 µm messenden Hornhautlamelle. Das gesamte Stroma besteht aus etwa 100-150 dieser Lamellen. Seine Festigkeit erlangt es dadurch, dass die Fibrillen benachbarter Lamellen senkrecht aufeinander stehen. Eine hohe Transparenz wird dadurch gewährleistet, dass das Stroma zellarm ist. Zudem ist es nicht vaskularisiert, es befinden sich keine Blutgefäße hierin. Immunbiologisch nimmt die Hornhaut auf Grund dieser Eigenschaft eine Sonderrolle ein. So ist bei einer Hornhauttransplantation das Abstoßungsrisiko, verglichen mit anderen Organen, geringer. Dies trifft selbst dann zu, wenn kein körpereigenes oder gewebetypisiertes Hornhautmaterial zur Transplantation genutzt wird. Embryologisch ist das Hornhautstroma dem Mesoderm zuzuordnen. Das Stroma ist begrenzt regenerationsfähig (1).

Die vierte Hornhautschicht wird Descemet-Membran genannt. Sie besteht aus einem Kollagenfibrillengitterwerk und ist insgesamt dünn. Das Kollagen der Descemet-Membran unterscheidet sich von jenem des Stromas. Die Descemet-Membran kann nochmal in zwei Zonen unterteilt werden. Die vordere Zone entwickelt sich in utero. Die hintere, auch posteriore Schicht genannt, ist im Gegensatz zur vorderen Zone weniger geordnet und wird von den Endothelzellen gebildet. Sie hat ein Regenerationspotenzial (21).

Das Endothel grenzt die Hornhaut innenliegend zur vorderen Augenkammer ab. Das Endothel wird auch als Endothelzellschicht bezeichnet. Es setzt sich aus einer einfachen Schicht polygonaler Zellen zusammen. Diesen Endothelzellen kommt eine wichtige Aufgabe zu. Sie dienen der Hornhautentquellung, indem dem Stroma mittels einer Pumpfunktion während des gesamten Lebens überschüssige Flüssigkeit entzogen wird. Die Zellen sind nicht regenerationsfähig und nehmen in ihrer Anzahl durchschnittlich um 0,6 % jährlich ab. Um den entstehenden Raum auszufüllen, werden die benachbarten Zellen derjenigen, welche absterben, größer. Erreicht die Zelldichte ca. 500 Zellen/mm² oder weniger, kann die Pumpfunktion nicht mehr adäquat aufrechterhalten werden. Es kommt zu einem Hornhautödem. Die

Hornhauttransparenz nimmt in Folge dessen ab (21). Embryologisch entstammt das Endothel der Neuralleiste (1).

2.3 Physiologie der Hornhaut und des Tränenfilms

Die regelrechte Funktion aller Schichten der Hornhaut trägt zur physiologischen Funktion der Hornhaut bei. Analog zur oben beschriebenen Anatomie lassen sich den einzelnen Hornhautschichten die entsprechenden physiologischen Funktionen zuordnen.

Das Epithel der Hornhaut hat in erster Linie eine schützende Funktion. Es stellt eine Barriere gegen das Eindringen von Bakterien und Fremdstoffen dar (1).

Das Hornhautstroma besitzt eine stabilisierende Funktion. Seine Transparenz gewährleistet die optische Funktion der Hornhaut (1).

Dem Endothel kommt einerseits die Pumpfunktion zu. Durch den aktiven Transport von Natrium-, Kalium- und Hydrogenkarbonationen aus dem Endothel in die Vorderkammer wird dem Hornhautstroma Wasser entzogen. Des Weiteren haben die Zonulae occludentes eine schützende Funktion. Sie verhindern ein Eindringen von Wasser in das Hornhautstroma (1).

Von entscheidender Bedeutung für eine adäquate Funktion der Hornhaut ist zudem der Tränenfilm. Er führt zu einer Glättung an der lichtbrechenden Oberfläche der Hornhaut. Ohne diesen Tränenfilm wäre das Epithel uneben und die Brecheigenschaften der Hornhaut wären herabgesetzt. Darüber hinaus findet über den Tränenfilm eine Ernährung des Hornhautepithels statt. Da die gesunde Hornhaut keine Blutgefäße enthält, findet die Sauerstoffversorgung von außen über die Luft und damit einhergehend über den Tränenfilm statt. Seitlich wird die Hornhaut mit Sauerstoff über das Randschlingennetz der Bindehautgefäße versorgt, von innen erfolgt die Sauerstoffversorgung über das Kammerwasser. Das im Tränenfilm enthaltene Enzym Lysozym wirkt bakterizid und unterstützt zusätzlich die Abwehr gegenüber bakteriellen Erregern (1). Physiologischerweise setzt sich der Tränenfilm aus drei Schichten zusammen: Eine äußere, 0,1µm dünne, Lipidschicht wird von den Meibom-Drüsen sezerniert. Sie verzögert eine Verdunstung der wässrigen Schicht des Tränenfilms. Ein Mangel der Lipidschicht führt folglich zu einem trockenen Auge. Die wässrige Schicht macht den größten Anteil am Tränenfilm aus und führt im Besonderen zur oben genannten Versorgung mit atmosphärischem Sauerstoff. Eine antibakterielle

Komponente umfasst IgA, Lysozym und Laktoferrin. Sie wird von den Tränendrüsen sezerniert. Die innere Schicht ist eine Muzinschicht. Diese besitzt die Aufgabe, durch Befeuchtung der Hornhaut eine Umwandlung des hydrophoben Hornhautepithels in eine hydrophile Oberfläche zu schaffen. Sie ist im Wesentlichen Filmbildner (21).

Zur Gewährleistung der genannten Funktionen dienen mehrere schützende Faktoren. Zum einen ist das der mechanische Schutz durch Lidschluss. Zum anderen ist die Hornhaut ausgesprochen sensibel innerviert. Viele frei endende Nervenfasern des 1. Trigeminasastes ziehen durch die Hornhaut. Entzündungen oder Verletzungen können in der Folge zu vermehrtem Lidschluss, Schmerzen und gesteigertem Tränenfluss führen (1).

2.4 Die klinische Relevanz der Hornhautdicke

Die Bestimmung der Hornhautdicke hat in vielerlei Hinsicht klinische Relevanz. In einer weltweiten Metaanalyse zeigten Doughty et al. im Jahr 2000, dass schon moderate Veränderungen (10 %) von CCT (central corneal thickness) einen nachweisbaren Effekt auf tonometrische Messungen bei der Glaukomdiagnostik haben (22). In einer groß angelegten Studie mit 7313 Probanden unterstrich eine weitere Arbeitsgruppe im Jahr 2005, dass eine positive Korrelation zwischen CCT und IOD (intraokulärer Druck) nach Goldmann-Appplanationstonometrie nachzuweisen ist. So führe ein 10 % größerer Wert für CCT zu einer um 0.2 bis 2.9 mmHg erhöhten IOD-Messung (23, 24). Resultierend kommt es zu einer Überschätzung des IODs bei hohen CCT Werten und zu einer Unterschätzung bei niedrigen CCT Werten (25). Der IOD ist nach wie vor der signifikanteste Risikofaktor für das Glaukom und ist bis dato der einzige Parameter, dessen therapeutische Einstellung die Glaukominzidenz und –progression reduziert, weshalb eine zuverlässige Bestimmung wichtig erscheint (25-27). Brandt et al. betonen, dass CCT möglicherweise nur ein möglicher Confounder bei der Messung vom IOD sei, dieser jedoch für eine adäquate Messung des IODs unbedingt berücksichtigt werden müsse (28).

Stoffwechselprozesse können das Quellverhalten okulärer Strukturen modulieren. Lee et al. wiesen dickere Hornhäute bei Diabetikern nach. Dabei besteht zwischen der Länge der diabetischen Erkrankung und CCT eine positive Korrelation (29). Ozdamar et al. bestätigten diesen Zusammenhang 2010 neben weiteren Arbeitsgruppen (30). Unter der

Gabe des Betarezeptorblockers Timolol zeigten Grueb et al. erstmals neben der Augeninnendruck senkenden Wirkung auch eine signifikante Zunahme der Hornhautdicke (31). Auch Kontaktlinsen können zu einer Zunahme der Hornhautdicke führen. Je länger diese getragen werden und je schlechter die Sauerstoffversorgung der Kornea durch die Kontaktlinsen ist, desto stärker entwickelt sich eine korneale Schwellung (32, 33).

Allgemeingültig formulieren Ehlers et al., dass es zu einer kornealen Schwellung kommt, wenn das Hornhautepithel oder –endothel entfernt, oder deren biologische Aktivität herabgesetzt wird (16). Hornhautepithel und –endothel sind für die Integrität der Hornhaut essentiell. Man kann aus diesen Erkenntnissen die Signifikanz der korrekten Hornhautdicken- und Krümmungbestimmung in der ophthalmologischen Chirurgie ableiten. Bei diesen operativen Verfahren wird die Hornhaut absichtlich oder notwendigerweise affektiert. In der Kataraktchirurgie wurde eine Zunahme der Hornhautdicke und deren Korrelation mit der Abnahme der Endothelzellichte nachgewiesen (34). Bei der Keratoplastik, bei der es entweder zum Ersatz kornealer Strukturen durch Spenderkornea oder eine Veränderung der kornealen Brecheigenschaften durch physikalische Einwirkung kommt, muss die Kornea zur Operationsplanung, respektive zur Therapiekontrolle vermessen werden (1, 35). Auch bei einer LASIK-Operation ist eine präoperative Bestimmung der Hornhautdicke notwendig. Sie liefert Aussagen über die potentielle Korrekturmöglichkeit von Myopie und Astigmatismus (36, 37). Zur objektivierbaren Operationskontrolle erfolgt postoperativ ebenfalls eine Vermessung der Hornhaut.

Unter anderem aus den beschriebenen klinischen Implikationen leitet sich ab, dass die Bestimmung der Hornhautdicke im Allgemeinen Bestandteil - sowie im Besonderen perioperativer - ophthalmologischer Untersuchung sein sollte.

2.5 Geschichte der Kontaktlinsen

Die wohl älteste überlieferte Idee eines visuskorrigierenden Eingriffs an der Hornhaut stammt von Leonardo DaVinci. In einer Schrift von 1508 schlug er vor, ein mit Wasser gefülltes Glas dem Auge aufzusetzen, um so die Lichtbrechung schon vor dem Auge zu beeinflussen (38). In den nachfolgenden knapp 400 Jahren gab es auf Grund mangelnden technischen Fortschritts kaum Neuerungen in Bezug auf die Idee einer dem

Auge aufliegenden Visuskorrektur. Ende des 19. Jahrhunderts entwickelten Adolph Eugen Fick, Eugene Kalt und August Müller unabhängig voneinander die ersten Kontaktlinsen im herkömmlichen Sinne. Sie bestanden aus Glas, waren vergleichsweise schwer und ließen keine Luft an die Hornhaut. Sie konnten folglich nur kurz getragen werden (39). Als Meilenstein in der Entwicklung der Kontaktlinsen zählt der Einsatz von Kunststoff durch William Feinbloom. Kunststoff, genauer PMMA (Polymethylmethacrylat), ermöglichte in Kombination mit Glas eine Gewichtsreduktion der Linsen, eine etwas bessere Verformbarkeit und somit Anpassung an das Auge sowie angenehmeren Tragekomfort (39). Im Jahr 1948 war es der amerikanische Augenoptiker Kevin Tuohy, der eine gänzlich aus PMMA bestehende Kontaktlinse patentieren ließ (39).

Im Allgemeinen kann die Funktionsweise von Kontaktlinsen und deren Klassifikation wie folgt beschrieben werden: „Kontaktlinsen schwimmen auf dem Tränenfilm und haften durch Adhäsion auf der Hornhaut.“ (20) Sie dienen in erster Linie der Visuskorrektur und können bei Myopie, Hyperopie sowie Astigmatismus zum Einsatz kommen. Kontaktlinsen können anhand ihrer physikalischen Eigenschaften in zwei Gruppen eingeteilt werden: Einerseits sind das harte, auch als formstabil bezeichnete Kontaktlinsen. Sie behalten außerhalb des Auges ihre Form. Andererseits gibt es weiche Kontaktlinsen. Sie verlieren außerhalb des Auges ihre Form und müssen deshalb in Flüssigkeit aufbewahrt werden (1).

2.6 Formstabile, harte Kontaktlinsen

Moderne, harte Kontaktlinsen sind etwas kleiner als die Kornea. Sie besitzen einen Durchmesser von 8 - 10 mm. Ihr Sitz ist zentrisch. Auf Grund ihrer geringen Größe sind sie beweglich, sodass sie bei einem Lidschlag hochgezogen werden. Bei Öffnung des Lids sinken sie wieder ab. Durch diese Verschiebbarkeit wird der Tränenfilm zwischen Kontaktlinse und Hornhaut erneuert. Dies ist wegen der Undurchlässigkeit der harten Linsen für Sauerstoff notwendig, um eine Sauerstoffversorgung des Hornhautepithels zu gewährleisten. Formstabile Kontaktlinsen bestehen nicht aus Glas. Sie setzen sich aus Kunststoffverbänden zusammen, die Polymethylmetacrylat oder Celluloseacetobutyrat enthalten. Auf Grund ihrer Formstabilität sind harte Linsen widerstandsfähiger und die

Pflege der Linsen leicht. Sie finden insbesondere Anwendung bei einem Astigmatismus, da dieser mit harten Linsen besser zu korrigieren ist als mit weichen Kontaktlinsen (20).

2.7 Weiche Kontaktlinsen

Im Gegensatz zu den harten Kontaktlinsen setzen sich weiche Kontaktlinsen aus Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und weiteren Copolymeren zusammen. Sie weisen einen mit 30 - 85 % hohen Wassergehalt auf und zeichnen sich durch eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit aus. Dadurch sind sie leicht zerreißbar. Weiche Kontaktlinsen sind größer als harte Kontaktlinsen. Sie bedecken in der Peripherie den Hornhautrand, da der Durchmesser 12,5 – 16 mm beträgt. Ihren Sitz bezeichnet man als korneoskleral. Auf Grund der Größe kommt es trotz der hohen Sauerstoffdurchlässigkeit nicht selten zu Gefeinsprossungen. Diese Gefäße entstammen dem Randschlingennetz und ziehen in die Hornhaut hinein. Ihre weiche Form erfordert höhere Ansprüche an Pflege, Reinigung und Aufbewahrung. Auch die Infektionsgefahr der Hornhaut ist bei weichen Linsen größer als bei harten Linsen. Die Größe der Linsen sichert andererseits einen guten Sitz auf dem Auge. Weiche Kontaktlinsen sind zudem einfacher zu wechseln und ihre Verträglichkeit ist höher als die harter Kontaktlinsen (20).

2.8 Vorteile von Kontaktlinsen

Die Vorteile des Tragens von Kontaktlinsen gegenüber einer Brille sind vielfältig. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen führen sie zu einer erhöhten Lebensqualität (40). Eine Brille stört potentiell das Aussehen im Gegensatz zu Kontaktlinsen. Nicht selten werden Kontaktlinsen auf Grund von kosmetischen Vorzügen angewandt. Aber auch physikalisch bieten sie Vorzüge. Im Gegensatz zur Brille bilden sie auf Grund des direkten Aufliegens auf der Hornhaut in natürlicher Größe ab (20). Kurzsichtige, bei denen eine Brille zu einer Verkleinerung des Gesehenen führt, erreichen mit Kontaktlinsen eine größere Abbildung des Bildes auf der Netzhaut (20). Die Sehschärfe ist dadurch in diesem Fall im Vergleich zur Brillenkorrektur höher. Die genaue Adaptation auf der gebogenen Hornhaut und die Blickfolge der Kontaktlinsen haben den Vorteil, dass in alle Richtungen scharf gesehen werden kann (20). Das Tragen einer Brille geht beim seitlichen Blick mit Abbildungsfehlern einher. Kontaktlinsen bieten sich

insbesondere für sportliche Aktivitäten auf Grund geringeren Verletzungsrisikos an (20). Zudem beschlagen sie nicht bei hoher Luftfeuchtigkeit oder beim Wechsel von kalten in warme Räume. Diese Vorteile nutzen im Speziellen Berufsgruppen wie beispielsweise Köche und Seeleute. Das Gesichtsfeld wird nicht wie bei einer Brille durch deren Fassung eingeengt (20).

2.9 Nachteile von Kontaktlinsen

Der direkte Kontakt von Kontaktlinsen auf der Hornhaut geht potentiell mit Irritationen einher. Es gibt große interindividuelle Unterschiede bei der Verträglichkeit von Kontaktlinsen. Dies gilt insbesondere für die Tragezeit. Diese nimmt bei formstabilen Kontaktlinsen erst mit der Zeit und über Gewöhnung zu. Nicht alle Menschen vertragen folglich das ganztägige Tragen von Kontaktlinsen. Dies ist ein deutlicher Nachteil gegenüber einer Brille (20). Die Handhabung der Kontaktlinsen erfordert Übung. Ältere oder ungeschickte Menschen erlernen das Einsetzen in manchen Fällen nicht, weshalb Kontaktlinsen für diese Personen keine Option darstellen. Auch falsches oder unaufmerksames Einsetzen kann zu Erosionen und einer Epithelverletzung führen (20). Weiche Linsen können wie oben beschrieben zu einer Gefäßeinsprossung, insbesondere, am oberen Limbus, führen. Einer mangelhaften Reinigung kann eine hochvirulente Keimbesiedlung in den Reinigungsgefäßen folgen. Diese Keime verursachen in einigen Fällen schwere Hornhautgeschwüre. Erwähnenswert ist, dass diese Keime einfacher an weichen Kontaktlinsen als an formstabilen Kontaktlinsen haften. Eine Keimbesiedlung über weiche Kontaktlinsen ist die häufigste Ursache für Hornhautgeschwüre bei jungen Patienten. Eine mechanische oder allergische Reizung tritt vor allem auf, wenn sich Fremdkörper auf der Oberfläche befinden. Das resultierende Krankheitsbild bei weichen Kontaktlinsen wird folliculäre Konjunktivitis genannt. Staubige oder trockene Luft kann ebenfalls zu Irritationen führen, indem Staubteilchen unter die Kontaktlinsen gelangen (20). Bei diesen Umweltbedingungen muss entsprechend auf eine Brille umgestiegen werden, wenn eine Sehhilfe zwingend notwendig ist. Auch finanziell sind Kontaktlinsen einer Brille gegenüber im Nachteil. Sie sind in Standardausführung teurer als eine Einstärkenbrille ohne aufwändige Schliffe. Es fallen zudem Folgekosten für Pflegemittel an (20).

2.10 Demographische Entwicklung von Kontaktlinsen

Die weltweite Verschreibung von harten Kontaktlinsen belief sich im Jahr 2015 auf 13 % an den Gesamtverschreibungen. Hierbei entfallen 11 % auf klassische, harte Kontaktlinsen und 2 % auf das Anwendungsgebiet der Orthokeratologie. Es ist zu beachten, dass im europäischen Markt der Verschreibungsanteil auf Grund von lokalen Anbietern individueller Kontaktlinsenanpassung deutlich höher liegt. Deutschland nimmt mit 58 % eine Spitzenposition ein. Weltweit hat die Verschreibung harter Kontaktlinsen zwischen 2000 und 2010 leicht abgenommen, steigt jedoch seit 2010 auf Grund von Orthokeratologie und Sklerallinsen wieder moderat an (41).

Weiche Kontaktlinsen machen weltweit 84 % der Neuverschreibungen und 87 % der Wiederverschreibungen aus. Den größten Anteil an weichen Kontaktlinsen haben Silikon-Hydrogel-Linsen, deren Anteil 54 % aller Anpassungen ausmacht. Torische Linsen machen 22 % der Verschreibungen aus, 11 % der Linsen werden aus kosmetischen Gründen verschrieben. Letztere sind in Asien sehr populär und machen dort bis zu 61 % (Taiwan) der Gesamtverschreibungen der weichen Linsen aus. Die meisten verschriebenen weichen Kontaktlinsen sind Monatslinsen (42 %), Tageslinsen (30 %) oder Wochenlinsen (14 %). Weniger als 10 % werden für ein Langzeittragen verschrieben (41).

2.11 Indikationen für Kontaktlinsen

Die Indikationen für Kontaktlinsen können im Wesentlichen fünf Kategorien zugeordnet werden. Diese umfassen den mechanischen Schutz, Symptomreduktion, den Zusatz zur Heilungsförderung kornealer Erkrankungen, die Applikation von Medikamenten sowie kosmetische Aspekte (42).

Innerhalb dieser Kategorien gibt es zahlreiche Pathologien, die eine Anwendung der Kontaktlinsen rechtfertigen. Neben diesen allgemeingültigen Kriterien ist eine Betrachtung der Verschreibungsindikation für harte Linsen aufschlussreich, da sie wie oben beschrieben einen deutlich kleineren Anteil an der Gesamtverschreibung aufweisen als die weichen Kontaktlinsen. Harte Kontaktlinsen eignen sich besonders gut bei schweren Formen der Ametropie oder des regulären Astigmatismus, bei irregulärem Astigmatismus, Keratokonus oder anderen kornealen Erkrankungen mit Brechungsanomalien. Diese Patienten können auch mit harten Linsen einen guten Visus

erreichen, was mit weichen Kontaktlinsen oder Brillengläsern nicht möglich wäre (43-45).

2.12 Komplikation: Das trockene Auge

Das trockene Auge (DED, dry eye disease) ist eine multifaktorielle Erkrankung (46). Synonym spricht man auch von KCS (Keratoconjunctivitis sicca), wobei die Erkrankung von Kanski wie folgt definiert wird: „Ein trockenes Auge entsteht, wenn das Tränenvolumen zu gering oder die Tränenzusammensetzung verändert ist, was zu einem instabilen Tränenfilm und Erkrankungen der Augenoberfläche führt“ (21). Klinisch imponiert ein homogenes Beschwerdebild. Hierbei sind unter den okulären Symptomen wie unscharfes Sehen, Rötung und allgemeinem Unwohlgefühl, Trockenheits-, Sandgefühl und Brennen vorherrschend. Diese Symptome nehmen typischerweise im Verlauf des Tages zu. Aggravierend kann sich das Beschwerdebild zeigen, wenn es zu einer verstärkten Tränenverdunstung kommt. Häufige, auslösende Faktoren sind Klimaanlage, Wind oder Heizung. Auch bei langzeitigem Lesen, bei welchem die Blinzelfrequenz herabgesetzt ist, kommt es zu verstärkter Tränenverdunstung (21).

Durch seinen modulierenden Einfluss und die Interaktion mit der Hornhaut stellt auch das Tragen von Kontaktlinsen eine mögliche Ursache für Tränenfilminstabilität und Tränenhyperosmolarität dar. Diese Mechanismen können ebenfalls zu einem trockenen Auge führen (46). Kontaktlinsen begünstigen darüber hinaus einen Abfall des pH-Wertes und somit eine korneale Azidose (47). Von entscheidender Bedeutung ist hier die nicht mehr optimale Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung der Kornea auf Grund der mechanischen Barriere (48).

DED ist epidemiologisch relevant, da es sich um eine häufige Erkrankung handelt. Studien schätzen die Prävalenz der Erkrankung auf 4-33 % (49). Dabei zeigen sich große Unterschiede, abhängig von der Untersuchungsmethode, der geographischen Verteilung (50), sowie Alter und Geschlecht, wobei insbesondere Frauen, älter als 45 Jahre, betroffen sind (51). Insbesondere die Lebensqualität ist bei Patienten mit DED im Vergleich zur augengesunden Bevölkerung eingeschränkt (52).

2.13 Die optische Kohärenz-Tomographie

Die OCT-Technologie stellt ein bildgebendes Verfahren dar. Ähnlich wie Ultraschall, CT (computed tomography) und MRI (magnetic resonance imaging), welche allesamt etablierte Verfahren in der bildgebenden Medizin sind, ermöglicht auch die OCT-Technologie eine in vivo Untersuchung an biologischem Material. Sie wurde 1991 erstmals als medizinisch-bildgebende Untersuchung in der Fachzeitschrift Science von Huang et al. beschrieben (53). Seitdem wurde die Technologie stetig weiter entwickelt, wodurch ihr Einsatzbereich vom experimentellen Bereich erfolgreich in die klinische ärztliche Tätigkeit überführt werden konnte (54-59).

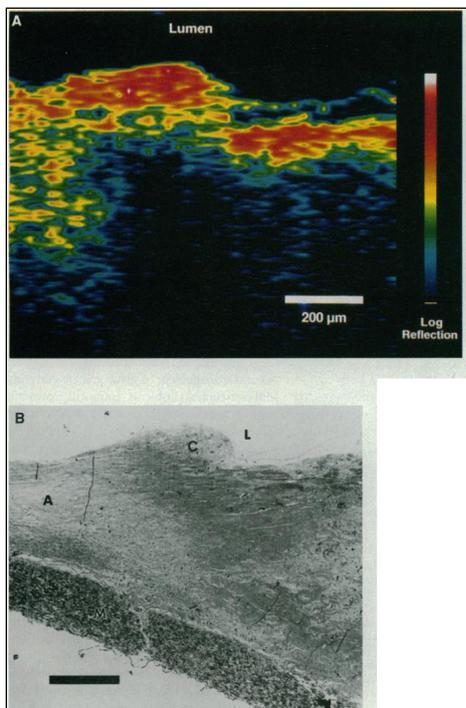


Abbildung 3: Optische Kohärenztomographie einer humanen koronaren Arterie (A) und ein histologischer Abschnitt der gleichen Probe (B). Arterielle Proben einer 68-jährigen, an Myokardinfarkt verstorbenen Frau. (53)

2.14 Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie

Das OCT-Verfahren beruht auf der Aussendung und Reflektion von Licht. Vorteilhaft ist, dass kein Kontakt zum zu untersuchenden Gewebe hergestellt werden muss. Es handelt sich folglich um ein nicht-invasives, kontaktloses Untersuchungsverfahren. Mittels dieser Messtechnik liefert die optische Kohärenztomographie eine Querschnittsbildgebung mit einem Auflösungsvermögen im Mikrometerbereich (60). Um Strukturen biologischer

Gewebe zu vermessen, können sowohl niedrig kohärentes Licht als auch ultrakurze Laserpulse genutzt werden. Ein optisches Signal, welches durch ein Gewebe gelangt oder von diesem reflektiert wird, enthält eine Lichtlaufzeitinformation (engl. TOF=time-of-flight). Diese liefert räumliche Information über die Mikrostruktur des Gewebes (53). Vereinfacht beschrieben bedeutet dies, dass anhand der Lichtstreuung und Reflexionen bei gleichzeitiger Abbildung eines Referenzlichtstrahles die Struktur und Größenverhältnisse des zu untersuchenden Gewebes berechnet werden kann.

Die 1991 vorgestellte Time-Domain OCT-Technologie (TDOCT) beruht auf folgendem Funktionsprinzip: Eine superlumineszente Diode (SLD) sendet einen kohärenten Lichtstrahl mit einer Frequenz von 830nm aus. Dieser gelangt in ein Michelson-Interferometer, in dem dieser durch einen halbdurchlässigen Spiegel in zwei Lichtstrahlen aufgespalten wird. Die zwei entstanden Lichtstrahlen haben einen unterschiedlichen Laufweg. Der eine trifft auf das Untersuchungsmaterial und wird von diesem reflektiert. Der andere Lichtstrahl trifft auf einen Referenzspiegel und wird ebenfalls reflektiert. Die Amplituden und die zeitliche Information der Reflektionen des zu untersuchenden Gewebes können gemessen werden, da die beiden Lichtstrahlen im Michelson-Interferometer vereint werden und ein Interferenzsignal entsteht. Es kann ein zweidimensionales Bild des Gewebes errechnet werden (53).

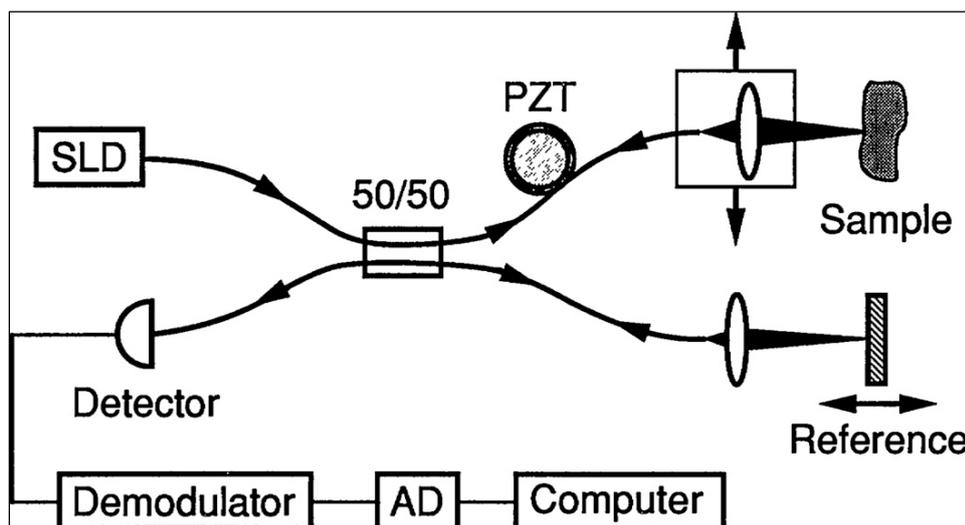


Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines OCT-Geräts (53)

Neben der herkömmlichen Spaltlampenuntersuchung hatte man Ende der 1990 er Jahre andere, besser abbildende Untersuchungsmethoden entwickelt, um insbesondere die Kornea und deren Pathologien detailreicher darzustellen. Zu nennen sind unter anderen

das Orbscan Topographie System (Orbscan, Bausch und Lomb, USA) (61), die rotierende Scheimpflug Kamera (Pentacam, Oculus, USA) (62) sowie die zu diesem Zeitpunkt am weitesten verbreitete Ultraschall Pachymetrie (62). Jedoch eignen sich diese Untersuchungsmethoden nicht für eine detaillierte Querschnittsabbildung der Hornhaut (63).

2.15 Technischer Fortschritt der optischen Kohärenztomographie

Die Weiterentwicklung der Time-Domain OCT-Technologie wird als Spectral OCT-Technologie (SOCT) bezeichnet. Wesentlicher Unterschied zur TDOCT-Technologie besteht in der Verarbeitung des vom Objekt reflektierten Lichts. Ein SOCT arbeitet im Gegensatz zum TDOCT mit einem statischen und nicht mit einem beweglichen Referenzspiegel. Der Scanvorgang wird durch eine Spektralanalyse des Interferenzsignals ersetzt. Diese Spektralanalyse wird auch Fourier-Transformation genannt, was zu einer alternativen Namensgebung des SOCT, der Fourier-domain OCT (FDOCT) führte. Folglich muss als Spektrometer eine CCD- (charge-coupled device) Kamera genutzt werden (63). Diese Verbesserungen bringen eine höhere Sensitivität gegenüber der TDOCT mit sich (64). Zugleich ist eine erheblich schnellere Messung (Faktor 100) als bei einem TDOCT möglich, was augmentierend zu einer deutlich besseren Bildqualität als bei einem herkömmlichen OCT-Gerät führt (63).

2002 gelang eine erste in vivo SOCT-Tomographie einer gesunden Kornea (65). Mit den bereits genannten technischen Verbesserungen der schnelleren Aufnahmemöglichkeit sowie höheren Sensitivität konnten Kaluzny et al. 2006 mit dem SOCT 3.000-5.000 A-Scans bei einer Erfassungszeit von 120-200 ms aufnehmen. Daraus resultierend wurde ein sehr hohes Auflösungsvermögen von 4 μm axial und 10 μm transversal erreicht (63).

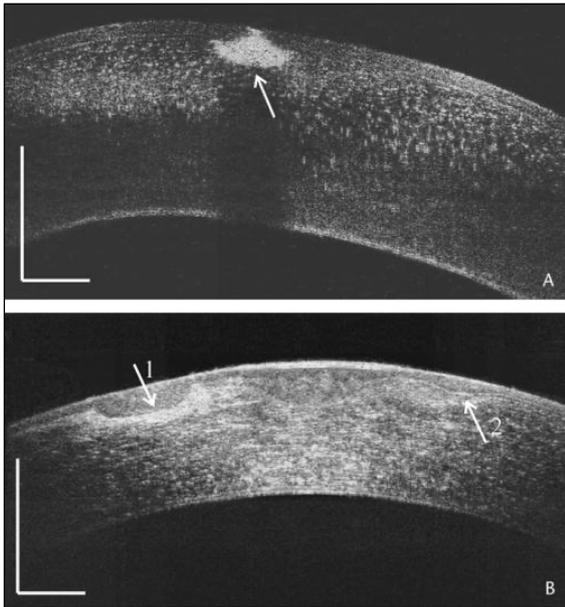


Abbildung 5: Querschnittsbilder zweier Korneae des mit dem von Kaluzny et al. 2006 aufgenommenen SOCT. Akute Keratitis durch zu langes Kontaktlinsentragen (A), chronische Keratitis assoziiert mit ulzerativer Kolitis (B) (63)

Der limitierte Anwendungsbereich auf Grund der geringen Eindringtiefe des auf das Gewebe treffenden Lichtes und der sich daraus ergebenden mangelnden Tiefendarstellung konnte durch Spaide et al. 2008 durch die Enhanced Depth Imaging OCT-Technologie (EDI-OCT) erweitert werden. Dies wird durch eine höhere Wellenlänge des ausgesendeten Lichtes erreicht (66, 67).

Das in unserer Studie verwendete OptoVue RTVue Premier Fourier-Domain OCT (OptoVue Inc., Fremont, CA, USA) ermöglicht eine Pachymetrie der Hornhaut mit 6 mm Durchmesser bei 26.000 A-Scans/Sekunde und einer Tiefenauflösung von 5 μm im Gewebe. Die transversale Auflösung liegt bei 8 μm (nominal). Die genutzte Wellenlänge beträgt $840 \pm 10\text{nm}$ (68). Es gehört damit zu den leistungsstärksten kommerziellen OCT-Geräten zum Untersuchungszeitpunkt (58).

Entrepreneurship und wissenschaftliches Interesse haben unterdessen zu einer enormen Zunahme an Subkategorien von OCT-Geräten geführt, deren weitere Besprechung für die vorliegende Arbeit nicht notwendig erscheint. Dieser Umfang zeigt sich in über 50 Herstellern von OCT-Geräten, mehr als 1.000 OCT-Patenten und über 10.000 wissenschaftlichen Publikationen zum Thema optische Kohärenztomographie zum Zeitpunkt der Datenerhebung (69). Es soll jedoch darauf hingewiesen werden, dass im experimentellen Bereich weiterhin erhebliche Leistungssteigerungen und Verbesserungen der OCT-Technologie erreicht wurden. Insbesondere höhere

Aufnahmegeschwindigkeiten und bessere Sensitivität ermöglichen nun sogar dreidimensionale (3D) Aufnahmen des Untersuchungsmaterials (58). Bei diesen, sich zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht in klinischer Praxis befindlichen Geräten werden bei der SD-OCT-Technologie bis zu 312.500 A-Scans/Sekunde erreicht (70). Dies führt dazu, dass die OCT-Technologie beginnt, sich auch in anderen Anwendungsbereichen zu etablieren.

2.16 Anwendungsgebiete und Zukunft der OCT-Technologie

Die OCT hat in den letzten Jahren auf Grund einer deutlich verbesserten Auflösung immer mehr an Bedeutung gewonnen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung liegt der Anwendungsschwerpunkt im medizinischen Bereich (71). In der bildgebenden Augenheilkunde ist sie zu einem Goldstandard geworden (72). Maßgeblich neben dem technischen Fortschritt ist das Auge für die Anwendung der OCT-Technologie prädestiniert, da natürlicherweise ein relativ transparenter Lichtweg, sowie wenig Lichtstreuung gegeben sind, um auch die hinteren Augenabschnitte zu untersuchen (73). Die Untersuchung der hinteren Augenabschnitte ist der vorwiegende Einsatzbereich der OCT-Technologie in der Augenheilkunde. Hier zeichnet sich ab, dass OCT-Verfahren in Zukunft etablierte Verfahren wie die klassische Fluoreszenzangiographie bei der Diagnostik von Pathologien des Augenhintergrundes erweitern sowie in fernerer Zukunft sogar ersetzen könnten (72, 74).

Bereits 1997 beschrieb Tearney die Idee einer „optischen Biopsie“ (75) mittels OCT-Technologie. Die Grundüberlegung besteht darin, dass eine nicht invasive Messung eine optische Darstellung des Gewebes im Mikrometermaßstab liefert, die sonst nur eine herkömmliche Biopsie und anschließende histopathologische Untersuchung gewährleisten kann. Eine gewebeschonendere Untersuchung wäre auf diese Art und Weise möglich. Die sich noch nicht in breiter klinischer Anwendung befindlichen Untersuchungsgebiete umfassen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen (Gefäßabbildung), onkologische Prozesse (Tumordarstellung) sowie die Dermatologie. (76) Kim et al. schreiben in der Fachzeitschrift *Physics in Medicine and Biology* im Jahr 2015, dass die OCT-Technologie sogar das Potential hat, zu einem Paradigmenwechsel in der medizinischen Diagnostik zu führen. Die Darstellung auf histopathologischem Niveau sowie die Vorteile der *in vivo* und nicht-invasiven, kontaktlosen

Untersuchungsmethode mit wesentlicher klinischer Relevanz vereine bis dato keine andere Untersuchungsmethode (59).

2.17 Anwendung der OCT-Technologie im anterioren Segment und der Kornea

An den Anfängen der OCT-Technologie stand die Vermessung der Bulbuslänge. Mit dem Voranschreiten der technischen Entwicklung der OCT-Technologie kam die Frage auf, welche anatomischen Strukturen am besten dargestellt werden können. Auch wenn wie bereits beschrieben, das Hauptanwendungsgebiet der OCT-Technologie im Bereich der hinteren Augenabschnitte liegt, rücken die Untersuchungen der vorderen Augenabschnitte immer weiter in den Fokus der klinisch-ophthalmologischen Bildgebung. Das unter Zuhilfenahme des OCT darstellbare anteriore Segment des Auges erlaubt die Untersuchung der Kornea und der anterioren Kammer. Die bessere axiale Auflösung im Vergleich zur Ultraschallbiomikroskopie macht sie zur Methode der Wahl. Die Ultraschallbiomikroskopie ist hingegen bei der Darstellung von weiter innen gelegenen Strukturen wie dem Ziliarkörper besser geeignet (77). Hochauflösende Bilder können mittels OCT auch von der Sklera, dem Vorderkammerwinkel und der Iris gemacht werden, sofern eine höhere Wellenlänge (ca. 1310 nm) genutzt wird. Die höhere Wellenlänge geht mit einer besseren Tiefenauflösung einher. Ebenso kann das trabekuläre Netzwerk und der Schlemmkanal dargestellt werden (78, 79). Insbesondere bei einer Behinderung des Abflusses von Tränenflüssigkeit im Kammerwinkel ist diese Darstellung aufschlussreich.

Li et al. untersuchten 2006, inwiefern OCT geeignet ist, eine reproduzierbare Pachymetrie zu erstellen. Pachymetrie bezeichnet hierbei die Messung der Hornhautdicke. Es konnte gezeigt werden, dass die Messung von CCT vor und nach einer LASIK (Laser-in-situ-Keratomileusis)-Operation gleichwertig zu der bis zu diesem Zeitpunkt etablierten Ultraschalluntersuchung ist. Sie schlossen aus den Ergebnissen, dass OCT für die perioperative Vermessung der Hornhaut sowie die Diagnose von Hornhauterkrankungen geeignet sei (80). Eine hohe Messgenauigkeit sowie Wiederholbarkeit der Ergebnisse konnte 2010 auch für FD-OCT nachgewiesen werden (81). Seither hat sich bei der LASIK-Operationsplanung, bei der eine Vermessung der Hornhaut essentiell ist, die OCT-Bildgebung etabliert. Sie ist auch zur Verlaufskontrolle geeignet (82). Weitere Einsatzgebiete sind die Diagnostik des Keratokonus, bei dem es

zu einer Verdünnung und kegelförmigen Verformung der Hornhaut kommt (83), sowie beispielsweise eine postoperative Verlaufskontrolle nach DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) zur Überprüfung der Anlage des Endotheltransplantats.

2.18 Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei der Hornhautvermessung mittels OCT-Technologie

Grundlage der validen Anwendung der OCT-Technologie ist das korrekte Abbilden der anatomischen Strukturen. Darüber hinaus sind für eine hinreichende Aussagekraft der Untersuchungsmethode einerseits eine Wiederholbarkeit und andererseits eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse unabdingbar. Muscat et al. zeigten 2002, dass diese bei einem OCT-Gerät und einem 5 %-Signifikanzniveau sowohl bei der Messung durch unterschiedliche Untersucher (Reproduzierbarkeit) als auch zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (Wiederholbarkeit) gegeben sind. Die durchschnittliche CCT lag bei $526 \pm 28 \mu\text{m}$ (SD). Hieraus konnte abgeleitet werden, dass die OCT eine vielversprechende Untersuchungsmethode für die Messung der CCT darstellt (84). Weitere Arbeitsgruppen bestätigten diese Befunde für verschiedene Geräte unterschiedlicher Hersteller für die Pachymetrie (85-87).

Das in dieser Studie genutzte OptoVue Vorderabschnitts-OCT ist für die Untersuchung der Hornhaut zugelassen. Nichtsdestotrotz wurde anhand des in der Augenklinik und Poliklinik aufgestellten OCT-Gerätes eine Untersuchung in Bezug auf die Inter- und Intraobserver Reproduzierbarkeit durchgeführt. Es konnte eine sehr gute Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit gezeigt werden (88).

2.19 Einfluss des Tragens von Kontaktlinsen auf die Hornhautdicke

Eine Untersuchung der Auswirkung des Tragens von Kontaktlinsen auf die Hornhautdicke, respektive das Hornhautepithel ist keine klinische Standarduntersuchung. Es muss die Frage gestellt werden, welche Veränderungen diagnostiziert werden könnten, die auch zu einer klinischen Therapie, respektive Mehrwert führten. Dies würde eine solche Untersuchung rechtfertigen.

Schon 1970 wurde eine der Wechselwirkungen des Kontaktlinsentragens auf die Kornea, genauer, die Auswirkung auf die korneale Dicke, beschrieben (89). Diese

Wechselwirkung bestätigten weitere Arbeitsgruppen (90). In darauf folgenden Studien konnte gezeigt werden, dass es beim Tragen von Kontaktlinsen zu einer Schwellung der Hornhaut, ergo einer Zunahme der Hornhautdicke kommt. Die Zunahme der Hornhautdicke wurde bei einem Applikationszeitraum von drei Stunden bis zu drei Monaten propagiert (91). Diese Schlussfolgerungen sind die Zusammenschau der Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen (92-96). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt findet dieser Befund unter anderem eine therapeutische Anwendung im Bereich der Orthokeratologie (OK). Das Grundprinzip der OK besteht in einer Linsenapplikation, die zu einer Verformung der Hornhaut führt, die für einen gewissen Zeitraum auch nach Herausnahme der Linsen anhält. So kann beispielsweise das Tragen von OK-Linsen über Nacht eine Visuskorrektur ermöglichen, sodass tagsüber auf Linsen verzichtet werden kann (97).

Im Kontrast zu den oben beschriebenen Befunden stehen die Ergebnisse von Liu et al. aus dem Jahr 2000. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Effekte der über einen langen Zeitraum entstehenden Veränderungen der Kontaktlinsenapplikation an der Kornea in Bezug auf die Hornhautdicke, die Krümmung und die Oberflächenstruktur. Zum Einsatz kam das Orbscan-System. Die Arbeitsgruppe untersuchte dabei 64 Augen von 35 Probanden, welche mindestens fünf Jahre lang Kontaktlinsen trugen. In der Referenzgruppe befanden sich 40 Augen 20 gesunder Probanden. Bei den Kontaktlinsenträgern zeigte sich eine signifikante, um 30 bis 50 μm ($p < 0.001$) verringerte CT, sowohl zentral, als auch peripher. Auch die korneale Krümmung war in der Kontaktlinsen tragenden Untersuchungsgruppe signifikant steiler ($p < 0.01$ für Max K und Min K) (91). Sie schlossen aus ihren Untersuchungen, dass ein langzeitiges Tragen von Kontaktlinsen die gesamte Hornhautdicke reduziert und die korneale Krümmung sowie Oberflächenirregularität erhöht (91). Die Abnahme der Hornhautdicke bei einer Kontaktlinsenapplikation über mehrere Monate und einen noch längeren Zeitraum stimmen mit Befunden von Hirji et al. (98) sowie Schoessler et al. (99) überein. Es bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass große individuelle Unterschiede als Reaktion auf das Linsentragen vorzuliegen scheinen. So zeigten einige Patienten nach 18 Monaten eine korneale Verdickung, andere dahingegen eine korneale Verdünnung (99).

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 634 untersuchten Augen wiesen auch Braun et al. 2003 mittels Ultraschall-Pachymetrie (DGH Technology Inc., PA, USA) eine Verdünnung des zentralen Hornhautepithels nach. Die hohe Aussagekraft zeigt sich insbesondere in der deutlich größeren Fallzahl im Vergleich zu den Untersuchungen bei

Liu et al. 2000. Einschlusskriterium war ein tägliches, mehr als achtstündiges Tragen der Kontaktlinsen über mindestens zwei Jahre. Weiche Linsen wurden mindestens 48 Stunden, harte Linsen mindestens zwei Wochen vor der Untersuchung zum letzten Mal getragen. Bei den Trägern weicher Kontaktlinsen zeigte sich eine um 22 μm ($p < 0.0001$) verringerte CCT, und bei harten Kontaktlinsenträgern eine um 24 μm ($p < 0.0001$) verringerte CCT im Vergleich zur Kontrollgruppe (100).

2003 untersuchten Yeniad et al. die Veränderung des Kontaktlinsentragens auf die korneale Dicke bei 45 Probanden ab initio. Eine korneale Topographie erfolgte noch vor dem ersten Tragen der Linsen, sowie nach einem Monat, nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten. Auch hier wurden zwei Studienarme gebildet, einer umfasste Träger weicher Linsen, ein weiterer ausschließlich Träger harter Linsen. Im ersten Monat nach Applikation der Linsen konnte teilweise eine Zu-, teilweise eine Abnahme der CT gemessen werden, wohingegen sowohl für weiche als auch harte Kontaktlinsen nach sechs Monaten und zwölf Monaten eine statistisch signifikante Verdünnung der CT beobachtet wurde (101).

2.20 Auswirkungen der Kontaktlinsen auf das Hornhautepithel

In den oben beschriebenen Studien wurde lediglich auf die Veränderung der Gesamtdicke der Hornhaut eingegangen. Ein Vorteil der OCT-Technologie ist, dass diese im Gegensatz zu anderen Untersuchungstechniken auch das Hornhautepithel vermessen kann (102, 103). Dies ist von Relevanz, da eine Kontaktlinse dem Hornhautepithel aufliegt und mit diesem in direkten mechanischen Kontakt gelangt. Eine genauere Vermessung der einzelnen Hornhautschichten scheint sinnvoll, da einige pathologische Prozesse ein genaues Korrelat in einer jeweiligen Hornhautschicht haben. Vermisst man lediglich die Kornea insgesamt, kann es zu Fehlschlüssen und mangelnder Detektion von Hornhautveränderungen kommen. So ist eine Abnahme in einer Schicht bei gleichzeitiger Zunahme in einer anderen Hornhautschicht denkbar, ohne, dass diese Veränderungen beobachtet werden, wenn man lediglich den Parameter Hornhautdicke insgesamt betrachtet. Ladage et al. haben sich intensiv mit der Veränderung des Hornhautepithels unter dem Tragen von Kontaktlinsen auseinandergesetzt. In einer Studie mit 246 Probanden wurde eine Vermessung der Hornhaut zum Ausgangszeitpunkt sowie nach zwei und vier Wochen des

Kontaktlinsentragens vorgenommen. Bei 171 Probanden mit weichen Kontaktlinsen wurden keine signifikanten Epitheldickenveränderungen festgestellt. Dahingegen fanden sie, dass bei augengesunden Probanden das Tragen harter Kontaktlinsen ($n = 75$) zu einer um 9,8 % ($p < 0.0001$) signifikanten Ausdünnung des Hornhautepithels führen könne (104-106). Die Untersuchungen von Ladage et al. verdeutlichen, dass nicht nur eine Untersuchung der unterschiedlichen Hornhautschichten aufschlussreich sein kann, sondern dass auch der Linsentyp unbedingt bei den Untersuchungen berücksichtigt werden muss. Häufig werden auf Grund der höheren Fallzahlen bei Untersuchungen lediglich die Effekte weicher Kontaktlinsen untersucht (107), oder es wird beim Studiendesign nicht zwischen weichen und harten Linsenträgern differenziert (105). Haque et al. haben bei ihren Recherchen festgestellt, dass andere Studien bei Trägern harter Linsen keine histologischen Veränderungen des Hornhautepithels feststellen konnten (108, 109). Sie weisen jedoch einschränkend darauf hin, dass bei diesen Untersuchungen keine quantitative Vermessung des Hornhautepithels vorgenommen wurde.

Aus den widersprüchlichen Studien leiteten Haque et al. (103) ein neues Studiendesign ab. Mittels OCT - Technologie vermaßen sie sowohl die Hornhaut insgesamt, die Stromadicke, als auch die Hornhautepitheldicke bei 20 augengesunden Probanden, welche keine Linsen trugen (NLW = no lens wearers) und 20 Probanden mit harten Kontaktlinsen, sowie 20 Patienten mit Keratokonus. Die Linsen tragenden Probanden haben diese unmittelbar vor der Untersuchung herausgenommen. Die durchschnittliche Tragedauer von RGP (rigid gas permeable lenses) lag bei 9.1 ± 4.6 Jahren. Dabei unterschied sich CCT bei den Gruppen NLW ($516.9 \pm 21.3 \mu\text{m}$) und RGP ($517.8 \pm 31.5 \mu\text{m}$) nicht signifikant. ($p > 0.05$) In der Peripherie war die Hornhaut sowohl bei NLW und RGP in allen Zonen zunehmend dicker als im Zentrum ($p < 0.001$). Die Beobachtungen stimmen entsprechend mit den in der einschlägigen Literatur von Kanski (21) beschriebenen Befunden überein, dass die Hornhaut in der Peripherie an Dicke zunimmt. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Studie für die Stromadicke gemacht. CST (central stromal thickness) lag bei NLW im Durchschnitt bei $463.4 \pm 21.1 \mu\text{m}$ und war in der Peripherie signifikant dicker. Für RGP konnten Durchschnittswerte von $467.9 \pm 31.5 \mu\text{m}$ für CST ermittelt werden. Auch hier nahm die Stromadicke zur Peripherie hin signifikant zu. Bei der Betrachtung der Epitheldicke konnten Haque et al. die oben beschriebenen Trends ebenfalls nachweisen. In der Gruppe der NLW wurde eine durchschnittliche, zentrale Epitheldicke (CET = central epithelial thickness) von $53.6 \pm$

2.2 μm gemessen. Die durchschnittliche periphere epitheliale Dicke PET war dabei in den einzelnen Messregionen signifikant dicker als CET ($p < 0.001$). Die CET für RGP lag bei $50.0 \pm 3.9 \mu\text{m}$. Auch für die Gruppe der RGP Träger lag mit $64.2 \pm 3.7 \mu\text{m}$ eine signifikante Dickenzunahme in der Peripherie der Hornhaut im Vergleich zur CET vor ($p < 0.001$). Auch Feng et al. (102) wiesen eine Dickenzunahme des Epithels in der Peripherie im Vergleich zu CET mit der OCT-Technologie nach. Betrachtet man die Gruppenunterschiede fällt hingegen auf, dass für CT zwischen den NLW und RGP Trägern keine Unterschiede bestehen. Dies steht im Widerspruch zu den bei Liu et al. (91) gefundenen Ergebnissen, die bei langfristigen Kontaktlinsträgern eine Verdünnung von CT nachwiesen. Die Ausdünnung der Hornhaut durch das Kontaktlinstragen wurde wie oben beschrieben auch von weiteren Arbeitsgruppen nachgewiesen (98-100). Anzumerken ist, dass letztere Ergebnisse bereits aus den 1970er bis 1990er Jahren stammen und entsprechend nicht mit OCT-Technologie gemessen wurden.

Interessant ist zudem, dass die Differenzierung in Hornhautdicke insgesamt, Stromadicke und Epitheldicke insofern aufschlussreich war, als dass zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen NLW und RGP Trägern in Bezug auf CT und Stromadicke gefunden wurden. Allerdings unterschied sich CET zwischen den beiden Gruppen signifikant. So war bei den RGP Trägern CET um $4 \mu\text{m}$, respektive 8% dünner (103).

2.21 Relevanz der Veränderung der Hornhautepitheldicke aus klinischer Sicht

In neueren Untersuchungen ist man bemüht, aus der Vermessung der Hornhautepitheldicke eine klinische Relevanz der Ergebnisse abzuleiten. In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnten Kanellopoulos et al. (49) aufzeigen, dass sich die Vermessung der Hornhautepitheldicke mittels Vorderabschnitts - OCT eignet, um objektiv DED nachzuweisen. In ihrer Studie untersuchten sie 35 Frauen (70 Augen) mit klinisch nachgewiesener DED und verglichen sie mit einer 35 Frauen (70 Augen) umfassenden Kontrollgruppe, die klinisch augengesund war. In der Kontrollgruppe lag die CET bei $53.0 \pm 2.7 \mu\text{m}$ und die globale epitheliale Dicke bei $53.1 \pm 2.7 \mu\text{m}$. Bei der Gruppe mit nachgewiesener DED wurden für CET $59.5 \pm 4.2 \mu\text{m}$ und für die durchschnittliche globale epitheliale Dicke $59.3 \pm 3.4 \mu\text{m}$ gemessen. Damit waren alle

gepaarten Tests in Bezug auf die epitheliale Dicke zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < .05$). Es errechnet sich eine Differenz von $6.5 \mu\text{m}$ für CET und $6.2 \mu\text{m}$ für die durchschnittliche globale Epitheldicke zwischen den Gruppen. Groß angelegte Studien konnten eine Wiederholbarkeit von $0.8 \pm 0.7 \mu\text{m}$ für die OCT-Messung zeigen (110). Auf dieser Basis schlagen die Autoren die durchschnittliche epitheliale Dicke als einen klinischen Indikator für DED vor (49).

Es ist unbedingt darauf hinzuweisen, dass die erhobenen Ergebnisse weiterer Validierung durch andere Studien bedürfen. Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen wenige Studien vor, welche die klinische Auswirkung von Erkrankungen des Auges auf das Hornhautepithel überprüften. Dies liegt insbesondere an der nach wie vor geringen Verfügbarkeit hochauflösender OCT - Geräte, welche sehr teuer in der Anschaffung sind. Weder HF - UBM, noch AS-OCT oder CMTF Untersuchungstechniken sind zudem für diese Untersuchungen im klinischen Bereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung zugelassen. Eine weitere Einschränkung ist, dass z.B. HF - UBM einen Kontakt mit dem Hornhautepithel erfordert (49).

Insbesondere die Veränderungen der Hornhautepitheldicke, für die wie beschrieben bereits eine klinische Relevanz abgeleitet wurde, steht im Mittelpunkt des Ergebnis- und Diskussionsteils der vorliegenden Arbeit. Die Auswirkung einer Kontaktlinsenkaenz auf die Hornhautepitheldicke und eine potentielle Reversibilität der durch die Kontaktlinsen hervorgerufenen Veränderungen wurde nach dem besten Stand unserer Literaturrecherche zum Zeitpunkt der Datenerhebung und Auswertung – vor allem auch unter Berücksichtigung der Differenzierung zwischen weichen und harten Kontaktlinsen - noch nicht publiziert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie fand in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki statt und hat die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz mit der Genehmigungsnummer 837.033.14 (9272-F) erhalten. Als Studiendesign wurde eine nicht-verblindete, nicht-randomisierte Interventionsstudie mit zwei Interventionsgruppen und einer Kontrollgruppe gewählt. Das Tragen der Kontaktlinsen und der Umstand der Kontaktlinsenkaenz als Intervention schlossen eine Verblindung und Randomisierung aus. Um die Ergebnisse vergleichbar zu machen, wurden drei Probandengruppen für die Studie festgelegt. Neben Trägern weicher und harter Kontaktlinsen gab es eine Kontrollgruppe, welche keine Kontaktlinsen trug.

3.2 Vorbereitung und Organisation

Um eine ausreichende Fallzahl für die Studie zu generieren, war eine gezielte Organisation vonnöten. Limitierender Faktor war diesbezüglich das Untersuchungsgerät, OptoVue RTVue Fourier Domain OCT (FD-OCT), (OptoVue Inc., Fremont, CA, USA) welches der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz nur für einen begrenzten Zeitraum als Leihgabe zur Verfügung stand. Auf Grund eines technischen Defekts und der Unmöglichkeit der Kalibrierung beim Aufbau des Geräts verzögerte sich der Untersuchungsbeginn um einige Wochen. Zwanzig mit Probanden vereinbarte Termine mussten abgesagt und neu vergeben werden.

Idealerweise sollten mehrere Messungen an unterschiedlichen Tagen zur gleichen Tageszeit stattfinden, da die Hornhautdicke tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (111-113). Die Untersuchungstermine wurden einheitlich an Nachmittagen durchgeführt, wobei darauf geachtet wurde, dass zwischen erster und zweiter Visite eines Probanden die gleiche Tageszeit ± 2 Stunden eingehalten wurde.

3.3 Rekrutierung der Probanden

Die Akquise der Probanden erfolgte an folgenden Orten und über nachfolgend beschriebene Medien: Erste Anlaufstelle war die wöchentliche, immer donnerstags stattfindende Hornhautsprechstunde der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. In Kooperation mit den Organisatoren wurden potentielle Probandinnen und Probanden, welche die Einschlusskriterien erfüllten persönlich auf unsere Studie angesprochen und um eine Teilnahme gebeten. Das Feedback war gut. Bereits hierüber ließen sich zahlreiche Probandinnen und Probanden finden. Im weiteren Verlauf fand eine Sichtung der Akten aller in der Hornhautsprechstunde und Kontaktlinsensprechstunde befindlichen Patientinnen und Patienten statt. Sie wurden im Anschluss telefonisch akquiriert, wobei sich zeigte, dass die effektive Teilnahmequote lediglich bei etwa 1 % lag. Auf Grund des weiten Einzugsbereichs der Universitätsmedizin Mainz war für viele Probandinnen und Probanden eine unentgeltliche Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Zeitgleich wurde in einer Vielzahl der Kliniken der Universitätsmedizin Flyer mit der Bitte um Teilnahme an der Studie verteilt. Über eine Kontaktaufnahme einer eigens für die Studie eingerichteten Emailadresse konnten sechs Probanden gewonnen werden.

Für die Kontrollgruppe, welche keine Linsen trägt, sowie für weiche Kontaktlinsenträger eignete sich das persönliche Ansprechen der Studenten sowie Mitarbeiter der Universitätsmedizin sehr gut. In Kombination mit einer Kontaktaufnahme über soziale Netzwerke wurden auf diese Art und Weise N = 30 Probandinnen und Probanden rekrutiert.

Im weiteren Verlauf der Organisation zeigte sich, dass kaum Probanden mit harten Kontaktlinsen für die Studie zu gewinnen waren, sodass die Rekrutierung auch auf niedergelassene Augenärzte in Mainz ausgeweitet wurde und wir sie baten, die Studie ihren Patientinnen und Patienten zu empfehlen. Der Rücklauf war hier sehr gering. Als weiterer Akquiseversuch wurde eine Kooperation mit der Invisio Contactlinsen GmbH gestartet. Eine Probandin mit harten Kontaktlinsen konnte hinzugewonnen werden. Trägerinnen und Träger harter Kontaktlinsen weisen oft eine überdurchschnittlich hohe Visuskorrektur auf. Sie haben häufig keine Brille als Alternative zu den Linsen und sind ohne die harten Kontaktlinsen im Alltag auf Grund des reduzierten Visus stark beeinträchtigt. Dies ist als Hauptgrund für die erschwerte Rekrutierung der

Hartlinsenträger zu nennen. Weitere Probandinnen und Probanden wurden durch persönliche Ansprache im klinischen Alltag von Oberärztin Frau Dr. Wasielica-Poslednik und Oberarzt Herrn PD Dr. Gericke hinzugewonnen.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Durchführung der Studie wurde für jeden Teilnehmer ein Worksheet angelegt. Neben den personenbezogenen Daten und den Untersuchungsergebnissen wurden auf dem Worksheet die Ein- und Ausschlusskriterien definiert und bei der Rekrutierung berücksichtigt. Nicht teilnehmen durften Probandinnen und Probanden mit nachfolgend aufgelisteten Kriterien:

1. Zustand nach Hornhauttransplantation oder nach refraktivem Eingriff der Kornea
2. Korneale, konjunktivale und / oder intraokuläre Entzündungen
3. Zustand nach intraokularer Chirurgie mit der Ausnahme einer unkomplizierten Kataraktoperation; aber nicht in den letzten drei Monaten
4. Hornhauterkrankungen / Narben
5. Applikation von künstlichen Tränen innerhalb von 24 h vor der Studienvisite

Die Einschlusskriterien für die drei Gruppen werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die drei Gruppen NCL, SCL und HCL

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Kontrollgruppe (NCL)	Weiche KL-Träger (SCL)	Harte KL-Träger (HCL)
≥18 Jahre alt	≥18 Jahre alt	≥18 Jahre alt
Kein Tragen von Kontaktlinsen in der Anamnese	Regelmäßiges Tragen von weichen KL: Mind. 4±1 Tag vor der Untersuchung und min. 7h am Tag der Untersuchung	Regelmäßiges Tragen von harten KL: Mind. 4±1 Tag vor der Untersuchung und min. 7h am Tag der Untersuchung

3.5 Studienablauf

Der nachfolgend beschriebene Studienablauf ist chronologisch zu verstehen. Nach einer Einweisung durch Mitarbeiter des Labors der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz sowie der Studienärzte Frau Dr. Wasielica-Poslednik und Herrn PD Dr. Gericke, habe ich die Untersuchungen und Messungen mit Ausnahme der Spaltlampenuntersuchung eigenständig übernommen.

3.6 Bestimmung des bestkorrigierten Visus

Nach der Begrüßung der Probanden im Studienzentrum der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz erfolgte dort in einem ersten Schritt die Bestimmung des besten korrigierten Visus (BCVA, best corrected visual acuity). Die Bestimmung des BCVA wurde getrennt für OD (Oculus dexter) und OS (Oculus sinister) ermittelt. Hierzu nahmen die Probanden auf einem Untersuchungsstuhl mit einem Abstand von sechs Metern zur Projektionswand Platz. Das nicht untersuchte Auge wurde hierbei jeweils durch die Hand des Probanden abgedeckt. Als Optotypen einer beleuchteten Sehprobentafel kamen wahlweise Snellen-Buchstaben oder Zahlen zum Einsatz. Die Dokumentation der Bestimmung erfolgte auf dem Worksheet des Probanden. Im Anschluss an diese Bestimmung wurden die Probanden gebeten ihre Kontaktlinsen oder Sehhilfe zu entfernen.

3.7 Spaltlampenuntersuchung

Um korneale, konjunktivale oder intraokulare Erkrankungen auszuschließen, wurde eine Spaltlampenuntersuchung (HAAG-STREIT GmbH, Spaltlampe BQ 900, Wedel, GER) durch ärztliches Fachpersonal der Augenklinik und Poliklinik Mainz durchgeführt. Mittels 10x und 16x Vergrößerung wurden OD und OS nacheinander untersucht. Neben den genannten Ausschlusskriterien wurden die Patienten über mögliche Zufallsbefunde informiert und im Bedarfsfall eine Empfehlung zur weiteren augenärztlichen Abklärung ausgesprochen.

3.8 Refraktionsmessung

Zur Durchführung der Refraktionsmessung kam ein Autorefraktometer (Shin-Nippon, Accuref R-800, Tokio, JPN) zum Einsatz. Der Proband sitzt hierzu auf einem höhenverstellbaren Untersuchungsstuhl vor einem beweglichen Untersuchungstisch. Auf dem Tisch befindet sich neben der Spaltlampe das Autorefraktometer. Tisch und Stuhl werden in eine für den Probanden angenehme Sitzhöhenposition gebracht. Der Proband wird gebeten, sein Kinn auf die dafür vorgesehene Kinnstütze zu legen und mit der Stirn an den Abstandshalter heranzurücken. Auf diese Art sind Kopf und Augen fixiert. Dies erleichtert die Refraktionsmessung für den Untersucher und gestaltet sie für den Patienten sicher. Seitens des Untersuchers wird mit Hilfe eines Joysticks nacheinander die Refraktion für OD und OS bestimmt. Der Untersucher sieht das Auge des Patienten über Live-View auf einem Bildschirm vor sich und stellt die Pupille zentral ein. Auf Seiten des Probanden erscheint als Blickreferenzpunkt ein Luftballon, welcher optisch fixiert wird. Bei korrekter Durchführung stellt das Gerät automatisch scharf. Mittels Photosensoren und Bildverarbeitung werden die Refraktionswerte gemessen. Über die im Gerät integrierte Druckvorrichtung erhält man eine analoge Ausgabe der Messdaten für den sphärischen und zylindrischen Brechfehler des jeweiligen Probanden. Der Ausdruck wird an das Worksheet des Probanden geheftet.

3.9 Pachymetrie

Im Anschluss kommt das in der Fotoabteilung der Augenklinik und Poliklinik installierte OCT-Messgerät zum Einsatz. Das OptoVue RTVue Fourier-domain OCT (OptoVue Inc., Fremont, CA, USA) ermöglicht eine Pachymetrie der Hornhaut mit 6 mm Durchmesser bei 26.000 A-scans / Sekunde und einer Tiefenauflösung von 5 μm im Gewebe. Die transversale Auflösung liegt bei 8 μm (nominal). Die genutzte Wellenlänge beträgt $840 \pm 10\text{nm}$ (68).

Nach Einschalten des Geräts wird über einen seitens der Firma an das Gerät angeschlossenen PC (CPU: 2,66 GHz Quad-Core Prozessor, 4GB RAM, 1 TB Festplattenspeicher) und darauf befindlichen Software eine Probandenkartei angelegt. Hier werden die personenbezogenen Daten gespeichert sowie die Werte der Hornhautmessungen automatisch hinzugefügt.



Abbildung 6: OptoVue RTVue Fourier-domain OCT welches zur Untersuchung der Probanden genutzt wurde (68)

Über die Auswahl des CAM (corneal adapter module) kann die Pachymetrie begonnen werden. Der Patient sitzt auf einem Stuhl und legt sein Kinn auf die höhenverstellbare Kinnstütze und rückt mit der Stirn an die vordere Begrenzung, sodass der Kopf fixiert ist. Der Proband wird nach einem bewussten Lidschlag gebeten die Augen weit zu öffnen und nach Möglichkeit wenig zu blinzeln. Beginnend mit OD stellt der Untersucher sich das Auge zentral ein. Über einen PC-Bildschirm erhält der Untersucher eine visuelle Referenz über zwei Darstellungen. Zum einen das Auge als Ganzes, zum anderen den Live-Scan des OCT-Geräts.

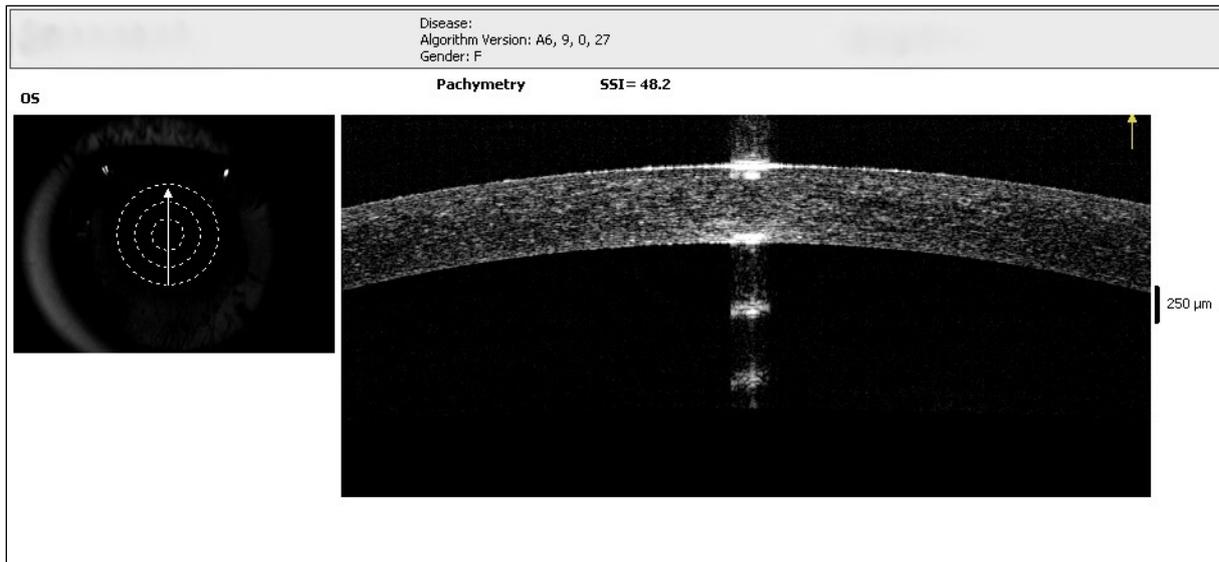


Abbildung 7: Darstellung des Auges und der Hornhaut einer augengesunden Probandin der Kontrollgruppe im Live-Scan aus der Sicht des Untersuchers. Aufnahme mittels OptoVue RTVue Fourier-domain OCT in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz.

Letzterer ist zweidimensional dargestellt und ermöglicht eine genaue Abstandseinstellung von der Optik zur Hornhaut des Probanden. Mittels eines 360° dreh- und etwa 45° schwenkbaren Joysticks wird die Kornea zentral eingestellt. Als visuelle Unterstützung wird für die Abstandsebene innerhalb des Live-Views ein Abstandsintervall angezeigt, innerhalb dessen sich die Kornea befinden sollte (richtiger Messabstand). Die horizontale Ebene wird durch Drehen des Joysticks im und gegen den Uhrzeigersinn eingestellt; die vertikale Ebene durch Schwenken des Joysticks. Hierzu berechnet das Gerät den Vertex der Kornea und zeigt diesen als optischen Punkt innerhalb des Live-Views an. Die aktuelle Einstellung der Ebenen wird durch ein Kreuz im Live-View markiert. Bringt man das Kreuz und den Punkt zur Deckung und leuchtet das Abstandsintervall grün, so erscheint ein optischer Reflexstreifen, der die exakte Einstellung verifiziert. Die Einstellzeit für eine korrekte Messdurchführung lag anfänglich bei etwa 30 Sekunden pro Scan, konnte aber auf Grund der einfachen Anwendbarkeit im Verlauf der Studie auf wenige Sekunden reduziert werden. Über einen Knopf auf dem Joystick wird der Scan ausgelöst und die Messdaten automatisch gespeichert. Diese beinhalten eine Pachymetriemap sowie gesondert eine Ausgabe der Epitheldicke. Die Messung wird dreimal für OD wiederholt. Anschließend erfolgt nach gleichem Ablaufschema die Messung für OS. Die Messdaten werden in der Patientenkartei gespeichert, das Gerät ausgeschaltet.

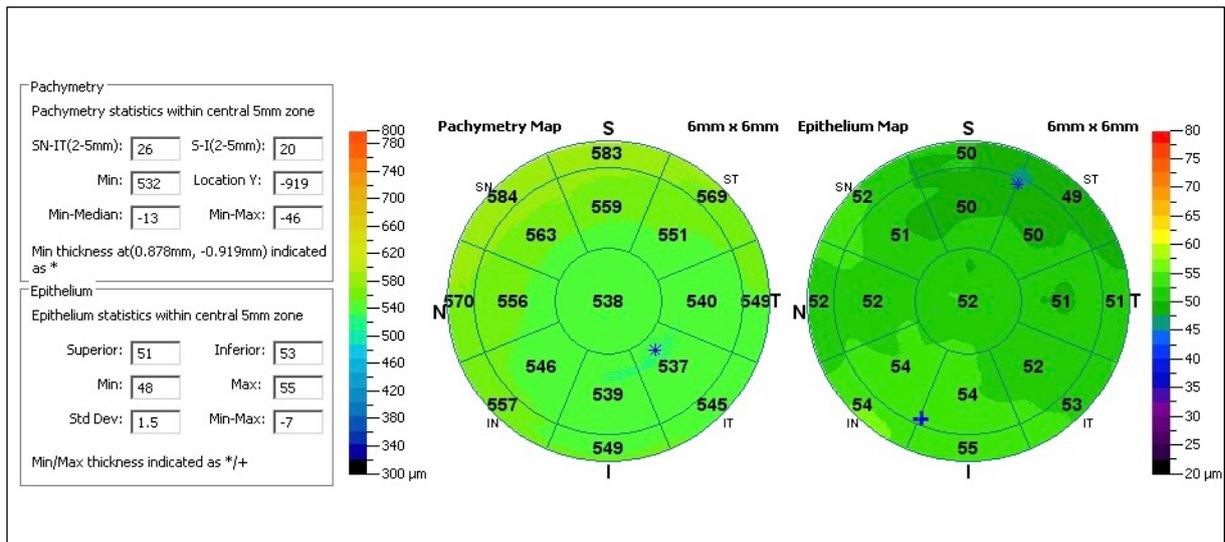


Abbildung 8: Darstellung der Hornhaut bei einer augengesunden Probandin der Kontrollgruppe. Bildschirmfoto im Cornea adapter module (CAM) des OptoVue RTVue Fourier-domain OCT. Aufgenommen in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz.

3.10 Schirmer-Test

Um in einem dem Studiendesign ergänzenden Schritt eine mögliche Korrelation zwischen einer Veränderung der Hornhautgesamtdicke und –epitheldicke sowie der quantitativen Tränenmenge herstellen zu können, haben wir einen Schirmer-Test durchgeführt. Nach Vorbereitung und Bereitstellung der benötigten Materialien wird der Proband gebeten den Kopf zu reklinieren und weit nach oben zu schauen. Um die Reizung der sehr empfindlichen Hornhaut minimal zu halten, werden OD und OS mit Novesine 0,4 % Augentropfen (Wirkstoff: Oxybuprocainhydrochlorid) (OmniVision GmbH, Puchheim, GER), vorbehandelt. Der mit Nitrilhandschuhen (Kolibri Nitril sensitive powder-free, IGEFA GmbH, Ahrensfelde, GER) aus der Verpackung herausgenommene Lackmusstreifen wird unter Zuhilfenahme eines Wattestäbchens (Centramed Medizintechnik Wattestäbchen, 150 mm, Koblenz, GER) mittels Ektropionieren jeweils lateral in das untere Augenlid eingehängt. Der Patient wird gebeten, die Augen zu schließen. Die Stoppuhr wird betätigt. Nach fünf Minuten werden die Lackmusstreifen erneut mit einem neuen Paar Handschuhe entfernt. Die Laufstrecke der Tränenflüssigkeit in Millimetern wird notiert.

Um optional eine molekularbiologische Untersuchung der Tränenflüssigkeit durchzuführen, wurden die Lackmusstreifen einzeln in bereits beschriftete handelsübliche Eppendorfgefäße gelegt. In eine Kryobox gestellt, wurden die Gefäße

unverzöglich in einem Laborgefrierschrank bei -22°C gelagert (Liebherr AG, MedLine, Bulle, CH). Von einer molekularbiologischen Untersuchung der Tränenflüssigkeit erwarten wir uns Rückschlüsse ziehen zu können, inwiefern Kontaktlinsen die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit modulieren. Der Test wurde ebenso wie die anderen Untersuchungen – mit Ausnahme der BCVA Messung und der Spaltlampenuntersuchung – an beiden Visitentermi-
nen durchgeführt.

3.11 Auswertungsverfahren, Software, statistische Analyse

Die personenbezogenen Daten sowie Messergebnisse auf den Worksheets wurden soweit für die statistische Auswertung relevant, manuell in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel für Mac 2011, Microsoft Inc., Redmond, USA) eingetragen.

Die auf dem an das OptoVue RTVue Fourier-domain-OCT angeschlossenen Computer gespeicherten Daten wurden manuell auf einen lokalen Datenträger überspielt und pseudonymisiert. Hierzu wurden alle Scans im Modus des Ausgabe-Viewers abgespeichert. Sie wurden ebenfalls in Excel übertragen, um die Rohdatendatei zu vervollständigen.

Für die statistische Analyse kam SPSS, Version 22.0. (IBM Inc., Armonk, USA), zum Einsatz. Über eine Importfunktion für .xml-Dateien, wurde die Exceldatei in SPSS abgebildet und für die einzelnen Auswertungsmethoden verwendet.

In einer ersten Analyse wurde mittels explorativer Datenanalyse eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Nach Ausschluss fehlerhafter Datenübertragung wurde erneut in Excel eine Zusammenführung der Messdaten vorgenommen. Zu jedem Probanden gibt es jeweils für OD und OS drei Messungen für die jeweiligen Visiten zum ersten und zweiten Messzeitpunkt. Es wurden die Mittelwerte der drei Messungen gebildet. Des Weiteren wurde die Analyse auf repräsentative Hornhautareale, welche bereits vor Studienbeginn festgelegt wurden, eingegrenzt. CT und ET wurden in neun Arealen gemessen: Kornealer Vertex, vier parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr) sowie vier periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).

Der reduzierte Datensatz wurde nun für alle statistischen Auswertungen erneut in SPSS importiert. Bei der Auswertung wurde ein Signifikanzniveau mit p-Werten von

$p < 0,05$ angesetzt. Die im Ergebnisteil dargestellten Auswertungen zeigen Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) der einzelnen Gruppen und im Falle von gruppenbezogenen Mittelwerten, Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM).

3.12 Besonderheiten der statistischen Auswertung

Bei einer explorativen Datenanalyse zeigte sich anhand der Schiefe, dass nicht alle Daten normal verteilt sind. Um eine möglichst genaue statistische Auswertung sicher zu stellen, wurde in Absprache mit Frau Dr. Weyer-Elberich vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz passende Auswertungsverfahren angewandt. Diese wurden in insgesamt vier Beratungsgesprächen im IMBEI erläutert und die Auswertungen dahingehend überprüft. Für normalverteilte Daten erfolgte eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit einem Scheffé-Test als Post-hoc Test, um die Gruppen untereinander zu vergleichen. Für nicht normalverteilte Daten erfolgte ein Kruskal-Wallis-Test mit anschließendem Mann-Whitney-U-Test, um die Gruppen untereinander vergleichen zu können. Die so berechneten p-Werte finden sich im Ergebnisteil.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden und deskriptive Statistik

Die in dieser Studie untersuchten Augen stammen allesamt aus einem an der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz untersuchten Probandengut. Dieses umfasst 31 gesunde Personen der Kontrollgruppe (NCL), 17 Probanden mit weichen Kontaktlinsen (SCL) sowie 9 Probanden mit harten Kontaktlinsen (HCL). In allen Gruppen lagen anamnestisch keine bekannten Vorerkrankungen der Augen vor. Akute Erkrankungen der Augen wurden mittels Spaltlampe ausgeschlossen. In der Historie der Probanden wurden keine refraktiven Eingriffe vorgenommen. Die Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt phak. Sämtliche Untersuchungen wurden in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

N = 17 Probanden der SCL Gruppe (4 männlich, 13 weiblich, Alter: MW = 24,88, SD \pm 5,13 Jahre, range = 21 – 44 Jahre), n = 9 Probanden der HCL Gruppe (4 männlich, 5 weiblich, Alter: MW = 37,78, SD \pm 13,23 Jahre, range = 19 – 59 Jahre), sowie n = 31 Probanden der NCL Gruppe (8 männlich, 23 weiblich, Alter MW = 28,48, SD \pm 9,13 Jahre, range = 22 – 58 Jahre) wurden untersucht (siehe Tab. 10). Die Schiefe in der Verteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts fand in der weiteren Auswertung Beachtung. Die Geschlechterverteilung je Gruppe ist in Tab. 9 dargestellt.

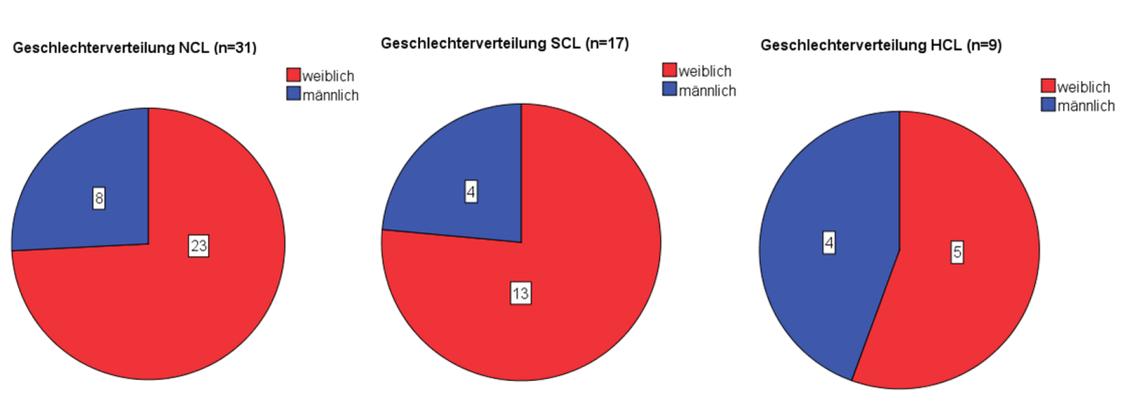


Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Gruppen NCL, SCL und HCL

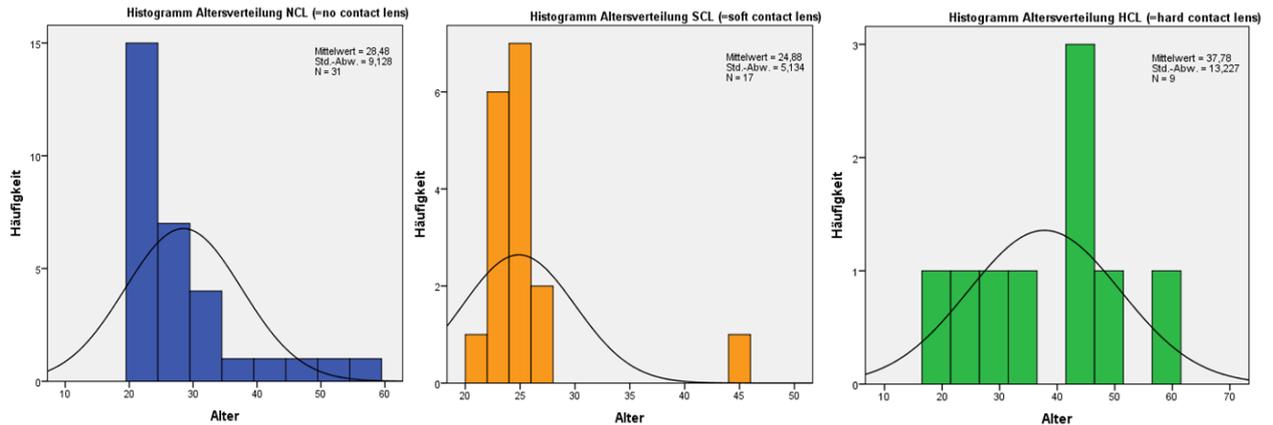


Abbildung 10: Altersverteilung der Gruppen NCL, SCL und HCL

4.3 Studienauge

Gemäß der in klinischen Studien angewandten Praxis findet sich in der Literatur häufig eine randomisierte Auswahl des Studienauges. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Interventionsgruppe HCL haben wir uns für eine unabhängige Auswertung von sowohl OD als auch OS in Bezug auf das Hornhautepithel entschieden.

4.4 Bestkorrigierter Visus

Der BCVA (best corrected visual acuity) gibt den besten, mit Sehhilfe korrigierten Visus an. Es kann maximal eine Sehleistung von 1 (100 %) erreicht werden. Der BCVA wird mit Optotypen gemessen. In unserer Studie kamen Snellen - Buchstaben und Zahlen zum Einsatz. Für die drei Untersuchungsgruppen fanden wir die in nachfolgender Tabelle dargestellten Mittelwerte. Der BCVA wurde unter der Annahme, dass sich dieser über den Untersuchungszeitraum von einigen Tagen hinweg nicht ändert, lediglich zum Untersuchungszeitpunkt t_1 erhoben.

Tabelle 2: Mittelwerte des BCVA und SD für das rechte und linke Auge (OD, OS)

	BCVA OD	BCVA OS
NCL	0,968 ± 0,070	0,939 ± 0,138
SCL	0,929 ± 0,105	0,953 ± 0,062
HCL	0,911 ± 0,127	0,867 ± 0,141
p - Wert (über alle Gruppen)	p = 0,175	p = 0,211

Der durchschnittliche BCVA unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen NCL, SCL und HCL weder für OD noch für OS signifikant (ANOVA, OD p = 0,175, OS p = 0,211). Ebenso konnte kein Unterschied für die Gesamtstichprobe (n = 57) in Bezug auf einen systematischen Unterschied zwischen OD und OS festgestellt werden (p = 0,289).

4.5 Sphärische und zylindrische Refraktionsfehler

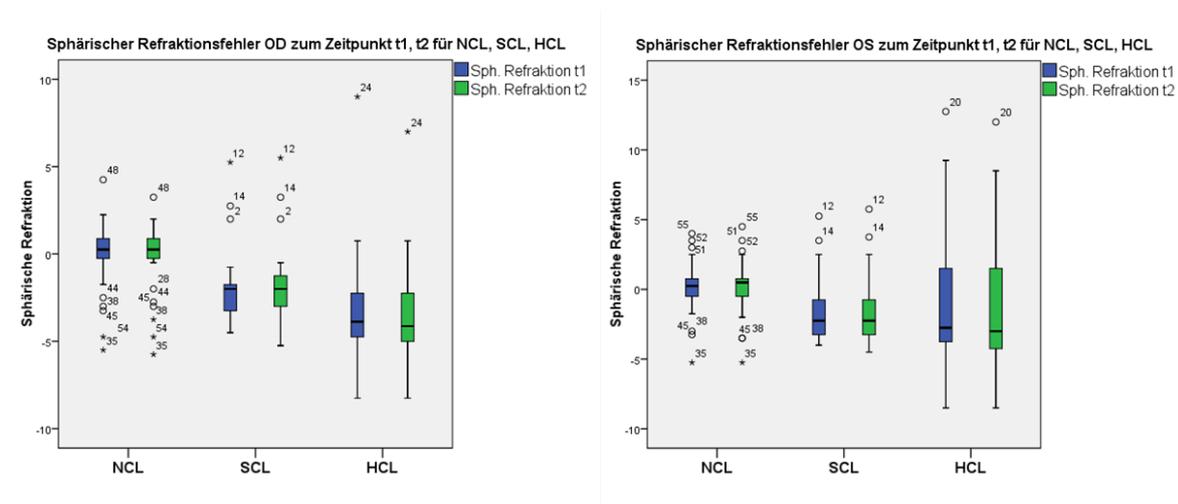


Abbildung 11: Sphärischer Refraktionsfehler für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 für die Gruppen NCL, SCL und HCL

Zum Ausgangszeitpunkt t_1 fand sich zwischen den Gruppen NCL und SCL in Bezug auf OD ($-1,38 \pm 0,86$; $p = 0,01$) und OS ($-1,53 \pm 1,02$; $p < 0,01$) ein relevanter Unterschied der sphärischen Refraktion. Auch für den Gruppenvergleich HCL versus NCL konnte für OD ein relevanter Unterschied der sphärischen Refraktion nachgewiesen werden ($-2,59 \pm 1,07$; $p = 0,02$). Für OS hingegen zeigte sich keine relevante Differenz ($-0,42 \pm 1,29$; $p = 0,18$). Zwischen den beiden Gruppen HCL und

SCL fanden sich keine relevanten Differenzen zwischen den beiden Studiengruppen zum Ausgangszeitpunkt t_1 (OD: $-1,21 \pm 1,17$; $p = 0,08$; OS: $1,11 \pm 1,40$; $p = 0,85$). Die sphärische Refraktionsfehlerdifferenz zwischen den beiden Studienvisiten t_1 und t_2 für die Gruppe der NCL lag für OD bei $0,00 \pm 0,38$; $p = 1,00$, sowie für OS bei $0,02 \pm 0,29$; $p = 0,65$. Bei der Gruppe der SCL fanden wir für OD sphärische Refraktionsfehlerdifferenzen von $-0,06 \pm 0,37$; $p = 0,52$ sowie für OS von $-0,02 \pm 0,29$; $p = 0,84$. Bei den Trägern harter Kontaktlinsen lag die sphärische Refraktionsfehlerdifferenz für OD bei $0,36 \pm 0,71$; $p = 0,14$ sowie für OS bei $0,28 \pm 0,36$; $p = 0,05$. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigten sich somit nicht relevant ($p > 0,05$).

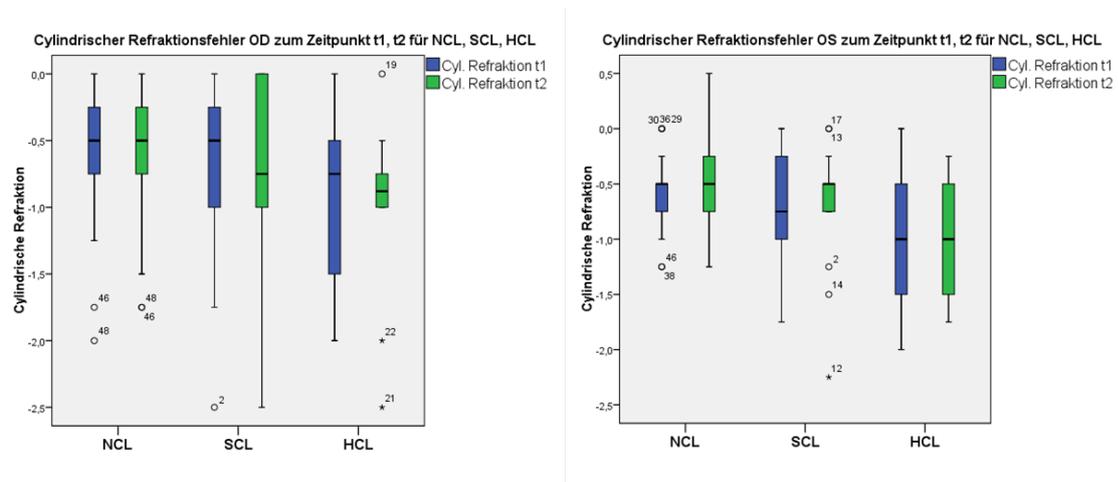


Abbildung 12: Zylindrischer Refraktionsfehler für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 für die Gruppen NCL, SCL und HCL

In Bezug auf den zylindrischen Brechfehler konnten wir zum Ausgangszeitpunkt t_1 zwischen den Gruppen lediglich für OS im Vergleich der Gruppen HCL und NCL einen relevanten Unterschied nachweisen ($-0,44 \pm 0,17$; $p = 0,04$). Alle übrigen p -Werte lagen $> 0,05$. Zwischen den beiden Studienvisiten zeigten sich nachstehende zylindrische Refraktionsfehlerdifferenzen innerhalb der Gruppe der NCL für OD von $0,00 \pm 0,35$; $p = 1,00$, sowie für OS von $-0,10 \pm 0,33$; $p = 0,11$, für die Gruppe der SCL für OD von $-0,02 \pm 0,26$; $p = 0,82$ und OS von $0,02 \pm 0,39$; $p = 0,88$, sowie für die Gruppe der HCL für OD von $0,15 \pm 0,84$; $p = 0,60$ und OS von $0,00 \pm 0,28$; $p = 1,00$. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigten sich somit nicht relevant ($p > 0,05$).

4.6 Gruppenvergleiche von Baseline (t₁) und Follow-up (t₂) für CT

Tabelle 3: Mittelwerte sowie SD für CT in μm , gemessen im Vertex, vier parazentrale Zonen (pz) und vier periphere Zonen (p) zum Ausgangszeitpunkt (Baseline, t₁) sowie Follow-up (t₂)

	Korneaareal	NCL		SCL		HCL	
		Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
OD	Vertex	547,89±29,17	547,85±28,26	534,67±32,88	537,69±34,90	555,41±37,16	551,89±31,53
	12 Uhr pz	566,37±29,87	567,04±29,33	552,90±32,74	555,31±35,13	580,11±38,47	574,63±32,14
	3 Uhr pz	568,84±30,28	569,16±29,10	556,02±33,07	559,22±34,88	574,63±39,42	570,48±32,82
	6 Uhr pz	554,92±30,32	554,61±29,51	540,86±32,38	544,59±35,24	563,11±36,99	557,85±32,55
	9 Uhr pz	545,82±29,18	545,40±28,93	532,16±33,11	535,04±36,23	555,52±36,86	551,96±32,35
	12 Uhr p	590,49±30,30	590,61±30,23	575,51±32,83	578,25±36,22	612,59±39,28	606,74±31,53
	3 Uhr p	588,72±30,79	590,40±29,14	578,80±33,60	578,49±33,88	596,26±40,67	590,78±33,51
	6 Uhr p	570,54±31,36	570,35±30,15	557,43±32,14	562,04±35,90	580,52±36,99	574,30±33,17
	9 Uhr p	554,76±29,52	554,09±29,40	540,57±31,82	543,10±36,61	566,96±36,89	562,07±33,32
OS	Vertex	548,56±29,51	547,62±27,94	533,92±32,70	536,76±35,57	557,22±40,29	557,67±38,55
	12 Uhr pz	567,43±29,80	567,95±28,29	552,71±32,80	555,59±36,69	578,48±41,82	578,81±36,37
	3 Uhr pz	548,30±29,58	548,20±28,18	534,86±33,13	538,20±36,77	561,00±37,68	559,41±36,65
	6 Uhr pz	553,32±29,22	552,74±28,74	538,27±32,51	541,86±35,75	565,48±38,42	563,04±38,70
	9 Uhr pz	566,41±29,92	565,39±28,66	550,78±33,26	553,16±35,08	572,70±41,81	572,89±40,13
	12 Uhr p	592,05±29,73	593,48±28,71	577,82±34,14	579,63±38,39	607,07±42,41	607,44±35,58
	3 Uhr p	557,92±30,10	557,81±28,97	543,14±34,16	547,45±38,51	572,59±38,12	570,19±36,29
	6 Uhr p	567,52±29,73	568,20±30,09	554,04±32,86	557,12±36,89	581,74±39,83	578,85±39,49
	9 Uhr p	587,18±30,49	585,13±29,53	571,04±34,04	572,41±36,15	591,11±44,58	591,33±41,89

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte der neun Untersuchungszone (Vertex, 12, 3, 6, 9 Uhr parazentral sowie 12, 3, 6, 9 Uhr peripher) für OD und OS für die jeweiligen Untersuchungsgruppen NCL, SCL und HCL. Vergleicht man die Werte für Baseline und Follow-up so zeigt sich am rechten Auge in der Gruppe der NCL keine relevante Hornhautdickenänderung. Bei den Trägern weicher Kontaktlinsen zeigt sich über alle Hornhautzonen hinweg eine geringe Hornhautdickenzunahme, bei den Trägern harter

Kontaktlinsen hingegen nimmt die Gesamthornhautdicke insgesamt in allen Zonen nach Kontaktlinsenkaenz ab.

4.7 Gruppenvergleiche von Baseline (t₁) und Follow-up (t₂) für ET

Tabelle 4: Mittelwerte sowie SD für ET in µm, gemessen im Vertex, vier parazentrale Zonen (pz) und vier periphere Zonen (p) zum Ausgangszeitpunkt (Baseline, t₁) sowie Follow-up (t₂)

		Korneaareal		NCL		SCL		HCL	
		Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		
OD	Vertex	53,75± 3,30	53,65±3,20	52,43±3,50	52,88±4,72	48,26±3,59	51,85±2,84		
	12 Uhr pz	52,75± 3,03	52,89±2,93	51,80±4,07	52,45±5,30	47,41±5,68	51,04±2,93		
	3 Uhr pz	53,69± 3,27	53,80±3,00	52,73±3,87	53,12±5,02	48,63±4,88	52,22±2,77		
	6 Uhr pz	55,04± 3,66	54,97±3,64	53,25±3,46	53,69±5,01	50,78±4,18	53,15±3,19		
	9 Uhr pz	53,03± 3,61	53,12±3,40	51,90±3,70	52,29±5,13	47,78±3,65	51,30±2,67		
	12 Uhr p	52,44± 3,11	52,47±2,83	51,98±4,38	52,67±5,15	47,74±5,97	50,67±3,16		
	3 Uhr p	53,70± 2,95	53,76±2,80	52,84±3,86	53,47±5,05	49,48±4,89	52,41±2,80		
	6 Uhr p	55,22± 3,55	55,31±3,46	53,90±3,61	54,29±4,97	52,04±5,03	53,70±3,09		
	9 Uhr p	52,68± 3,70	52,80±3,62	51,53±3,88	52,25±5,23	47,78±3,64	50,74±3,10		
OS	Vertex	53,53± 3,41	53,37±3,37	52,08±3,64	52,24±4,01	48,19±3,14	51,33±2,77		
	12 Uhr pz	52,59± 3,08	52,70±3,02	51,75±3,89	51,88±4,58	47,37±4,17	50,48±3,46		
	3 Uhr pz	52,73± 3,36	52,61±3,30	51,35±3,58	51,57±4,37	47,56±3,16	50,78±3,44		
	6 Uhr pz	54,57± 3,69	54,41±3,52	52,80±3,66	53,08±4,33	52,44±4,43	53,22±3,12		
	9 Uhr pz	53,43± 3,34	53,52±3,11	52,18±3,85	52,45±4,49	48,41±3,05	51,85±2,52		
	12 Uhr p	52,11± 2,74	52,56±3,02	52,16±4,14	52,41±4,63	47,89±4,46	50,56±4,07		
	3 Uhr p	52,31± 3,40	52,35±3,16	51,10±3,74	51,43±4,41	47,48±3,30	50,41±3,91		
	6 Uhr p	55,12± 3,61	54,89±3,30	53,51±3,61	53,67±4,41	52,44±4,43	54,07±3,33		
	9 Uhr p	53,46± 3,19	53,46±2,89	52,33±3,93	52,71±4,56	49,00±3,35	52,22±2,69		

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der neun Untersuchungszonen (Vertex, 12, 3, 6, 9 Uhr parazentral sowie 12, 3, 6, 9 Uhr peripher) für OD und OS für die jeweiligen Untersuchungsgruppen NCL, SCL und HCL. Vergleicht man die Werte für Baseline

und Follow-up so zeigt sich eine leichte Tendenz der epithelialen Dickenzunahme in der Gruppe der SCL sowie eine im Mittel um ca. 3 µm Dickenzunahme des Epithels in der Gruppe der HCL. Für eine genauere Differenzierung sowie eine Betrachtung der Signifikanz dieser Veränderungen wurden unten stehende Differenzvariablen gebildet.

4.8 Darstellung anhand von Differenzvariablen für ET und CT

Die Hauptfragestellung der Arbeit bezieht sich auf die absolute und relative Veränderung der untersuchten Parameter durch die Intervention der Kontaktlinsenkaenz in den Gruppen SCL und HCL. Hierzu wurden Differenzvariablen in SPSS erstellt. Diese sind Ausdruck der relativen Veränderung zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 . Der mathematische Ausdruck dieser Differenzvariablen lautet:

$$\text{Variable } X_{(\text{Diff})} = \text{Variable } X_{(t_2)} - \text{Variable } X_{(t_1)}.$$

ET Diff ($t_2 - t_1$) OD

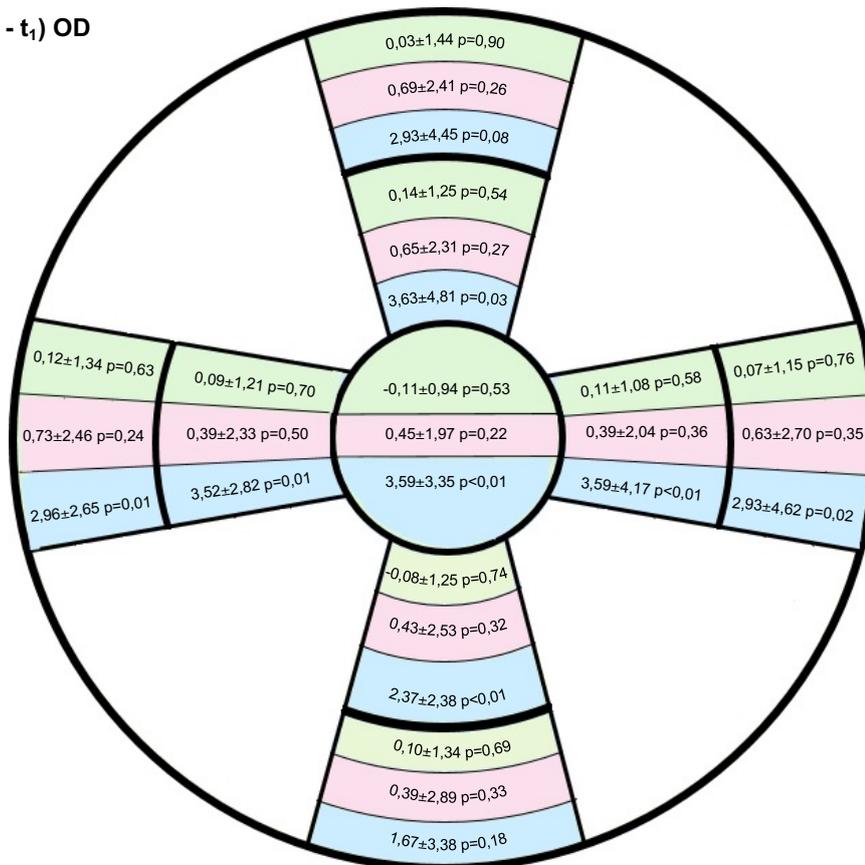


Abbildung 13: Kreisdarstellung der Differenzvariablen (Diff = $t_2 - t_1$) für ET ± SD sowie p-Werte für OD; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).

Die Ergebnisse der Epitheldickenveränderung für OD zeigen in der Gruppe der SCL eine leichte Zunahme der Epitheldicke (ET) in Vertex sowie in allen parazentralen und peripheren Zonen, wobei diese Veränderungen nicht signifikant waren ($p > 0,05$). Bei der Gruppe der HCL fand sich eine im Vergleich zur Gruppe der SCL stärkere Zunahme der Epitheldicke in allen Zonen, wobei in sechs dieser Zonen signifikante Werte gemessen wurden. Diese betreffen Vertex ($3,59 \pm 3,35 \mu\text{m}$, $p < 0,01$), 12 Uhr parazentral ($3,63 \pm 4,81 \mu\text{m}$, $p = 0,03$), 3 Uhr parazentral ($3,59 \pm 4,17 \mu\text{m}$, $p < 0,01$), 6 Uhr parazentral ($2,37 \pm 2,38 \mu\text{m}$, $p < 0,01$), 9 Uhr parazentral ($3,52 \pm 2,82 \mu\text{m}$, $p = 0,01$), 3 Uhr peripher ($2,93 \pm 4,62$, $p = 0,02$) sowie 9 Uhr peripher ($2,96 \pm 2,65$, $p = 0,01$). Für die Kontrollgruppe konnte für keine der untersuchten Hornhautzonen eine signifikante Epithelveränderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen werden.

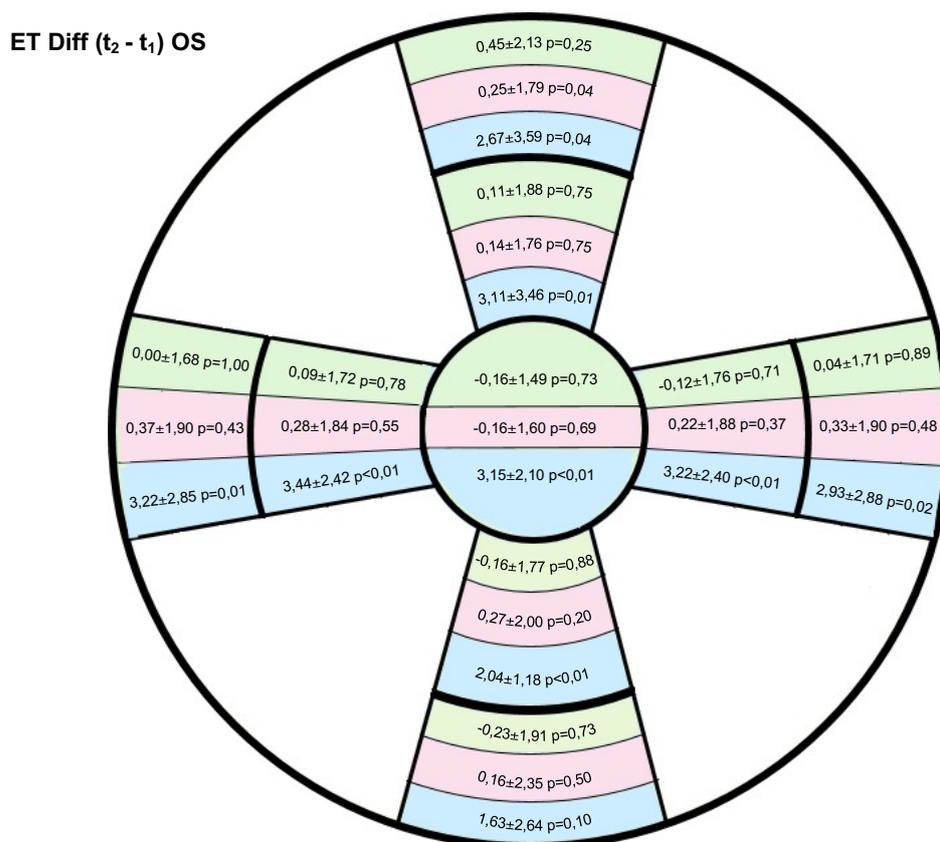


Abbildung 14: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{ET} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OS; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).

Analog zu OD stellen sich die Befunde für OS vergleichbar dar. Innerhalb der Kontrollgruppe konnte keine Tendenz für eine Zu- oder Abnahme der Epitheldicke nachgewiesen werden. In der Gruppe der SCL gab es eine Tendenz zu einer sehr leichten Dickenzunahme des Hornhautepithels, diese war jedoch für alle neun Untersuchungsstellen nicht signifikant ($p > 0,05$). In der Gruppe der HCL konnte mit Ausnahme von 6 Uhr peripher in allen Zonen eine signifikante Epitheldickenzunahme nachgewiesen werden ($p < 0,05$).

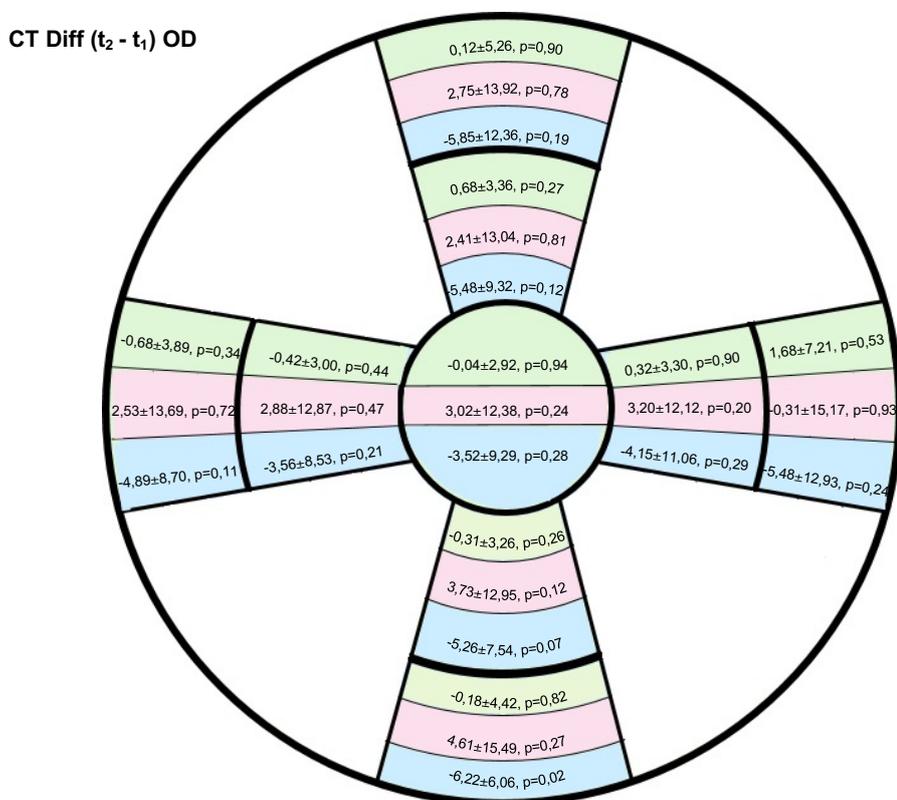


Abbildung 15: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{CT} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OD; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).

In Bezug auf die Gesamthornhautdicke zeigte sich für das rechte Auge in der Kontrollgruppe keine relevante Hornhautgesamtdickenänderung. Auch für die Träger weicher Kontaktlinsen konnten keine signifikanten Dickenveränderungen

nachgewiesen werden, wobei analog der in Tabelle 3 dargestellten Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up in acht von neun Zonen (mit Ausnahme von 3 Uhr peripher) eine geringe Gesamthornhautdickenzunahme nachgewiesen werden konnte. Für die Träger harter Kontaktlinsen zeigte sich hingegen eine Gesamthornhautdickenabnahme von $\approx 1\%$ zwischen den beiden Studienvisiten. Signifikant präsentierte sich die Hornhautdickenabnahme bei 6 Uhr peripher ($-6,22 \pm 6,06$, $p = 0,02$).

CT Diff ($t_2 - t_1$) OS

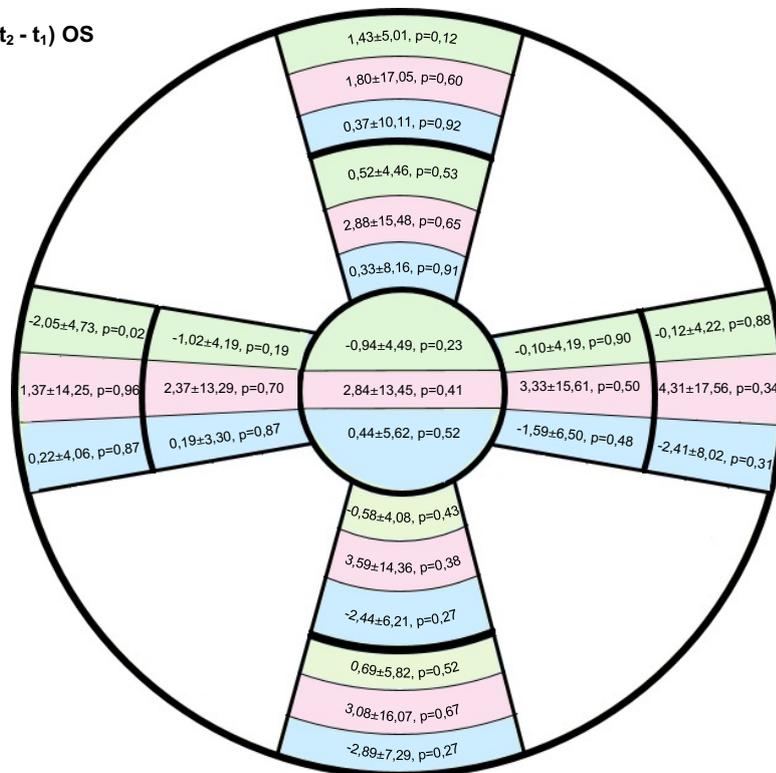


Abbildung 16: Kreisdarstellung der Differenzvariablen ($\text{Diff} = t_2 - t_1$) für $\text{CT} \pm \text{SD}$ sowie p-Werte für OS; Grün = NCL, Rot = SCL, Blau = HCL; dargestellt zentraler Vertex, 4 parazentrale Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr), 4 periphere Zonen (12, 3, 6, 9 Uhr).

Analog den Untersuchungsergebnissen des rechten Auges fand sich für OS in der Kontrollgruppe keine relevante Gesamthornhautdickenveränderung mit Ausnahme der

Messung bei 9 Uhr peripher ($-2,05 \pm 4,73$, $p = 0,02$). Für die Träger weicher Kontaktlinsen zeigte sich eine Zunahme der Gesamthornhautdicke von $\approx 0,5\%$, welche in keiner Zone signifikant war. Für die Gruppe der HCL fand sich analog den Ergebnissen für OD im Mittel eine relative Gesamthornhautdickenabnahme, welche jedoch geringer und nicht signifikant ausgeprägt war. Die stärkste Veränderung zeigte sich auch hier bei 6 Uhr peripher ($-2,89 \pm 7,29$, $p = 0,27$).

4.9 Ergebnisse des Schirmer-Tests II

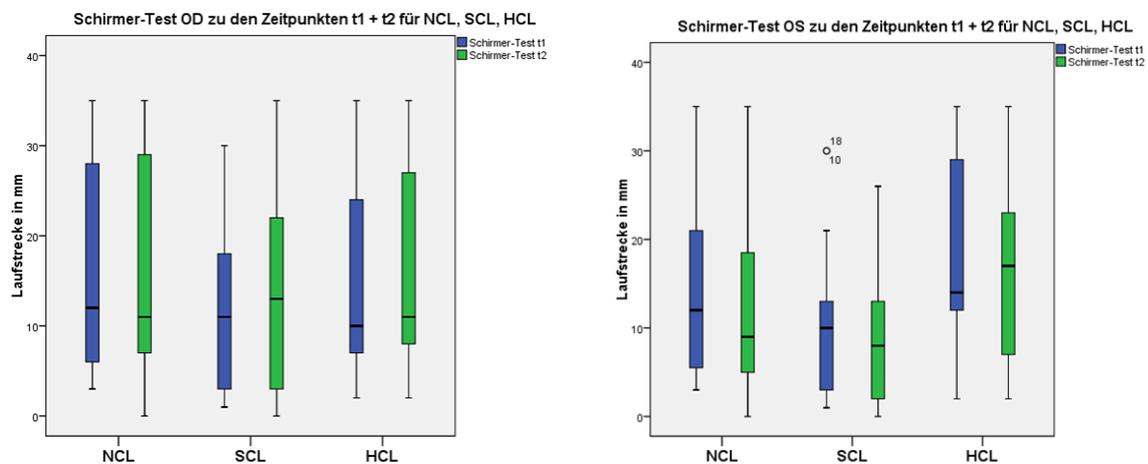


Abbildung 17: Schirmer-Test II für OD und OS zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 für NCL, SCL und HCL

Zu Beginn bei Visite t_1 wiesen die Träger der SCL am OD mit $12,00 \pm 10,14$ mm die kürzeste Laufstrecke im Schirmertest II auf. Analog gilt dies für OS mit $10,82 \pm 9,33$ mm. Es folgt die Kontrollgruppe der NCL mit OD $15,77 \pm 1,64$ mm sowie $13,58 \pm 9,74$ mm für OS. Die längste Laufstrecke in Bezug auf die Auswertung beider Augen konnte bei den HCL Trägern für OD mit $14,56 \pm 11,08$ mm sowie für OS mit $18,67 \pm 11,51$ mm nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Schirmer-Test Laufstrecke (mm) zum Zeitpunkt t_1 für OD und OS der Gruppen NCL, SCL und HCL

	NCL	SCL	HCL
Schirmer OD t_1 Mittelwerte (mm) \pm SD	$15,77 \pm 1,64$	$12,00 \pm 10,14$	$14,56 \pm 11,08$
Schirmer OS t_1 Mittelwerte (mm) \pm SD	$13,58 \pm 9,74$	$10,82 \pm 9,33$	$18,67 \pm 11,51$

Aus den absoluten Differenzen der Laufstrecken erschließt sich die Frage, ob die gemessenen Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t_1 signifikant sind. Mit anderen Worten: Wie unterscheiden sich die Gruppen zum Ausgangszeitpunkt der Untersuchungen? Um eine Aussagekraft bezüglich der Signifikanz unter Berücksichtigung der Fallzahl zu gewinnen, wird jede Gruppe mit jeder anderen Gruppe verglichen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD der Differenzvariablen der Schirmer-Test Laufstrecke (mm) zum Zeitpunkt t_1 für OD und OS zwischen den jeweiligen Gruppen NCL, SCL und HCL

	Diff $t_{1(a)} = \text{SCL} - \text{NCL}$	Diff $t_{1(b)} = \text{HCL} - \text{SCL}$	Diff $t_{1(c)} = \text{HCL} - \text{NCL}$
Schirmer OD t_1 (mm)	-3,77 \pm 3,36; p=0,54	2,56 \pm 4,59; p=0,86	-1,22 \pm 4,21; p=0,96
Schirmer OS t_1 (mm)	-2,76 \pm 2,99; p=0,17	7,84 \pm 4,08; p=0,08	5,09 \pm 3,75; p=0,41

Dabei wird für OD und OS zum Zeitpunkt t_1 eine gruppenumfassende Differenzvariable gebildet. Diff $t_{1(a)} = \text{SCL} - \text{NCL}$ zeigt für OS exemplarisch die um $-2,76 \pm 2,99$ mm kürzere Laufstrecke der SCL Gruppe gegenüber der NCL Gruppe an ($p = 0,17$). Auch die anderen Gruppenvergleiche Diff $t_{1(b)}$ ($p = 0,08$) und Diff $t_{1(c)}$ ($p = 0,41$) zeigen für OS exemplarisch, dass zwar absolute Laufstreckenunterschiede zwischen den Gruppen bestehen, diese jedoch bei einem statistischen 5 % - Signifikanzniveau nicht relevant sind. Dies gilt ebenso für die Auswertungen von OD (siehe Tabelle 6).

Um eine Aussage über die Veränderung durch die Intervention im Sinne der Kontaktlinsenkaenz gewinnen zu können, betrachtet man die Laufstreckenänderung, genauer –differenz zwischen den beiden Visiten innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 7: Differenzvariable der Schirmer-Test Laufstrecke (mm) $t_{(\text{Diff})} = t_2 - t_1$ für OD und OS für die Gruppen NCL, SCL und HCL

	NCL	SCL	HCL
$t_{(\text{Diff})} = t_2 - t_1$ der Schirmerlaufstrecke für OD	-0,03 \pm 9,63; p=0,99	-1,35 \pm 7,94; p=0,49	-1,33 \pm 7,47; p=0,61
$t_{(\text{Diff})} = t_2 - t_1$ der Schirmerlaufstrecke für OS	1,29 \pm 7,49; p=0,35	1,06 \pm 5,79; p=0,46	3,11 \pm 5,37; p=0,12

Zur Darstellung kommt die Differenzvariable zwischen t_2 und t_1 . Die Differenz ist dabei als absoluter Wert der Schirmerlaufstrecke in mm angegeben. Für die Gruppe der NCL bedeutet das am Beispiel für OS, dass es bei Visite 2 im Durchschnitt eine Laufstrecke von $+1,29 \pm 7,49$ mm; $p = 0,35$ im Vergleich zur ersten Visite vorlag. Die Gruppe der SCL wies im Vergleich von Visite 2 zu Visite 1 für OS eine Laufstrecke von $+1,06 \pm 5,79$ mm; $p = 0,46$, auf. Bei der HCL Gruppe lag der Wert für OS bei $3,11 \pm 5,37$ mm; $p = 0,12$, wenngleich die Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen nicht signifikant sind (siehe Tabelle 7). Dies gilt ebenso analog für OD.

4.10 Korrelationen zum Zeitpunkt Baseline (t_1)

Die nachstehenden Tabellen (siehe Tabelle 8 und 9) stellen die Korrelationen der gemessenen Parameter zum Untersuchungszeitpunkt t_1 für OD und OS dar. Die Pearson Korrelation stellt hierbei die Korrelationen zwischen den Refraktionswerten (Refra_SPH_OD_ t_1 , Refra_CYL_OD_ t_1) der Laufstrecke im Schirmer-Test (Schirmer_mm_OD_ t_1) und den Hornhautkorrelaten Gesamthornhautdicke CCT (CCT_OD_ t_1) sowie Hornhautepitheldicke CET (CET_OD_ t_1) her. Ein Korrelationskoeffizient $\geq 0,7$ wird als starker linearer Zusammenhang interpretiert, $\geq 0,5$ zeigt einen mittleren linearen Zusammenhang, $< 0,5$ einen schwachen linearen Zusammenhang an. Zur Gruppenvergleichbarkeit wurde der Datensatz in SPSS für die Gruppen NCL, SCL und HCL aufgeteilt. Analog gilt die Darstellung für OS.

Tabelle 8: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Baseline (t₁) für OD

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Refra_SPH_ OD_t1	Refra_CYL_ _OD_t1	Schirmer_mm _OD_t1	CCT_ OD_t1	CET_ OD_t1
0	Refra_SPH_OD_t1	Pearson-Korrelation	1	-,326*	-,244	,056	-,013
		Signifikanz (2seitig)		,045	,186	,764	,945
		N	31	31	31	31	31
	Refra_CYL_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,362*	1	,042	-,040	,068
		Signifikanz (2seitig)	,045		,824	,831	,717
N		31	31	31	31	31	
Schirmer_mm_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,244	,042	1	,241	,151	
	Signifikanz (2seitig)	,186	,826		,191	,416	
	N	31	31	31	31	31	
CCT_OD_t1	Pearson-Korrelation	,056	-,040	,241	1	,188	
	Signifikanz (2seitig)	,764	,831	,191		,312	
	N	31	31	31	31	31	
CET_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,013	,068	,151	,188	1	
	Signifikanz (2seitig)	,945	,717	,416	,312		
	N	31	31	31	31	31	
1	Refra_SPH_OD_t1	Pearson-Korrelation	1	-,560*	,243	,175	-,373
		Signifikanz (2seitig)		,019	,347	,052	,140
		N	17	17	17	17	17
	Refra_CYL_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,560*	1	-,479	-,248	,150
		Signifikanz (2seitig)	,019		,052	,337	,565
N		17	17	17	17	17	
Schirmer_mm_OD_t1	Pearson-Korrelation	,243	-,479	1	,111	,203	
	Signifikanz (2seitig)	,347	,052		,672	,435	
	N	17	17	17	17	17	
CCT_OD_t1	Pearson-Korrelation	,175	-,248	,111	1	,121	
	Signifikanz (2seitig)	,502	,337	,672		,643	
	N	17	17	17	17	17	
CET_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,373	,150	,203	,121	1	
	Signifikanz (2seitig)	,140	,565	,435	,643		
	N	17	17	17	17	17	
2	Refra_SPH_OD_t1	Pearson-Korrelation	1	-,020	-,557	-,304	-,208
		Signifikanz (2seitig)		,959	,119	,427	,591
		N	9	9	9	9	9
	Refra_CYL_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,020	1	-,053	,597	,405
		Signifikanz (2seitig)	,959		,892	,090	,280
N		9	9	9	9	9	
Schirmer_mm_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,557	-,053	1	-,209	-,231	
	Signifikanz (2seitig)	,119	,892		,448	,550	
	N	9	9	9	9	9	
CCT_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,304	,597	-,231	1	,700*	
	Signifikanz (2seitig)	,427	,090	,550		,036	
	N	9	9	9	9	9	
CET_OD_t1	Pearson-Korrelation	-,208	,405	-,231	,700*	1	
	Signifikanz	,591	,280	,036	,036		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

In Bezug auf OD fand sich eine starke, statistisch signifikante Korrelation (Pearson-Korrelation $\geq 0,7$) nur innerhalb der Gruppe HCL für die Parameter CCT und CET (Korrelationskoeffizient 0,700, $p = 0,036$). Ein mittlerer linearer Zusammenhang (Pearson-Korrelation $\geq 0,5$) fand sich in der Gruppe der SCL zwischen SPH und CYL (Korrelationskoeffizient -0,560, $p = 0,019$). Weitere, statistisch nicht signifikante Zusammenhänge ($p > 0,05$) mit mittlerem linearem Zusammenhang fanden sich in der Gruppe der HCL zwischen SPH und Schirmer-Test sowie CCT und CYL (Korrelationskoeffizienten -0,557; 0,597).

Tabelle 9: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Baseline (t1) für OS

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Refra_SPH _OS_t1	Refra_CYL _OS_t1	Schirmer_mm _OS_t1	CCT_ OS_t1	CET_ OS_t1
0	Refra_SPH_OS_t1	Pearson-Korrelation	1	,109	-,429*	,050	-,118
		Signifikanz (2seitig)		,558	,016	,791	,526
		N	31	31	31	31	31
	Refra_CYL_OS_t1	Pearson-Korrelation	,109	1	,064	-,070	-,074
		Signifikanz (2seitig)	,558		,733	,710	,691
		N	31	31	31	31	31
Schirmer_mm_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,429*	,064	1	,328	,176	
	Signifikanz (2seitig)	,016	,733		,071	,343	
	N	31	31	31	31	31	
CCT_OS_t1	Pearson-Korrelation	,0506	-,070	,328	1	,315	
	Signifikanz (2seitig)	,791	,710	,071		,084	
	N	31	31	31	31	31	
CET_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,118	-,074	,176	,315	1	
	Signifikanz (2seitig)	,526	,691	,343	,084		
	N	31	31	31	31	31	
1	Refra_SPH_OS_t1	Pearson-Korrelation	1	-,572*	,083	,187	-,264
		Signifikanz (2seitig)		,016	,751	,472	,305
		N	17	17	17	17	17
	Refra_CYL_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,572*	1	,113	-,044	,612**
		Signifikanz (2seitig)	,016		,667	,868	,009
		N	17	17	17	17	17
Schirmer_mm_OS_t1	Pearson-Korrelation	,083	,113	1	,187	,238	
	Signifikanz (2seitig)	,751	,667		,471	,358	
	N	17	17	17	17	17	
CCT_OS_t1	Pearson-Korrelation	,187	-,044	,187	1	,070	
	Signifikanz (2seitig)	,472	,868	,471		,789	
	N	17	17	17	17	17	
CET_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,264	,612**	,238	,070	1	
	Signifikanz (2seitig)	,305	,009	,358	,789		
	N	17	17	17	17	17	
2	Refra_SPH_OS_t1	Pearson-Korrelation	1	,112	-,463	,199	-,557
		Signifikanz (2seitig)		,774	,210	,607	,119
		N	9	9	9	9	9
	Refra_CYL_OS_t1	Pearson-Korrelation	,112	1	-,276	,463	,045
		Signifikanz (2seitig)	,774		,472	,210	,908
		N	9	9	9	9	9
Schirmer_mm_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,463	-,276	1	-,274	,314	
	Signifikanz (2seitig)	,210	,472		,476	,411	
	N	9	9	9	9	9	
CCT_OS_t1	Pearson-Korrelation	,199	,463	-,274	1	,180	
	Signifikanz (2seitig)	,607	,210	,476		,644	
	N	9	9	9	9	9	
CET_OS_t1	Pearson-Korrelation	-,557	,045	,314	,180	1	
	Signifikanz	,119	,908	,411	,644		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

In der Auswertung der Korrelationen für OS zum Zeitpunkt t_1 fand sich für keine der Parameter eine starke Korrelation. Ein mittlerer linearer Zusammenhang fand sich in der Gruppe der SCL für SPH und CYL sowie für CYL und CET (Korrelationskoeffizienten -0,572, $p = 0,016$ und 0,612, $p = 0,009$). In der Gruppe der HCL konnte ein mittlerer linearer Zusammenhang für SPH und CET nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient -0,557), welcher nicht signifikant war. Weitere schwache Korrelationen erreichten ebenfalls nicht das Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

4.11 Korrelationen zum Zeitpunkt t_2

Nach dem Zeitraum der Intervention wurden erneut die Korrelationen für die oben beschriebenen Parameter in analoger Art und Weise für OD und OS zum Zeitpunkt t_2 überprüft. Diese können den nachstehenden Tabellen 10 und 11 entnommen werden.

Tabelle 10: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Follow-up (t_2) für OD

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Refra_SPH_ OD_t2	Refra_CYL_ OD_t2	Schirmer_mm _OD_t2	CCT_ OD_t2	CET_ OD_t2
0	Refra_SPH_OD_t2	Pearson-Korrelation	1	-,368*	-,252	,084	-,017
		Signifikanz (2seitig)		,042	,172	,655	,928
		N	31	31	31	31	31
	Refra_CYL_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,368*	1	-,165	-,187	,095
		Signifikanz (2seitig)	,042		,375	,314	,613
N		31	31	31	31	31	
Schirmer_mm_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,252	-,165	1	,279	-,099	
	Signifikanz (2seitig)	,172	,375		,129	,597	
	N	31	31	31	31	31	
CCT_OD_t2	Pearson-Korrelation	,084	-,187	,279	1	,221	
	Signifikanz (2seitig)	,655	,314	,129		,232	
	N	31	31	31	31	31	
CET_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,017	,095	-,099	,221	1	
	Signifikanz (2seitig)	,928	,613	,597	,232		
	N	31	31	31	31	31	
1	Refra_SPH_OD_t2	Pearson-Korrelation	1	-,592*	,124	,292	-,441
		Signifikanz (2seitig)		,012	,635	,255	,077
		N	17	17	17	17	17
	Refra_CYL_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,592*	1	-,147	-,501*	,255
		Signifikanz (2seitig)	,012		,574	,040	,324
N		17	17	17	17	17	
Schirmer_mm_OD_t2	Pearson-Korrelation	,124	-,147	1	,042	,021	
	Signifikanz (2seitig)	,635	,574		,873	,937	
	N	17	17	17	17	17	
CCT_OD_t2	Pearson-Korrelation	,292	-,501*	,042	1	-,042	
	Signifikanz (2seitig)	,255	,040	,873		,872	
	N	17	17	17	17	17	
CET_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,441	,255	,021	-,042	1	
	Signifikanz (2seitig)	,077	,324	,937	,872		
	N	17	17	17	17	17	
2	Refra_SPH_OD_t2	Pearson-Korrelation	1	-,720*	-,544	-,181	,590
		Signifikanz (2seitig)		,029	,130	,642	,095
		N	9	9	9	9	9
	Refra_CYL_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,720*	1	-,453	,197	,621
		Signifikanz (2seitig)	,029		,221	,611	,074
N		9	9	9	9	9	
Schirmer_mm_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,544	-,453	1	-,292	-,378	
	Signifikanz (2seitig)	,130	,221		,445	,316	
	N	9	9	9	9	9	
CCT_OD_t2	Pearson-Korrelation	-,181	,197	-,292	1	-,014*	
	Signifikanz (2seitig)	,642	,611	,445		,316	
	N	9	9	9	9	9	
CET_OD_t2	Pearson-Korrelation	,590	,621	-,378	-,014*	1	
	Signifikanz	,095	,074	,316	,971		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Bei der Auswertung für OD fanden sich folgende Ergebnisse: Ein starker linearer Zusammenhang konnte nur in der Gruppe der HCL für SPH und CYL gefunden werden (Korrelationskoeffizient: 0,720, $p= 0,029$). Ein mittlerer linearer Zusammenhang konnte in der Gruppe der SCL für SPH und CYL sowie für CYL und CCT aufgezeigt werden. (Korrelationskoeffizienten: -0,592, $p= 0,012$; -0,501, $p= 0,040$). Es fanden sich darüber hinaus keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen.

Tabelle 11: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL zum Zeitpunkt Baseline (t_2) für OS

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Refra_SPH_ OS_t2	Refra_CYL_ OS_t2	Schirmer_mm _OS_t2	CCT_ OS_t2	CET_ OS_t2
0	Refra_SPH_OS_t2	Pearson-Korrelation	1	,009	-,404	,070	,063
		Signifikanz (2seitig)		,594	,024	,706	,736
		N	31	31	31	31	31
	Refra_CYL_OS_t2	Pearson-Korrelation	,009	1	,067	-,030	-,194
		Signifikanz (2seitig)	,594		,720	,872	,296
N		31	31	31	31	31	
Schirmer_mm_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,404*	,067	1	,284	-,055	
	Signifikanz (2seitig)	,024	,720		,121	,769	
	N	31	31	31	31	31	
CCT_OS_t2	Pearson-Korrelation	,070	-,030	,284	1	,197	
	Signifikanz (2seitig)	,706	,872	,121		,289	
	N	31	31	31	31	31	
CET_OS_t2	Pearson-Korrelation	,063	-,194	-,055	,197	1	
	Signifikanz (2seitig)	,736	,296	,769	,289		
	N	31	31	31	31	31	
1	Refra_SPH_OS_t2	Pearson-Korrelation	1	-,766**	,008	,322	-,401
		Signifikanz (2seitig)		,000	,976	,208	,110
		N	17	17	17	17	17
	Refra_CYL_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,766**	1	-,101	-,302	,562*
		Signifikanz (2seitig)	,000	,699	,239		,019
N		17	17	17	17	17	
Schirmer_mm_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,008	-,101	1	,120	-,266	
	Signifikanz (2seitig)	,976	,699		,645	,303	
	N	17	17	17	17	17	
CCT_OS_t2	Pearson-Korrelation	,322	-,302	,120	1	-,190	
	Signifikanz (2seitig)	,208	,239	,645		,465	
	N	17	17	17	17	17	
CET_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,401	,562*	,266	-,190	1	
	Signifikanz (2seitig)	,110	,019	,303	,465		
	N	17	17	17	17	17	
2	Refra_SPH_OS_t2	Pearson-Korrelation	1	,337	-,413	,224	-,179
		Signifikanz (2seitig)		,374	,270	,563	,646
		N	9	9	9	9	9
	Refra_CYL_OS_t2	Pearson-Korrelation	,337	1	-,440	,520	-,173
		Signifikanz (2seitig)	,374		,237	,151	,656
N		9	9	9	9	9	
Schirmer_mm_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,413	-,440	1	-,372	,087	
	Signifikanz (2seitig)	,270	,237		,324	,824	
	N	9	9	9	9	9	
CCT_OS_t2	Pearson-Korrelation	,224	,520	-,372	1	-,202	
	Signifikanz (2seitig)	,563	,151	,324		,602	
	N	9	9	9	9	9	
CET_OS_t2	Pearson-Korrelation	-,179	-,173	,087	-,202	1	
	Signifikanz	,646	,656	,824	,602		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die Auswertung für OS ergab eine starke lineare Korrelation für SPH und CYL in der Gruppe der SCL (Korrelationskoeffizient: -0,766, $p < 0,001$). Ein signifikanter mittlerer Zusammenhang konnte für CYL und CET ebenfalls in der Gruppe der SCL nachgewiesen werden. (Korrelationskoeffizient: 0,562, $p = 0,019$). Andere signifikante Korrelationen fanden sich für OS zum Zeitpunkt t_2 nicht (siehe Tab. 9).

Um aufzuzeigen, inwiefern die Veränderungen über die Zeit untereinander in Zusammenhang miteinander stehen, wurde für ausgewählte Differenzvariablen ebenfalls die Pearson Korrelation angewendet. Die nachstehenden Tabellen 12 und 13 zeigen die Ergebnisse der jeweiligen Differenzpaare von Baseline und Follow-up von Sphäre, Cylinder, Schirmer II Testlaufstrecke, CCT und ET jeweils für OD und OS.

Tabelle 12: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL als Differenzvariable (t_2-t_1) für OD

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Diff_SPH _OD	Diff_CYL _OD	Diff_Schirmer _OD	Diff_CCT _OD	Diff_CET _OD
0	Diff_SPH_OD	Pearson-Korrelation	1	-,123	-,066	-,110	,272
		Signifikanz (2seitig)		,508	,725	,557	,139
		N	31	31	31	31	31
	Diff_CYL_OD	Pearson-Korrelation	-,123	1	-,110	,215	,034
		Signifikanz (2seitig)	,508		,555	,245	,858
N		31	31	31	31	31	
Diff_Schirmer_OD	Pearson-Korrelation	-,066	-,110	1	,115	,250	
	Signifikanz (2seitig)	,725	,555		,537	,174	
	N	31	31	31	31	31	
Diff_CCT_OD	Pearson-Korrelation	-,110	,215	,115	1	,330	
	Signifikanz (2seitig)	,557	,245	,537		,070	
	N	31	31	31	31	31	
Diff_CET_OD	Pearson-Korrelation	,272	-,034	,250	,330	1	
	Signifikanz (2seitig)	,139	,858	,174	,070		
	N	31	31	31	31	31	
1	Diff_SPH_OD	Pearson-Korrelation	1	-,584*	,258	-,013	,011
		Signifikanz (2seitig)		,014	,316	,961	,966
		N	17	17	17	17	17
	Diff_CYL_OD	Pearson-Korrelation	-,584*	1	-,072	,011	-,137
		Signifikanz (2seitig)	,014		,785	,966	,600
N		17	17	17	17	17	
Diff_Schirmer_OD	Pearson-Korrelation	,258	-,072	1	,068	-,292	
	Signifikanz (2seitig)	,316	,785		,794	,256	
	N	17	17	17	17	17	
Diff_CCT_OD	Pearson-Korrelation	-,013	,011	,068	1	,664**	
	Signifikanz (2seitig)	,961	,966	,794		,004	
	N	17	17	17	17	17	
Diff_CET_OD	Pearson-Korrelation	,011	-,137	-,292	,664**	1	
	Signifikanz (2seitig)	,966	,600	,256	,004		
	N	17	17	17	17	17	
2	Diff_SPH_OD	Pearson-Korrelation	1	-,704*	-,134	-,644	-,893**
		Signifikanz (2seitig)		,034	,731	,061	,001
		N	9	9	9	9	9
	Diff_CYL_OD	Pearson-Korrelation	-,704*	1	,416	,198	,522
		Signifikanz (2seitig)	,034		,266	,609	,150
N		9	9	9	9	9	
Diff_Schirmer_OD	Pearson-Korrelation	-,134	-,416	1	-,072	-,017	
	Signifikanz (2seitig)	,731	,266		,854	,965	
	N	9	9	9	9	9	
Diff_CCT_OD	Pearson-Korrelation	-,644	,198	-,072	1	,395	
	Signifikanz (2seitig)	,061	,609	,854		,293	
	N	9	9	9	9	9	
Diff_CET_OD	Pearson-Korrelation	-,893**	,522	-,017	,395	1	
	Signifikanz	,001	,150	,965	,293		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Für OD fand sich in der Gruppe der HCL ein signifikanter und starker linearer Zusammenhang für SPH und CYL sowie für SPH und CET. (Korrelationskoeffizienten: -0,704, $p = 0,034$ und -0,893, $p = 0,001$). Ein mittlerer linearer Zusammenhang konnte in der Gruppe der SCL für SPH und CYL sowie für CET und CCT gefunden werden (Korrelationskoeffizienten: -0,584, $p = 0,014$; -0,664, $p = 0,004$). In der Gruppe der HCL fanden sich weiterhin mittlere lineare Zusammenhänge für SPH und CCT sowie für CYL und CET, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,061$ und $p = 0,150$).

Tabelle 13: Pearson-Korrelation der untersuchten Parameter Sphäre, Cylinder, Schirmer-Laufstrecke, zentrale Gesamthornhautdicke und zentrale Hornhautepitheldicke für NCL, SCL und HCL als Differenzvariable (t_2-t_1) für OS

Gruppe	NCL0_SCL1_HCL2		Diff_SPH _OS	Diff_CYL _OS	Diff_Schirmer _OS	Diff_CCT _OS	Diff_CET _OS
0	Diff_SPH_OS	Pearson-Korrelation	1	-,171	-,080	,220	,183
		Signifikanz (2seitig)		,356	,670	,235	,324
		N	31	31	31	31	31
	Diff_CYL_OS	Pearson-Korrelation	-,171	1	,189	-,118	-,052
		Signifikanz (2seitig)	,356		,309	,528	,779
N		31	31	31	31	31	
Diff_Schirmer_OS	Pearson-Korrelation	-,080	,189	1	,134	-,023	
	Signifikanz (2seitig)	,670	,309		,474	,901	
	N	31	31	31	31	31	
Diff_CCT_OS	Pearson-Korrelation	,220	-,118	,134	1	,475**	
	Signifikanz (2seitig)	,235	,528	,474		,007	
	N	31	31	31	31	31	
Diff_CET_OS	Pearson-Korrelation	,183	-,052	-,023	,475**	1	
	Signifikanz (2seitig)	,324	,779	,901	,007		
	N	31	31	31	31	31	
1	Diff_SPH_OS	Pearson-Korrelation	1	-,453	-,688**	,062	,017
		Signifikanz (2seitig)		,068	,002	,814	,947
		N	17	17	17	17	17
	Diff_CYL_OS	Pearson-Korrelation	-,453	1	,096	,099	-,338
		Signifikanz (2seitig)	,068		,713	,706	,185
N		17	17	17	17	17	
Diff_Schirmer_OS	Pearson-Korrelation	-,688**	,096	1	-,029	,151	
	Signifikanz (2seitig)	,002	,713		,911	,562	
	N	17	17	17	17	17	
Diff_CCT_OS	Pearson-Korrelation	,062	,099	-,029	1	-,659**	
	Signifikanz (2seitig)	,814	,706	,911		,004	
	N	17	17	17	17	17	
Diff_CET_OS	Pearson-Korrelation	,017	-,338	,151	-,659**	1	
	Signifikanz (2seitig)	,947	,185	,562	,004		
	N	17	17	17	17	17	
2	Diff_SPH_OS	Pearson-Korrelation	1	-,231	-,306	-,034	,870**
		Signifikanz (2seitig)		,550	,423	,931	,002
		N	9	9	9	9	9
	Diff_CYL_OS	Pearson-Korrelation	-,231	1	-,146	,802**	,036
		Signifikanz (2seitig)	,550		,708	,009	,928
N		9	9	9	9	9	
Diff_Schirmer_OS	Pearson-Korrelation	-,306	,146	1	,172	-,213	
	Signifikanz (2seitig)	,423	,708		,659	,583	
	N	9	9	9	9	9	
Diff_CCT_OS	Pearson-Korrelation	-,034	,802**	,172	1	-,055	
	Signifikanz (2seitig)	,931	,009	,659		,889	
	N	9	9	9	9	9	
Diff_CET_OS	Pearson-Korrelation	,870**	,036	,213	-,055	1	
	Signifikanz	,002	,928	,583	,889		
	N	9	9	9	9	9	

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Bei der Auswertung der Differenzvariablen für OS fand sich in der Gruppe der HCL ein starker linearer Zusammenhang für SPH und CET sowie für CYL und CCT (Korrelationskoeffizienten: $-0,870$, $p = 0,002$; $0,802$, $p = 0,009$). Mittlere lineare Zusammenhänge konnten in der Gruppe der SCL und HCL nachgewiesen werden. In der Gruppe der SCL waren dies die Paare SPH und Schirmer sowie CCT und CET (Korrelationskoeffizienten: $-0,688$, $p = 0,002$; $-0,659$, $p = 0,004$). Weitere mittlere lineare Zusammenhänge konnten nicht gezeigt werden. Auffällig war ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang in der Gruppe der NCL für die Parameter CCT und CET (Korrelationskoeffizient: $0,475$, $p = 0,007$).

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Hypothese zu prüfen, dass die Hornhautdicke (CT) sowie die Hornhautepitheldicke (ET) sich zwischen den Gruppen der Träger weicher Kontaktlinsen (SCL), harter Kontaktlinsen (HCL) sowie einer Kontrollgruppe (NCL), unterscheiden. Nach unserem Kenntnisstand lagen zum Untersuchungszeitpunkt keine Studien vor, die zwischen weichen und harten Kontaktlinsen differenzierten und gleichzeitig mittels OCT die Hornhautdicke und im Besonderen die Epitheldicke bei langjährigen Kontaktlinsenträgern vermessen hatten. So waren Li et al. (80) im Jahr 2006 mitunter die ersten, die die gesamte Hornhaut mittels OCT vermaßen und unter Zuhilfenahme bildgebender Software die Hornhaut kartografiert darstellten. Haque et al. (103) erweiterten die Untersuchungen und stellten auch das korneale Epithel mittels OCT sowie deren Dicke dar. Eine gruppenspezifische Betrachtung unter Berücksichtigung insbesondere von Trägern harter Kontaktlinsen erfolgte jedoch nicht.

Die postulierten gruppenspezifischen Unterschiede in Bezug auf CT zum Ausgangszeitpunkt zeigten in den neun untersuchten Hornhautregionen bei HCL Trägern tendenziell die höchsten Werte ($HCL > NCL > SCL$), waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). ET hingegen unterschied sich zum Ausgangszeitpunkt zwischen den Gruppen insofern, als dass eine signifikant dünnere Epitheldicke für Kontaktlinsenträger nachgewiesen werden konnte ($HCL < SCL < NCL$, $p < 0,05$).

Eine weitere Fragestellung der Arbeit bezog sich auf potentielle Effekte einer Kontaktlinsenkaenz von fünf Tagen auf die Parameter CT und ET. Auch zum Untersuchungszeitpunkt t_2 nach Kontaktlinsenkaenz waren die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf CT nicht signifikant ($p > 0,05$), wobei es interessanterweise zu einer relativen Gesamthornhautdickenzunahme bei Trägern weicher Kontaktlinsen und konträr hierzu zu einer Gesamthornhautdickenabnahme bei Trägern harter Kontaktlinsen kam. Dies ist insbesondere deshalb auffällig, da die Epitheldicke bei den Trägern harter Kontaktlinsendicke nach Kontaktlinsenkaenz zunahm. Folglich muss sich eine Dickenzunahme in den anderen Hornhautschichten manifestiert haben, welche mittels unseren Untersuchungen jedoch nicht genau vermessen wurden. Die Untersuchungen des Hornhautepithels zeigen im Vertex sowie in parazentralen Zonen eine signifikante Epitheldickenzunahme in der Gruppe der HCL ($p < 0,05$); erreichte jedoch nicht die absoluten Durchschnittswerte der Kontrollgruppe. Auch in der Gruppe der SCL konnte ein absoluter Anstieg der Werte für ET nachgewiesen werden, dieser

war jedoch im Vergleich zur Voruntersuchung nicht signifikant. Holden et al. (32, 33) zeigten schon Mitte der 1980er Jahren, dass eine korneale Ausdünnung reversibel sei. Dabei konnte der genaue biomechanische Zusammenhang jedoch noch nicht ermittelt werden. Unsere Ergebnisse stützen die Theorie einer Reversibilität der kornealen Ausdünnung. Hierbei muss jedoch unbedingt zwischen den einzelnen Schichten der Kornea differenziert werden. Das offensichtliche Regenerationspotential – wie es auch in unserer Studie nach Kontaktlinsenkaenz für die Gruppe der harten Kontaktlinsenträger nachgewiesen wurde – liegt im Hornhautepithel. Dieser Umstand spricht für die Sicherheit von Kontaktlinsen, wobei eine Nachbetrachtung über einen längeren Zeitraum ohne Kontaktlinsenapplikation ratsam erscheint, um auch die langfristigen Änderungen zu beobachten. In Bezug auf gewisse Pathologien hat dieser Umstand möglicherweise eine aussagefähige Kraft. Haque et al. (103, 114) wiesen nach, dass die mit einer Ausdünnung der Hornhaut einhergehende Kontaktlinsenapplikation einen Keratokonus aggravieren kann. Auch die Arbeiten von McMonnies et al. (115) stützen diese These. Die Reversibilität der Ausdünnung nach dem Absetzen von Kontaktlinsen bei Augengesunden stützt die These, dass Keratokonuspatienten von einem Absetzen der Linsen profitieren könnten. Dies erscheint zunächst widersprüchlich, ist doch die Verordnung formstabiler Kontaktlinsen ein Mittel der Wahl bei Keratokonuspatienten. Da wir bei den formstabilen Kontaktlinsenträgern ohne bekannte okuläre Begleiterkrankung – wie beispielsweise einem Keratokonus - signifikante Ergebnisse gefunden haben, stellt sich die Frage, ob diese auch bei Keratokonuspatienten zu finden sind. Offen bleibt jedoch die Frage, inwiefern diese Veränderung eine klinische Relevanz hätte.

In Abgrenzung zum Keratokonus findet sich in der Literatur das „corneal warpage syndrome“. Dieser Terminus beschreibt das Phänomen einer kontaktlinseninduzierten Modifikation der Hornhauttopographie. Typischerweise geht diese Hornhautveränderung mit einer superioren Abflachung sowie einer inferior steiler werdenden Hornhaut einher. Topographisch ähneln diese Hornhautveränderungen denen des Keratokonus. Mittels OCT konnte in jüngerer Vergangenheit nachgewiesen werden, dass beim corneal warpage syndrome die inferior steiler werdende Hornhaut mit einer Epitheldickenzunahme einher geht, sowie die superiore Abflachung mit einer Epithelausdünnung. Dies steht im Kontrast zu den Befunden beim Keratokonus, bei dem es klassischerweise bei steiler werdender Hornhaut zu einer gleichzeitigen epithelialen Ausdünnung kommt.

Insbesondere im Hinblick auf die refraktive Chirurgie ist eine exakte Bestimmung der Hornhauttopographie sowie der Epitheldicke von hoher Bedeutung. Diese erlauben eine Differenzierung zwischen ektatischen und nicht ektatischen Veränderungen und sind hilfreich im Hinblick auf die Identifikation von Patienten mit hohem OP-Risiko im Rahmen eines refraktiven Eingriffs. Unsere Ergebnisse zeigen diesbezüglich ein im Vergleich zum inferioren Epithel etwas dünneres superiores Epithel in allen Studiengruppen und stimmt mit den Ergebnissen einschlägiger Literatur überein (110, 116). Vermutlich ist dies auf den natürlichen Druck des Oberlides in der Kontrollgruppe, sowie auf den oben beschriebenen „corneal warpage effect“ in den Gruppen der Kontaktlinsenträger zurückzuführen (117)(118).

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass es in den Gruppen der langjährigen Kontaktlinsenträger zu einer Abnahme der Epitheldicke kam, welche in der Gruppe der HCL am stärksten ausgeprägt war. Die Abnahme der Epitheldicke in unserer Studie deckt sich mit den Ergebnissen von langjährigen Trägern von SCL und ist aus dem Anwendungsgebiet der Orthokeratologie bekannt. Eine von Nieto-Bona et al. (119) durchgeführte Studie konnte eine zentrale epitheliale Ausdünnung nach einer einjährigen Applikation von orthokeratologisch eingesetzten Kontaktlinsen nachweisen. CET war nach einem Tragezeitraum von zwei Jahren nach einer weiteren Studie von Liu et al. signifikant dünner als in der Kontrollgruppe (49,8 vs. 55,1 μm). In unserer Studie war CET sowohl für SCL als auch für HCL dünner im Vergleich zur Kontrollgruppe. (SCL $52,43 \pm 3.50$, HCL $48,26 \pm 3.59$ versus NCL $53,75 \pm 3.30$ μm). Für die Ausdünnung des Epithels bei langjährigen Kontraktlinsenträgern macht man nach Ladage PM et al. (105) eine Abnahme der Anzahl epithelialer Basalzellen verantwortlich, welche wiederum auf einer Unterdrückung der zentralen epithelialen Proliferation in der Basalzellschicht zurück zu führen sei. Cheah PS et al. (120) argumentieren wiederum, dass die epitheliale Ausdünnung auch Resultat einfacher mechanischer Kompression sein könne.

Nach fünf Tagen Kontaktlinsenkarenzzeit nahm ET im Mittel 3 μm (\approx 6-7 %) sowohl zentral als auch in den meisten parazentral und peripher gemessenen Zonen bei den Trägern harter Kontaktlinsen zu. Dieser Befund fand sich in geringerem Maße auch bei der Gruppe der SCL Träger. Ein Grund hierfür könnte das bereits zum Ausgangszeitpunkt im Vergleich zur Gruppe der HCL dickere Epithel in der Gruppe der SCL sein. Nichtsdestotrotz erreichte ET in der Gruppe der HCL auch nach fünf Tagen der Karenz durchschnittlich niedrigere absolute Werte für ET als die Gruppe der SCL.

Hieraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine fünftägige Karenzzeit möglicherweise nicht ausreichend ist, um eine vollständige Epithelregeneration in dieser Untersuchungsgruppe zu gewährleisten. Wang et al. (117) zeigten in einer Studie, dass eine durchschnittliche Erholungszeit für eine stabile Refraktion sowie Topographie bei $11,6 \pm 8,5$ Wochen für Patienten mit langjähriger, ausgeprägter Nutzung von weichen Kontaktlinsen, $5,5 \pm 4,9$ Wochen für weiche torische Linsen, $2,5 \pm 2,1$ Wochen für weiche Tageslinsen sowie $8,8 \pm 6,8$ Wochen für harte Kontaktlinsen, beträgt. Unsere Ergebnisse stützen somit die Empfehlung einer deutlich längeren KontaktlinsenKarenz vor einer präoperativen Biometrie insbesondere beim Wunsch postoperativer Brillenfreiheit im Rahmen hochpräziser Refraktivchirurgie.

Nachfolgend werden potentielle Einflussfaktoren beleuchtet sowie das methodische Vorgehen der Studie diskutiert. Diese kritische Auseinandersetzung zielt darauf ab, mögliche Limitationen der Studie aufzuzeigen, um trotz sorgfältigen Arbeitens die wissenschaftlichen Ergebnisse nicht als absolut aufzufassen, sondern zu erörtern, welche Gründe und Ursachen zu den gefundenen Ergebnissen führten.

Zu Beginn der Studie stand die Erstellung des Studiendesigns sowie die Rekrutierung der Teilnehmer. Sämtliche Teilnehmer wurden unter Bezugnahme auf das durchführende Zentrum, die Studienabteilung der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Die Bekanntheit der Universitätsmedizin sowie deren Reputation kann schon zu diesem Zeitpunkt zu einem Selektions-Bias geführt haben. Potentielle Studienteilnehmer bilden hierbei unter Umständen keine repräsentative Gruppe in Bezug auf den Bevölkerungsquerschnitt. Ursache kann beispielsweise sein, dass Studienteilnehmer der Universitätsmedizin großes Vertrauen entgegenbringen, da sie bereits mit ihrer bestehenden Behandlung zufrieden sind. Letzteres bezieht sich insbesondere auf die Probanden, die über die Hornhautsprechstunde rekrutiert wurden. Weniger gesundheitsbewusste Menschen wurden durch die nicht randomisierte Auswahl der Studienteilnehmer womöglich nicht erreicht, was die These stützt, dass unser Probandenkollektiv nicht zwangsläufig eine repräsentative Stichprobe darstellt.

Brandt et al. (121) zeigten bereits 2001, dass junges Alter, weibliches Geschlecht sowie Diabetes mit einer höheren CCT korrelieren. Diabetes wurde in unserer Studie durch die Ausschlussfaktoren ausgeschlossen. Unsere Probanden umfassen eine in Bezug auf die Gesamtbevölkerung relativ junge Untersuchungskohorte, auch das

weibliche Geschlecht ist häufiger vertreten. Eine Auswirkung dieser Faktoren auch auf die Reversibilität der Hornhautveränderungen ist in der Literatur nach unserem Kenntnisstand nicht beschrieben, jedoch denkbar.

In Bezug auf die Fallzahl ($n = 57$), ist anzumerken, dass eine hohe Repräsentativität fraglich erscheint. Fall-Kontroll-Studien wie jene von Braun et al. (100) haben indessen eine deutlich größere Power und somit eine stärkere Aussagekraft. Es soll nichtsdestotrotz darauf hingewiesen werden, dass eine Probandenzahl unserer Größe durchaus der Durchschnittsgröße ähnlich designer Studien entspricht und eher als Regelfall denn als Ausnahme gewertet werden kann (103, 122). Auch die Aufteilung in drei Gruppen hinsichtlich harter und weicher Kontaktlinsen sowie der Kontrollgruppe wird von den Autoren empfohlen, findet sich jedoch nicht in jeder Studie und wurde in der vorliegenden Studie entsprechend umgesetzt.

Direkt in Zusammenhang mit der Fallzahl stehend, muss auf die schwere Rekrutierbarkeit der harten Kontaktlinsenträger hingewiesen werden. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die keine Karenzzeit einhalten musste, da sie keine Kontaktlinsen trägt, und somit am einfachsten zu rekrutieren war, stellt ein Verzicht auf Kontaktlinsen eine Einschränkung im Alltag für Linsenträger dar. Die Probandengruppe, welche weiche Kontaktlinsen trägt, ist in der Karenzzeit im Regelfall auf eine Brille zur Visuskorrektur umgestiegen, um die Fehlsichtigkeit zu korrigieren. Grund für die Verschreibung harter Linsen ist häufig ein Keratokonus, eine korneale Erkrankung oder ein Astigmatismus (108). Keratokonus sowie korneale Erkrankungen zählten zu den Ausschlusskriterien der Studie. Auf Grundlage der ohnehin relativ geringen Verbreitung harter Kontaktlinsen in der Gesamtpopulation ergibt sich in Kombination mit den Ausschlusskriterien eine schwierige Rekrutierbarkeit. Vor dem Hintergrund einer potentiell kleinen Anzahl an Probanden, welche die Einschlusskriterien erfüllt, ist auch die verhältnismäßig kleinere Fallzahl der Subgruppe HCL einzuordnen und das, obwohl eine telefonische Akquise zu allen Trägern harter Kontaktlinsen der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde. Selbst der in Wiesbaden ansässige Linsenanpasser Invisio, der über eine große Datenbank harter Kontaktlinsenträger verfügt, konnte uns nur eine Probandin vermitteln. Insbesondere eine hohe Fehlsichtigkeit und eine Nicht-Korrigierbarkeit des Refraktionsfehlers mit einer Brille führten zu einer Ablehnung seitens potentieller Probanden.

Als weitere Limitation äußerer Einflussgrößen ist der begrenzte Messzeitraum zu nennen. Da es sich um eine Leihgabe des OCT-Geräts der Firma OptoVue Inc. handelte, mussten alle Messungen in einem Zeitfenster von sechs Monaten durchgeführt werden. Dieser verkürzte sich effektiv auf vier Monate, da zu Beginn eine Kalibrierung des Geräts nicht möglich war und ein Ersatzteil aus den USA angefordert werden musste. Bei einem längeren Untersuchungszeitraum wäre es möglich gewesen, weitere Probanden zu akquirieren und so die Fallzahl – vor allem die der Träger harter Kontaktlinsen – zu erhöhen.

Das Studiendesign sah eine Karenzzeit von fünf Tagen nach der ersten Untersuchung vor. Eine Verblindung war somit durch den Aufbau der Studie nicht möglich. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass das Wissen um die Kontaktlinsenkarenz einen Einfluss auf die untersuchten Ergebnisse hat.

Im Studienprotokoll wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien genau definiert. Neben den objektivierbaren Parametern, wie beispielsweise einer kornealen Erkrankung am Auge, die einen Ausschluss aus der Studie nach sich zieht, gibt es Parameter, die nicht mit letzter Sicherheit zu objektivieren sind, respektive sich einer Kontrolle entziehen. Zu nennen ist hier unter anderem eine künstliche Tränenapplikation vor der Untersuchung. Durch gezieltes Fragen vor jeder Untersuchung konnte ein derartiges Fehlverhalten der Studienteilnehmer ausgeschlossen werden, wobei dieser Faktor letztlich von der Gewissenhaftigkeit der Studienteilnehmer abhängt und nicht mit letzter Sicherheit geprüft werden kann.

Eine Limitation unserer Studie betrifft die Erfassung der exakten Tragedauer der Kontaktlinsen der Studienteilnehmer in Monaten, beziehungsweise Jahren, vor der ersten Untersuchung. Wir haben ein „regelmäßiges Tragen“ von Kontaktlinsen sowie mindestens 4 ± 1 Tag vor der ersten Untersuchung festgelegt. Dies schien im klinischen Setting eine praktikable Herangehensweise. Eine exakte Erfassung der Tragedauer, wie sie Haque et al. (103, 114) beschrieben und angewendet haben, ist insbesondere vor dem Hintergrund einer sich über einen Zeitraum von Wochen, Monaten bis hin zu über Jahren verändernden kornealen Konfiguration bei Kontaktlinsenträgern empfehlenswert (91). Berücksichtigung finden sollte der Umstand, dass unsere Subgruppen eine geringe Fallgröße umfassen, weshalb eine weitere Untergliederung hinsichtlich der Tragedauer der Probanden nur für größere Fallzahlen geeignet erscheint.

Downs et al. (123) empfehlen vor dem Hintergrund der genannten Einflussgrößen nicht nur für randomisierte Studien, sondern auch für nicht-randomisierte klinische Studien eine Checkliste, welche aus 26 Items aus fünf Subkategorien besteht. Sie empfehlen mittels der Items aus den Kategorien Reporting, externe Validität, Bias, Confounding und Power, die Aussagekraft klinischer Studien zu erhöhen. Wie vorstehend beschrieben, wurden die Einflussfaktoren unsererseits minimiert, wobei sich für zukünftige Studien eine Checkliste wie von Downs et al.(123) proklamiert, zu empfehlen ist, um eine noch höhere Aussagekraft der eigenen Messergebnisse zu erzielen.

Die OCT-Geräte diverser Hersteller unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Kalibrierung. Sin et al.(86) weisen auf diesen Sachverhalt hin, betonen jedoch auch, dass die Ergebnisse insgesamt vergleichbar seien. Da es sich um eine hochpräzise Messung im Mikrometerbereich handelt, gilt es zu beachten, dass eine geringgradige Abweichung der Messergebnisse zwischen unterschiedlichen Herstellern kaum vermeidbar ist. Dies sollte bei der Interpretation Berücksichtigung finden.

Es wurde bereits in der Literaturdiskussion auf die Notwendigkeit der genauen Einhaltung der Untersuchungszeit hingewiesen, da die Hornhautdicke tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Durch die Eingrenzung auf ein Zeitfenster von ± 2 Stunden, sowie die ausschließliche Durchführung der Untersuchungen am Nachmittag wurde darauf abgezielt, diese Störgröße möglichst klein zu halten. Feng et al. proklamierten eine nächtliche Zunahme der Epitheldicke um ca. 8 % sowie um 5 % der Kornea insgesamt (113). Die Ergebnisse unterstreichen, dass eine konsequente Messung zu einer gleichen Tageszeit im besonderen Maße für die Validität der Epithelmessung von Bedeutung sind. Hinzu kommt, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien durch folgenden Umstand erschwert wird: Es gibt keine einheitliche Vorgehensweise das Zeitfenster von der Herausnahme der Kontaktlinsen bis zur OCT-Messung betreffend. In anderen Studien wurde ein mehrstündiges oder gar mehrtägiges Zeitfenster von der Herausnahme bis zur OCT-Messung eingehalten (100). Berücksichtigt man die in der Literatur einschlägig beschriebenen und mehrfach nachgewiesenen tageszeitlichen Schwankungen der Hornhautdicke, so ist zu hinterfragen, wie vergleichbar die genannten Studien sind, wenn sie sich in diesem Zeitfenster so unterscheiden. Es erscheint sinnvoll, an dieser Stelle ein einheitliches Vorgehen im Sinne eines Standardzeitfensters für zukünftige OCT-Studien in

Zusammenhang mit Kontaktlinsen und Kontaktlinsenkaenz zu empfehlen. In unserer Studie lag der Abstand zwischen der Herausnahme der Linsen und der ersten Messung bei zehn bis 20 Minuten. Die Entwicklung eines kornealen Ödems durch Kontaktlinsen wurde in der Literaturdiskussion beschrieben. Ein mehrstündiges Absetzen der Linsen vor der OCT-Messung kann diesen Bias minimieren. Holden et al. (32, 33) sowie Braun et al.(100) konnten auf diese Weise die Wahrscheinlichkeit eines Messfehlers durch ein korneales Ödem reduzieren. Unsere Ergebnisse zeigten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt für die Gruppen der SCL und HCL eine leichte, absolute Zunahme der Hornhautdicke und Epitheldicke, wobei diese für Gruppe der HCL in Bezug auf die Epitheldicke in einigen parazentralen sowie peripheren Hornhautzonen signifikant war. Geht man von einem kornealen Ödem nach der Herausnahme der Linsen aus, wie sie von Holden et al. sowie Braun et al. beschrieben wurde, wäre unsere Messunterschied zwischen t_1 und t_2 relativ betrachtet geringer zu erwarten, als wenn kein korneales Ödem zum Untersuchungszeitpunkt t_1 vorläge. Durch einen längeren zeitlichen Abstand zwischen der Herausnahme der Linsen und der OCT-Messung zum Zeitpunkt t_1 würde sich potentiell ein noch geringerer Messwert für t_1 ergeben, sofern man von einem durch Kontaktlinsen ausgelösten Hornhautödem ausginge. Der in unserer Studie aufgezeigte Messunterschied zwischen t_1 und t_2 könnte folglich in Wahrheit noch größer sein.

Das kurzzeitige Tragen von Kontaktlinsen führt wie beschrieben zu einer kornealen Schwellung und somit Dickenzunahme der Kornea. In Bezug auf das lange Tragen von Kontaktlinsen findet man in der Literatur in mehreren Studien wie in der Literaturdiskussion dargelegt eine korneale Ausdünnung und somit Dickenabnahme derselben (91). Bei diesem Effekt muss jedoch berücksichtigt werden, dass große individuelle Unterschiede gefunden wurden. Schoessler et al. (99) wiesen nach einer 18-monatigen Tragezeit von Kontaktlinsen insgesamt eine Verdünnung nach, fanden aber vereinzelt auch Fälle kornealer Verdickung. Dies deckt sich ebenfalls mit unseren Ergebnissen, die teils eine Epitheldickenzunahme, jedoch eine Gesamthornhautdickenabnahme nach Kontaktlinsenkaenz wie bei den Trägern harter Kontaktlinsen, zeigten. Diesbezüglich sollten für hochgenaue Betrachtungen in Zukunft alle Hornhautschichten, insbesondere auch das Stroma, berücksichtigt werden.

Betrachtet man weitere potentielle Einflussfaktoren in Bezug auf CT, so sind unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen. In Bezug auf den Refraktionsfehler konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Braun et al. (100) kamen zu dem Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen dem Refraktionsfehler und CT nachzuweisen ist, mit Ausnahme sehr hoher Myopien (-10.25 bis -12.00 dpt), bei welchen CT mit durchschnittlich 553.4 μm größer war als in den anderen Untersuchungsgruppen. Auch Price, Koller et al. zeigten, dass CCT kein signifikanter Korrelationsparameter für Myopie sei (124).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Tragen weicher und harter Kontaktlinsen insgesamt mit einem dünneren Hornhautepithel assoziiert ist, wobei die Ausprägung bei Trägern harter Kontaktlinsen am stärksten ist und mit Ausnahme von der peripheren Messung bei sechs Uhr in acht von neun Untersuchungsarealen (OD), sowie in sechs von acht Untersuchungsarealen (OS) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant war. In Bezug auf die Gesamthornhautdicke konnte für harte Kontaktlinsen ein gegenteiliger Effekt nachgewiesen werden. Die Hornhautgesamtdicke ist hier größer, wobei diese Differenz nicht statistisch signifikant war. Nach einer fünftägigen Karenzzeit des Kontaktlinsentragens stieg ET in der Gruppe der HCL um durchschnittlich 3 μm an, was in etwa einer Zunahme von 6-7 % entspricht. In der Gruppe der SCL fand sich lediglich ein Anstieg um etwa 0,5 μm , welcher nicht signifikant war.

6 Zusammenfassung

Die Vermessung der Hornhaut ist elementarer Bestandteil im Rahmen der Vorbereitung refraktiver ophthalmochirurgischer Eingriffe. Ihre Bedeutung hat in den letzten Jahren auch dank verbesserter Messgenauigkeiten im Rahmen der Etablierung der optischen Kohärenztomographie in der Augenheilkunde zugenommen. Ein Ziel der Studie war es, nachzuweisen, welche quantitativen Unterschiede der Hornhautdicke und -epitheldicke bei Trägern weicher und harter Kontaktlinsen sowie kontaktlinsen-naiver Probanden bestehen und inwiefern eine Kontaktlinsen-karenz einen modulierenden Effekt auf diese Parameter ausübt. Weiterhin sollte untersucht werden, inwiefern eine Korrelation zwischen den Untersuchungsvariablen CCT, ET, Sphäre, Zylinder und Schirmer-Test besteht.

Die Studie wurde als prospektive, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie mit drei Studiengruppen an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. In die Studie wurden 9 Probanden mit harten Kontaktlinsen, 17 Probanden mit weichen Kontaktlinsen und 31 Probanden in der Kontrollgruppe ohne Kontaktlinsen eingeschlossen. Es wurden die Parameter CCT, ET, Sphäre, Zylinder und Schirmer-Test untersucht.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Träger von Kontaktlinsen ein dünneres Hornhautepithel aufweisen als Probanden, die keine Kontaktlinsen tragen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nur in einigen Hornhautzonen für Träger harter Kontaktlinsen. Eine Kontaktlinsen-karenz bewirkt bei Trägern harter Kontaktlinsen eine statistisch signifikante Zunahme der Hornhautepitheldicke. Ergebnisse für CCT zeigten für Träger weicher Kontaktlinsen eine geringe Hornhautdickenzunahme, bei Trägern harter Kontaktlinsen die Tendenz einer Hornhautdickenabnahme nach Kontaktlinsen-karenz, wobei diese Effekte statistisch nicht signifikant waren. Eine signifikante Korrelation zwischen den verschiedenen untersuchten Parametern ließ sich nicht nachweisen. Nach unserem Kenntnisstand lagen zum Untersuchungszeitpunkt keine Studien vor, welche zwischen weichen und harten Kontaktlinsen differenzierten und gleichzeitig mittels OCT die Hornhautdicke und im Besonderen die Epitheldicke bei langjährigen Kontaktlinsenträgern vermessen hatten.

Eine Kontaktlinsenkaenz im Rahmen einer elementaren, präoperativen, hochgenauen biometrischen Vermessung des Auges wie sie beispielsweise vor der Kataraktchirurgie durchzuführen ist, wird gemeinhin empfohlen und erscheint im Rahmen der Untersuchungsergebnisse insbesondere für die Träger harter Kontaktlinsen eminent.

Kontaktlinsen gelten im Allgemeinen als sicher und erfreuen sich hoher Beliebtheit auf Grund Ihrer Vorzüge der optischen Abbildung gegenüber Brillengläsern. Voraussichtlich werden sie in der Zukunft auch zunehmend zu diagnostischen Zwecken wie der Blutzuckermessung eingesetzt, weshalb eine differenzierte Auseinandersetzung der Effekte des Tragens von Kontaktlinsen vonnöten ist. Die OCT ist hierzu in Bezug auf eine quantitative Vermessung der Goldstandard. Die weitere quantitative Auseinandersetzung beispielsweise im Rahmen der Proteomstruktur des Tränenfilms ist Gegenstand aktueller Forschung. Es wird diskutiert, dass über die Zusammensetzung des Tränenfilms Rückschlüsse auf das Auftreten von hochprävalenten Erkrankungen wie dem Sicca-Syndrom, respektive der Tränenfilmintegrität im Allgemeinen, gezogen werden können und hieraus in der Zukunft auch Behandlungsoptionen abgeleitet werden könnten.

7 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde: Springer-Verlag; 2013.
2. Hoyt W, Hart W, Schiefer U, Wilhelm H, Hart W. Clinical neuro-ophthalmology: a practical guide: Springer Science & Business Media; 2007.
3. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(3):409-15. e2.
4. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C, Gordon M, Cioffi GA, Ritch R, et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(6):777-84.
5. Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Cruickshanks KJ, Lee KE. Age-related eye disease, quality of life, and functional activity. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(6):807-14.
6. Lang GK. Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag; 2014.
7. Mainz AuPU. Keratoplastik (Hornhauttransplantation) [web page]. Universitätsmedizin Mainz; 2016 [cited 2016 31.10.2016]. Available from: <https://http://www.unimedizin-mainz.de/augenklinik/patienten/eingriffe-operationen/keratoplastik-hornhauttransplantation.html>.
8. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *The Lancet*. 2012;379(9827):1749-61.
9. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
10. Key JE. Development of contact lenses and their worldwide use. *Eye & contact lens*. 2007;33(6, Part 2 of 2):343-5.
11. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta ophthalmologica*. 2009;87(4):433-7.
12. Liao Y-T, Yao H, Lingley A, Parviz B, Otis BP. A 3-CMOS glucose sensor for wireless contact-lens tear glucose monitoring. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*. 2012;47(1):335-44.
13. Chalmers RL, Keay L, Long B, Bergenske P, Giles T, Bullimore MA. Risk factors for contact lens complications in US clinical practices. *Optometry & Vision Science*. 2010;87(10):725-35.
14. Willcox M, Harmis N, Cowell B, Williams T, Holden B. Bacterial interactions with contact lenses; effects of lens material, lens wear and microbial physiology. *Biomaterials*. 2001;22(24):3235-47.
15. Bruce AS, Brennan NA. Corneal pathophysiology with contact lens wear. *Survey of ophthalmology*. 1990;35(1):25-58.
16. Ehlers N, Hjortdal J. Corneal thickness: measurement and implications. *Experimental eye research*. 2004;78(3):543-8.
17. Emara B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1998;24(10):1320-5.
18. Clark D, Pazdernik N. Molekulare Biotechnologie: Grundlagen und Anwendungen: Springer-Verlag; 2009.
19. de Souza GA, de Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome biology*. 2006;7(8):1.
20. Grehn F, Grehn F. Grundlagen der Augenheilkunde. Augenheilkunde. 2012.
21. Kanski JJ, Bowling B. Klinische Ophthalmologie: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
22. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology*. 2000;44(5):367-408.
23. Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1327-36.
24. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Müller A, Oblak E, Button NF. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its

- possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2002;22(6):491-504.
25. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(5):868-75.
 26. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):701-13.
 27. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of ophthalmology*. 2003;121(1):48-56.
 28. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Current opinion in ophthalmology*. 2004;15(2):85-9.
 29. Lee J, Oum B, Choi H, Lee J, Cho B. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye*. 2006;20(3):315-8.
 30. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Özkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *Journal of glaucoma*. 2010;19(9):613-6.
 31. Grueb M, Leitritz M, Mielke J, Reinthal E, Bartz-Schmidt K, Rohrbach J. Einfluss von Timolol auf die zentrale Hornhautdicke und Endothelzeldichte. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2006;223(11):894-8.
 32. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1984;25(10):1161-7.
 33. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, Nilsson KT, Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1985;26(11):1489-501.
 34. Ventura AS, Wälti R, Böhnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *British journal of ophthalmology*. 2001;85(1):18-20.
 35. Ousley PJ, Terry MA. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology*. 2005;112(1):50-7.
 36. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, García-Layana A, Moreno-Montañés J. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology*. 2000;107(1):81-7.
 37. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2001;27(11):1796-802.
 38. Heitz R, Enoch J. Leonardo da Vinci: An assessment on his discourses on image formation in the eye. *Advances in Diagnostic Visual Optics Springer-Verlag*. 1987:19-26.
 39. Schaeffer J, Beiting J. The early history of contact lenses. *Review of Optometry*. 2007;144:3-8.
 40. Walline JJ, Gaume A, Jones LA, Rah MJ, Manny RE, Berntsen DA, et al. Benefits of contact lens wear for children and teens. *Eye & contact lens*. 2007;33(6, Part 1 of 2):317-21.
 41. Morgan PB, Woods CA, Tranoudis I, Helland M, Efron N, Jones L, et al. International contact lens prescribing in 2015. *Contact Lens Spectrum*. 2016;31(1):24-9.
 42. McDermott ML, Chandler JW. Therapeutic uses of contact lenses. *Survey of ophthalmology*. 1989;33(5):381-94.
 43. Silbert J. Rigid lens correction of astigmatism. *Clinical Contact Lens Practice Philadelphia: Lippincott*. 1993:40.1-24.
 44. Griffiths M, Zahner K, Collins M, Carney L. Masking of irregular corneal topography with contact lenses. *Eye & Contact Lens*. 1998;24(2):76-81.

45. Titiyal JS, Das A, Dada VK, Tandon R, Ray M, Vajpayee RB. Visual performance of rigid gas permeable contact lenses in patients with corneal opacity. *Eye & Contact Lens*. 2001;27(3):163-168.
46. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *The Ocular Surface*. 2007;5(2):75-92.
47. Bonanno J, Polse K. Corneal acidosis during contact lens wear: effects of hypoxia and CO₂. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1987;28(9):1514-20.
48. Smelser GK, Ozanics V. Importance of atmospheric oxygen for maintenance of the optical properties of the human cornea. *Science*. 1952;115:140.
49. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. In vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(1):63-8. e2.
50. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*: Springer; 2002. p. 989-98.
51. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(2):318-26.
52. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of Vision-Related Quality of Life in Dry Eye Patients. *Quality of Life in Dry Eye Patients*. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(9):5722-7.
53. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5035):1178.
54. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217-29.
55. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 1994;112(12):1584-9.
56. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Current opinion in ophthalmology*. 1995;6(2):89-95.
57. Unterhuber A, Považay B, Bizheva K, Hermann B, Sattmann H, Stingl A, et al. Advances in broad bandwidth light sources for ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Physics in medicine and biology*. 2004;49(7):1235.
58. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(5):2425-36.
59. Kim J, Brown W, Maher JR, Levinson H, Wax A. Functional optical coherence tomography: principles and progress. *Physics in medicine and biology*. 2015;60(10):R211.
60. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nature medicine*. 1995;1(9):970-2.
61. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(7):774-8.
62. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U, Schwartz S, Ken-Dror G, Avni I, et al. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(9):1729-35.
63. Kaluzny BJ, Kaluzny JJ, Szkulmowska A, Gorczynska I, Szkulmowski M, Bajraszewski T, et al. Spectral optical coherence tomography: a novel technique for cornea imaging. *Cornea*. 2006;25(8):960-5.
64. Leitgeb R, Hitzinger C, Fercher AF. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Optics express*. 2003;11(8):889-94.
65. Kaluzny Jakub J, Maciej W, Andrzej K. Imaging of the anterior segment of the eye by spectral optical coherence tomography. *Opt Appl*. 2002;32:581-9.
66. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(4):496-500.

67. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(5):811-5.
68. OptoVue I. RTVue Premier Real-Time Active Eye-Tracking OCT.6.
69. Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A, Leitgeb RA. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *Journal of biomedical optics*. 2014;19(7):071412-.
70. Potsaid B, Gorczynska I, Srinivasan VJ, Chen Y, Jiang J, Cable A, et al. Ultrahigh speed spectral/Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Optics express*. 2008;16(19):15149-69.
71. Fercher A, Hitzinger C. Optical coherence tomography. *Progress in optics*. 2002;44(4):215-302.
72. Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Doppler optical coherence tomography. *Progress in retinal and eye research*. 2014;41:26-43.
73. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(3):325-32.
74. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(1):45-50.
75. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*. 1997;276(5321):2037-9.
76. Vakoc BJ, Fukumura D, Jain RK, Bouma BE. Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(5):363-8.
77. Nolan W. Anterior segment imaging: ultrasound biomicroscopy and anterior segment optical coherence tomography. *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(2):115-21.
78. Huang D, Li Y, Radhakrishnan S. Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. *Ophthalmology Clinics of North America*. 2004;17(1):1-6.
79. Radhakrishnan S, Huang D, Smith SD. Optical coherence tomography imaging of the anterior chamber angle. *Ophthalmology Clinics*. 2005;18(3):375-81.
80. Li Y, Shekhar R, Huang D. Corneal pachymetry mapping with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113(5):792-9. e2.
81. Li Y, Tang M, Zhang X, Salaroli CH, Ramos JL, Huang D. Pachymetric mapping with Fourier-domain optical coherence tomography. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010;36(5):826-31.
82. Li Y, Netto MV, Shekhar R, Krueger RR, Huang D. A longitudinal study of LASIK flap and stromal thickness with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1124-32. e1.
83. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2159-66.
84. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002;43(6):1791-5.
85. Mohamed S, Lee GK, Rao SK, Wong AL, Cheng AC, Li EY, et al. Repeatability and reproducibility of pachymetric mapping with Visante anterior segment-optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(12):5499-504.
86. SIN S, Simpson TL. The repeatability of corneal and corneal epithelial thickness measurements using optical coherence tomography. *Optometry & Vision Science*. 2006;83(6):360-5.
87. Prakash G, Agarwal A, Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Banerjee R. Comparison of fourier-domain and time-domain optical coherence tomography for assessment of corneal thickness and intersession repeatability. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(2):282-90. e2.

88. Wasielica-Poslednik J, Lisch W, Bell K, Weyer V, Pfeiffer N, Gericke A. Reproducibility and Daytime-Dependent Changes of Corneal Epithelial Thickness and Whole Corneal Thickness Measured With Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Cornea*. 2016;35(3):342-9.
89. Mandell RB, Polse KA, Fatt I. Corneal swelling caused by contact lens wear. *Archives of Ophthalmology*. 1970;83(1):3-9.
90. SNYDER CA, SCHOESSLER JP. Corneal thickness changes associated with daily and extended contact lens wear. *Optometry & Vision Science*. 1983;60(10):830-8.
91. Liu Z, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*. 2000;107(1):105-11.
92. Carney LG. HYDROPHILIC LENS EFFECTS ON CENTRAL AND PERIPHERAL CORNEAL THICKNESS AND CORNEAL TOPOGRAPHY*. *Optometry & Vision Science*. 1975;52(8):521-3.
93. MILLODOT M. Effect of hard contact lenses on corneal sensitivity and thickness. *Acta ophthalmologica*. 1975;53(4):576-84.
94. Iskeleli G, Oral AY, Celikkol L. Changes in corneal radius and thickness in response to extended wear of rigid gas permeable contact lenses. *Eye & Contact Lens*. 1996;22(2):133-4.
95. Bonanno J, Polse K. Central and peripheral corneal swelling accompanying soft lens extended wear. *American journal of optometry and physiological optics*. 1985;62(2):74-81.
96. HARRIS MG, SARVER MD, BROWN LR. Corneal edema with hydrogel lenses and eye closure: time course. *Optometry & Vision Science*. 1981;58(1):18-20.
97. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clinical and Experimental Optometry*. 2006;89(3):124-43.
98. Hirji N, Larke J. Corneal thickness in extended wear of soft contact lenses. *British Journal of Ophthalmology*. 1979;63(4):274-6.
99. SCHOESSLER JP, BARR JT. Corneal thickness changes with extended contact lens wear. *Optometry & Vision Science*. 1980;57(10):729-33.
100. Braun DA, Penno EEA. Effect of contact lens wear on central corneal thickness measurements. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2003;29(7):1319-22.
101. Yeniad B, Yigit B, Issever H, Bilgin LK. Effects of contact lenses on corneal thickness and corneal curvature during usage. *Eye & contact lens*. 2003;29(4):223-9.
102. FENG Y, SIMPSON TL. Comparison of human central cornea and limbus in vivo using optical coherence tomography. *Optometry & Vision Science*. 2005;82(5):416-9.
103. Haque S, Jones L, Simpson T. Thickness mapping of the cornea and epithelium using optical coherence tomography. *Optometry & Vision Science*. 2008;85(10):E963-E76.
104. Ladage PM, Yamamoto K, Li L, Ren DH, Petroll WM, Jester JV, et al. Effects of O₂ transmissibility on corneal epithelium after daily and extended contact lens wear in rabbit and man. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*: Springer; 2002. p. 885-93.
105. Ladage PM, Yamamoto K, Ren DH, Li L, Jester JV, Petroll WM, et al. Effects of rigid and soft contact lens daily wear on corneal epithelium, tear lactate dehydrogenase, and bacterial binding to exfoliated epithelial cells. *Ophthalmology*. 2001;108(7):1279-88.
106. Ladage PM, Jester JV, Petroll WM, Bergmanson JP, Cavanagh HD. Vertical movement of epithelial basal cells toward the corneal surface during use of extended-wear contact lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(3):1056-63.
107. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, et al. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *New England journal of medicine*. 1989;321(12):779-83.
108. Hollingsworth JG, Efron N. Confocal microscopy of the corneas of long-term rigid contact lens wearers. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2004;27(2):57-64.
109. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea*. 1995;14(1):77-83.
110. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea*. 2013;32(11):1493-8.

111. Mertz G. Overnight swelling of the living human cornea. *Journal of the American Optometric Association*. 1980;51(3):211-4.
112. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Diurnal variations of corneal topography and thickness. *Optometry & Vision Science*. 1982;59(12):976-82.
113. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea*. 2001;20(5):480-3.
114. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye & contact lens*. 2004;30(4):189-93.
115. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye & contact lens*. 2005;31(2):80-92.
116. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2425-33.
117. Wang X, McCulley JP, Bowman RW, Cavanagh HD. Time to resolution of contact lens-induced corneal warpage prior to refractive surgery1. *Eye & Contact Lens*. 2002;28(4):169-71.
118. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD, Reidy JJ, Insler MS. Topographic changes in contact lens-induced corneal warpage. *Ophthalmology*. 1990;97(6):734-44.
119. Nieto-Bona A, González-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velázquez A. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Current eye research*. 2011;36(10):895-904.
120. Cheah P-S, Norhani M, Bariah M-A, Myint M, Lye MS, Azian AL. Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas: a pilot study. *Cornea*. 2008;27(4):461-70.
121. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO, Group OHTS. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
122. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, Loriaut P, Basli E, Goldschmidt PL, et al. Corneal Epithelial Thickness Mapping by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Normal, Keratoconic, and Forme Fruste Keratoconus Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(13):2455-.
123. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of epidemiology and community health*. 1998;52(6):377-84.
124. Price FW, Koller DL, Price MO. Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2216-20.

Danksagung