

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-  
Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, D - 55131 Mainz

Dissertationsschrift

Evaluation der Auswirkung der UV-Vernetzungsbehandlung mit Riboflavin zur Therapie  
des Keratokonus auf die Lebensqualität: Vergleich der Keratokonuspatienten mit und ohne  
Behandlung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Universitätsmedizin der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Angelina Kröll aus Gießen

Mainz, April 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Norbert Pfeiffer

2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrike Ritz

Tag der Promotion: 01.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Seite
1 Einleitung und Zielsetzung der Dissertation .....	1
2 Literaturdiskussion	
2.1 Entzündliche Einflussfaktoren.....	3
2.2 Akuter Keratokonus .....	14
2.3 Optometrie-Bestimmung der Sehschärfe .....	15
2.4 Nyktometrie.....	17
2.5 Visusbezogene Lebensqualität.....	19
2.6 European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) .....	27
2.7 Vision-Related-Utility-Instrument (VisQol) .....	28
2.8 Endothelzellen .....	29
2.9 Pachymetrie.....	35
2.10 Topografie der Hornhaut.....	37
2.10.1 Funktionsprinzip der Pentacam .....	39
2.10.2 Optische Kohärenztomographie .....	44
2.10.3 Keratokonus Indizes .....	46
2.11 Therapie des Keratokonus	
2.11.1 Kontaktlinsen .....	46
2.11.2 Intrastromale corneale Ringsegmente .....	48
2.11.3 Crosslinking .....	49
2.11.4 Crosslinking Plus .....	51
2.11.5 Keratoplastik .....	54
2.12 Behandlungsalgorithmus für Keratokonus.....	60
2.13 Zukunftsaussichten.....	62
2.13.1 Epi-on Crosslinking .....	63
2.13.2 Topographiegesteuertes Crosslinking .....	63
2.13.3 Transplantation der Bowman-Membran.....	63
2.14 Keratokonus-Management .....	64

2.15 Zusammenfassung .....	66
3 Material und Methoden .....	67
3.1 Probandenauswahl .....	67
3.2 Ablauf der Studienuntersuchung .....	68
3.2.1 Ablauf der Studie für die Kontrollgruppe .....	69
3.2.2 Ablauf der Studie für die Interventionsgruppe.....	70
3.3 Fragebögen zur Lebensqualität .....	74
3.3.1 National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) .....	74
3.3.2 European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) .....	77
3.4 Sonstige Parameter .....	77
3.5 Statistische Auswertung .....	78
4 Ergebnisse.....	79
4.1 Probandenvorstellung.....	79
4.2 Ergebnisse European Quality Visual Analogue Scale (EQ-VAS) .....	81
4.3 Ergebnisse National Eye Institute Visual Function Questionnaire .....	89
4.3.1 Ergebnisse National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Long-Form Socio-Emotional Scale (NEI-VFQ: LFSES).....	95
4.3.2 Ergebnisse National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Long-Form Visual Functioning Scale (NEI-VFQ: LRVFS) .....	96
4.4 Ergebnisse European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) .....	98
4.5 Sonstige Parameter .....	98
5 Diskussion .....	107
6 Zusammenfassung .....	111

7 Literaturverzeichnis .....	113
8 Geräteverzeichnis.....	122
9 Abkürzungsverzeichnis.....	123
10 Danksagung .....	125
11 Tabellarischer Lebenslauf .....	126
12 Anhang .....	127

## 1 Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

Der Keratokonus ist eine Hornhauterkrankung, der eine Störung im Bereich der Vernetzung kollagener Fasern des stützenden Gerüsts der Hornhaut zugrunde liegt. Dadurch entsteht eine Veränderung der Cornea in biomechanischer Hinsicht. Charakteristischerweise beginnt die Erkrankung in der Regel in der Pubertät und verschlimmert sich bis hin zur dritten bis vierten Lebensdekade. Hiernach tritt oft eine Stagnation ein. Es bildet sich eine beidseitige, oft asymmetrisch ausfallende progrediente Zunahme der Steilheit und Irregularität der Cornea mit unregelmäßigem Astigmatismus und Fehlsichtigkeit. Im Verlauf können oberflächliche, aber auch bis in die Tiefe reichende Narbenbildungen im Stroma auftreten. Der Visus ist meist deutlich reduziert. In der europäischen Bevölkerung tritt die Erkrankung bei 1: 2000 auf. Gemäß Arbeiten von Godefrooij et al. und Torres Netto besteht in den Niederlanden eine größere Häufigkeit mit 1: 375 bzw. 1: 21 in Saudi-Arabien [1, 2]. In der Arbeit von Marx-Gross et al wurde eine Häufigkeit von 1:200 genannt [3].

Es liegt eine komplizierte multifaktoriell bedingte Ätiologie vor, die bisher noch nicht im Detail geklärt ist. Es scheinen ein beeinträchtigter Stoffwechsel des Kollagen, das Vorliegen von hormonellen, immunologischen sowie Umwelt- und Verhaltenseinflüssen (z.B. festes Reiben der Augen, allergische Erkrankungen oder Neurodermitis) sowie erbliche Faktoren mitzuwirken, die bei der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielen [4-6]. Mittlerweile wurden verschiedene Gen-Lokalisationen identifiziert (OX, RAB3GAP1, ZNF469, TGFB1 und COL5A1) [7]. Daher kam das „International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies“ (IC3D) zu dem Resultat, dass der Keratokonus nicht als „Dystrophie“ eingruppiert werden kann [7]. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass auch entzündliche/immunologische Effekte Auswirkungen haben [8-10].

Die folgende Arbeit soll die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hornhauterkrankung Keratokonus sowie die unmittelbare Beeinträchtigung der Lebensqualität nach einer durchgeführten Crosslinking-Behandlung mit einem Follow-Up von 240 Tagen ermitteln.

Die Progression der Erkrankung wird operativ bei fortschreitendem Befund durch die UV-Vernetzungsbehandlung verlangsamt bzw. verhindert. Es wird erwartet, dass sich nach der Operation zunächst eine Reduktion der Lebensqualität zeigt, da die Patienten

durch die Epithelabtragung (Erosio) in den ersten Tagen nach der Therapie unter Schmerzen leiden und sich im Folgenden ein Haze (Hornhauttrübung) entwickelt, der aufgrund der Behandlung entsteht. Sobald die Erosio verschlossen ist, haben die Patienten keine Schmerzen mehr und können auch wieder besser sehen. Der Haze wird vier Wochen postoperativ mit Kortison-Augentropfen behandelt, wodurch sich die Hornhauttrübung deutlich zurückbilden bzw. vollständig regredient sein sollte. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Lebensqualität wieder etwa auf den Ausgangswert angestiegen sein, sodass im Gesamtverlauf keine Diskrepanz zwischen den Werten der Lebensqualität bestehen sollte [11, 12].

Untersucht werden verschiedenste Abschnitte des Alltags, beispielsweise Autofahren, Lesen, Fernsehen, kleine Gegenstände im Regal suchen oder ähnliche Aktivitäten, die eine genügende Sehkraft benötigen. Die Erhebung der Daten wird mithilfe von Fragebögen durchgeführt.

Um die Blendung zu untersuchen, wird ein Dunkelsehtest durchgeführt, hier wird zusätzlich eine Verschlechterung nach der Crosslinking-Behandlung erwartet, die sich im Verlauf wieder stabilisieren sollte.

Zur Ermittlung der Lebensqualität werden die standardisierten Fragebögen NEI-VFQ, EQ-5D und VisQoL bei Keratokonuspatienten mit und ohne Behandlung erhoben. Um die Daten in einen ophthalmologischen Kontext zu setzen, werden weitere Parameter hinzugezogen. Diese sind Visus (BCVA), Dunkeladaptationstest (Nyktometer), Daten der Pentacam (Rmin, Pachymetrie, Astigmatismus, Keratokonus-Stadium, Kmax), Endothelzellzahlbestimmung sowie Auffälligkeiten in der Spaltlampendiagnostik (Narben, Vogt-Striae, Fleischer-Ring, Haze).

Da die Patienten in der Regel jung sind (< 40. Lebensjahr) und im Arbeitsleben stehen und auf eine gute Sehschärfe angewiesen sind, ist es von entscheidender Bedeutung, wie stark sich die Patienten durch die Behandlung und die damit verbundenen Folgen beeinträchtigt fühlen. Die Studie dient demnach der Gewinnung von Erkenntnissen über das therapeutische Verfahren, insbesondere über dessen Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten. Dies soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Hinweise auf entzündliche Einflussfaktoren bei der Keratokonus-Entstehung**

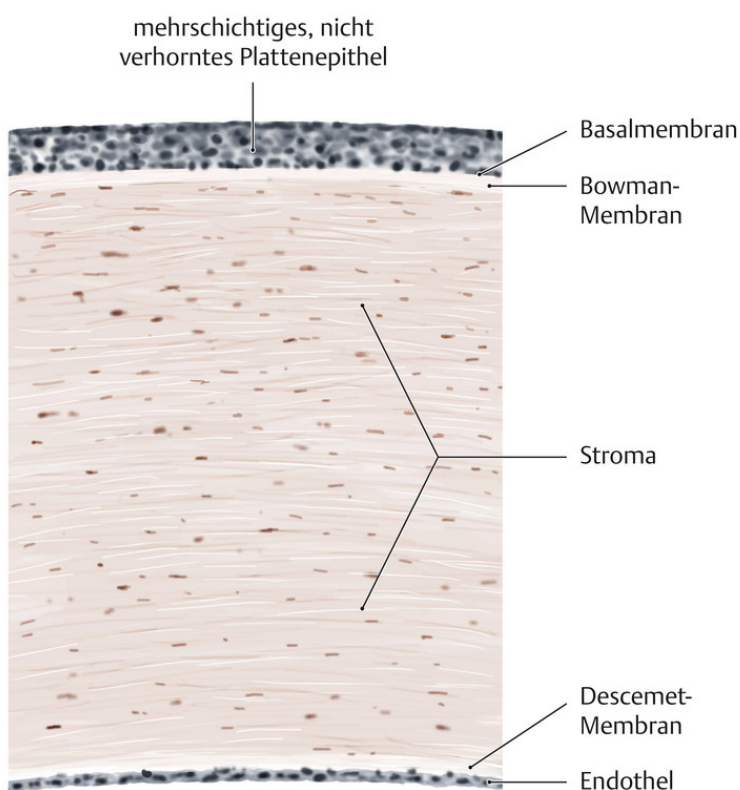
Die Ätiologie des Keratokonus gilt als multifaktoriell. Risikofaktoren, die im Allgemeinen berichtet werden, beinhalten positive Familienanamnesen, ethnische Herkunft (asiatisch, arabisch), mechanische Faktoren wie z. B. Augenreiben, Floppy-Eye-Lid, atopische Erkrankungen, die Augen betreffende Allergien, Down-Syndrom, Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom und Lebersche kongenitale Amaurose [13-15].

In den Arbeiten von Stachon et al. wurden verschiedene Versuche durchgeführt, um genauer einzugrenzen, ob inflammatorische Vorgänge an der Entstehung des Keratokonus beteiligt sind [5, 6, 8]. In einer ersten Arbeit wurde dahingehend geforscht, ob die Konzentrationen von Harnstoff, Harnsäure, Prolaktin und fT4 verändert sind. Bei Keratokonuspatienten zeigte sich eine erniedrigte Harnstoffkonzentration, unabhängig von Geschlecht und Alter, sowie eine fT4-Erhöhung [5, 6]. Hierauf basierend wurde von Stachon et al. eine Folgestudie mit Zellkulturanalyse an Keratozyten durchgeführt. Von besonderem Interesse war hier, ob erniedrigte Harnstoffkonzentrationen sich auch in den Keratozyten nachweisen lassen bzw. ob weitere Gründe für die Erniedrigung des Wertes zu diskutieren sind [5, 6]. In den Untersuchungen von Stachon et al. fand sich eine verminderte Aktivität der Keratozyten bei Keratokonuspatienten [5, 6]. Da Harnstoff nicht nur ein Nebenprodukt aus der Synthese von Aminosäuren darstellt, sondern auch proliferative Effekte aufweist, ist dies relevant. Moeslinger et al. belegten dies in Untersuchungen mit Makrophagen [16]. L-Ornithin wird im weiteren Verlauf zu L-Prolin, welches für die Stabilität des Triple-Helix-Moleküls in den kollagenen Fasern wichtig ist, umgewandelt [17]. Arginase spielt eine wichtige Rolle bei der Regeneration von Gewebe, der Proliferation von Zellen und im Hinblick auf antiinflammatorische Charakteristika [18]. Die Arbeiten von Stachon et al. konnten belegen, dass die Konzentration von Hydroxyprolin im Bereich der Keratozyten von Keratokonuspatienten ebenfalls reduziert ist. Dies könnte erklären, warum die Hornhaut sich als instabil erweist. In Keratozyten wird die induzierte NO-Synthase (iNOS) exprimiert. Diese wird grundlegend nur durch entzündliche Reize aktiviert. Es bestehen jedoch einige

Zellarten wie z. B. glattmuskuläre Zellen, Epithelzellen der Atemwege und Zellen der Retina, die ebenfalls iNOS ausbilden, ohne an entzündlichen Vorgängen mitbeteiligt zu sein [8]. Im Rahmen eines inflammatorischen Vorganges benötigen die Zellen zur Abwehr von Erregern mehr Stickstoffmonoxid, welches als freies Radikal fungieren kann [8]. Die konstitutive Rolle der exprimierten iNOS hat noch keine vollständige Klärung gefunden [8]. Die Keratozyten von Keratokonuspatienten exprimieren mehr iNOS mRNA in der Zellkultur als gesunde Vergleichszellen. Die hieraus stammende Eiweißmenge unterscheidet sich jedoch nicht zu den gesunden Vergleichszellen. In den letzten Jahren fanden sich zunehmend Belege für eine latente inflammatorische Komponente in der Pathogenese des Keratokonus.

Die Ätiopathogenese und die Ursachen für die Entstehung des Keratokonus sind bis dato weitgehend nicht geklärt. Diskutiert werden genetische Gründe und biochemische Modifikationen. Die Genveränderungen stehen vor allem in Verbindung mit der kollagenen Synthese (COL1A1 und COL5A1) sowie der Stabilität des Kollagens (LOX) [8]. Derzeit werden etwa 20 mögliche Gene mit dem Keratokonus assoziiert. Hierzu existieren „genome wide association studies“ (GWAS) und „genome wide linkage studies“ (GWLS) und „whole exome sequencing“ (WES). In diesen wurden zumeist Punktmutationen beobachtet, die mit der Erkrankung korrelieren. Da bisher in keiner Arbeit ein plausibler Kontext belegt werden konnte, kann nicht von einer (ausschließlich) genetisch verursachten Krankheit ausgegangen werden. Allerdings wurden familiäre Häufungen des Auftretens beobachtet [8]. Die Cornea verliert jedoch nicht nur ihre Festigkeit und Belastbarkeit, sondern wird auch ausgedünnt. Die Reduktion der Kollagenschicht des Stromas wird mit einem erhöhten Anteil an Enzymen der Proteolyse und Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) korreliert [19]. Darüber hinaus wurde ein erhöhtes oxidatives Stressniveau nachgewiesen, das Niveau der Antioxydanzien zeigt sich erhöht. Prolaktin und Harnsäure in der Tränenflüssigkeit zeigen sich ebenso vermehrt wie die ROS (reaktiven Sauerstoffspezies) [20]. Keratokonus ist häufig mit einer Sicca-Symptomatik assoziiert. Jäger et al. beschreiben in diesem Kontext einen erniedrigten Harnstoffwert in der Tränenflüssigkeit bei Patienten mit trockenen Augen. Auch hormonelle Ursachen werden mit dem Keratokonus in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit Keratokonus zeigten sich erniedrigte Östrogen-Spiegel und erhöhte DHEA-Niveaus [21]. Darüber hinaus konnte in Zellkulturen von Knorpelzellen von Menschen eine

Zunahme der Kollagen-1-Konzentration nach Thyroxin-Gabe (kombiniert mit Ascorbinsäure) detektiert werden [22]. Zudem mehren sich die Belege, dass die Krankheit mit einer subklinischen, latenten, diskreten entzündlichen Reaktion in Verbindung stehen könnte, auch wenn nicht alle Parameter für inflammatorische Prozesse erfüllt sind. In der Tränenflüssigkeit von Patienten mit Keratokonus fanden sich erhöhte Spiegel von Interleukinen (Il-4, Il-5, -Il-6, Il-8, Tumornekrose-Faktor-alpha und -beta). In der Regel werden diese bei entzündlichen Prozessen vermehrt ausgeschüttet [8]. Karmamichos et al. konnten belegen, dass in Tränenflüssigkeit und Fibroblasten der Cornea von Keratokonuspatienten der Metabolismus im Hinblick auf oxidativen Zustand, Zitronensäurezyklus sowie Metabolismus von Arginin im Vergleich zu Kontrollen signifikant modifiziert wurde [23]. Oft wird auch eine mechanische Genese, wie ausgeprägtes Augenreiben, als Auslösesituationen diskutiert. Nach Gatinel lässt sich zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten mit einem Keratokonus oft auf dem Bauch schläft und ein Auge gegen den Unterarm drückt. Durch diese Kompression entsteht eine unangenehme Situation tagsüber, so dass dies ein gesteigertes Bedürfnis bedingt, die Augen zu reiben [24]. Seiner Ansicht nach ist ein Keratokonus unilateral ausgeprägt.



**Abbildung 1: Aufbau der menschlichen Hornhaut [25]**

Eine weitere Arbeitshypothese zur Ursachenforschung des Keratokonus stellte die Arbeitsgruppe Mas Tur et al. auf [7].

Hier wird ein Zusammenspiel von abnormalen Keratozyten und verschiedenen Matrixproteinen vermutet, die eine Proteolyse auslösen und somit die Lamellen der Hornhaut voneinander ablösen. Dieser Prozess verursacht Brüche in der Bowmanschicht der Hornhaut, welche eine fokale Verdünnung der Kornea zur Folge haben [7, 26-28].

Die Arbeitsgruppe Kenney et al. vermutet ein Zusammenspiel von freien Radikalen und destruktiven Aldehyden in der Kornea, was sowohl zu reversiblen als auch zu irreversiblen Zellschäden führt und dadurch eine fokale Verdünnung der Hornhaut verursacht [29, 30].

Kahan et al. untersuchten die Thyroxinkonzentration in den Tränen sowie im Blutplasma. Es zeigte sich, dass der Thyroxinspiegel, besonders das freie Thyroxin, eine Erhöhung bei Keratokonuspatienten aufwies. Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese hohen Werte den kornealen Metabolismus während der Progression des Keratokonus beeinflussen. Die Kollagensynthese sowie die Synthese von epithelialen Zellmembranen wird verändert. Das Thyroxin bindet nicht in den Zellkernen des Epithels, sodass es im Tränenfilm verbleibt, dort messbar wird und somit den Keratokonus begünstigt [31].

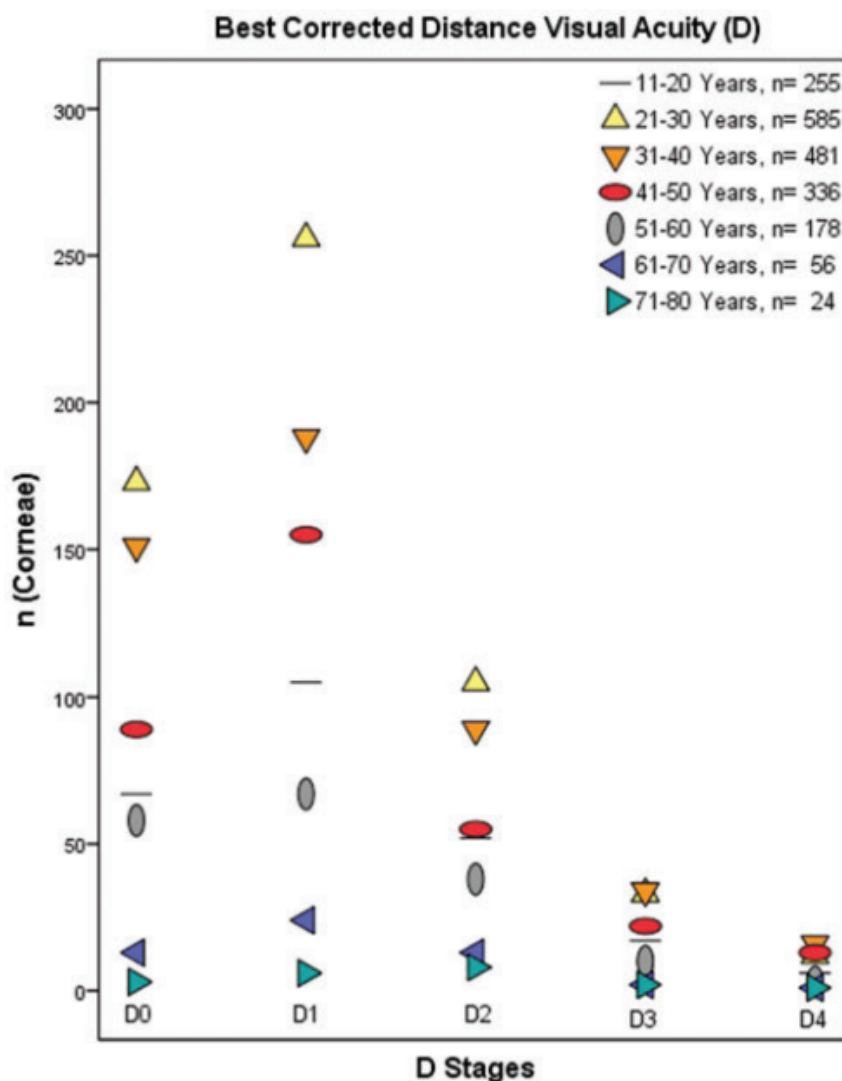
Pathologische Modifikationen in den epithelialen und stromalen Zellen der Cornea sowie im Bereich der Tränenflüssigkeit fanden sich in anderen Arbeiten. Metabolische Fehlfunktion, inflammatorische Komponenten und oxidativer Stress beeinflussen einander wechselseitig. Entzündliche Vorgänge bedingen einen erhöhten oxidativen Stresszustand, der dazu führen kann, dass Inflammation verursacht wird [8].

Die Studie von Sideroudi et al. [32] untersucht die Risikofaktoren für das Fortschreiten des Keratokonus bei Kindern ab zehn Jahren im Vergleich zu jungen Erwachsenen bis 35 Jahren sowie Erwachsenen mittleren Alters (36-55 Jahre). Es unterzogen sich 97 Kinder, 445 junge Erwachsene und 342 Erwachsene mittleren Alters einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung, die eine klinische Refraktion, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Hornhauttomographie, eine Augenbiometrie und eine

Messung der biomechanischen Eigenschaften umfasste. Es wurde ein Vergleich zwischen den drei Altersgruppen sowie zwischen progressiven und nicht-progressiven Augen vorgenommen. Mit Hilfe einer logistischen Regression wurden die potenziellen prognostischen Faktoren für das Fortschreiten des Keratokonus in den drei Altersgruppen verglichen. Die Analyse zeigt, dass die folgenden wichtigsten Faktoren mit dem Fortschreiten des Keratokonus in allen Altersgruppen assoziiert sind: steilerer vertikaler Krümmungsradius der hinteren Hornhaut, Augenreiben, Hornhautausdünnung in der Spaltlampenuntersuchung, Tragen von Kontaktlinsen und zentrale Hornhautdicke. Weiterhin ergab die Studie, dass das Volumen der Vorderkammer und der Keratokonus-Match-Index beim Fortschreiten des Keratokonus bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen eine größere Rolle zu spielen scheinen. Dies ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen anatomischen und biomechanischen Merkmale des kindlichen Augapfels zurückzuführen.

In der retrospektiven Studie von Flockerzi et al. [33] wurden 1000 Patienten nach Altersdekaden eingeteilt und deren Hornhaut nach dem ABCD-KC-Grading-System von Belin klassifiziert sowie die Stadienverteilung analysiert. Die Geschlechterverteilung der Patienten mit Keratokonus war nicht ausgewogen, fast drei Viertel (73 %, n = 728) waren männliche Patienten. Frühere und neuere Studien - allerdings mit unterschiedlichen Einschlusskriterien - einschließlich der Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) berichteten über einen überwiegenden Anteil an männlichen Teilnehmern zwischen 56 % und 63 %. Neuere Veröffentlichungen zeigen ebenfalls ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,43 bei Patienten mit Keratokonus in den USA und 2,02 in Dänemark. Der Anteil der Patienten, die formstabile, gasdurchlässige Kontaktlinsen trugen (36 %, n = 364) und Patienten mit Allergien (40 %, n = 398) war in dieser Studie geringer als in der CLEK-Studie (65% Kontaktlinsenträger, 53% mit Allergien), während der Anteil der Patienten mit atopischer Dermatitis in beiden Studien gleich war (8 %). Dennoch ist die Prävalenz von Allergien bei den Keratokonuspatienten im Vergleich zur deutschen erwachsenen Wohnbevölkerung mit 30 Prozent höher, einschließlich atopischer Dermatitis. Es ist noch unklar, ob eine Koinzidenz zwischen atopischen Erkrankungen und Keratokonus im Allgemeinen besteht oder ob Augenreiben aufgrund von atopischen Erkrankungen das Fortschreiten des Keratokonus beschleunigt. Das Reiben der Augen wird jedoch weithin als Umweltstressfaktor akzeptiert, der zum Fortschreiten eines Keratokonus

und zur fortschreitenden Hornhautausdünnung beiträgt. Der kleinere Anteil der Patienten mit Keratokonus in unserer Studie trug formstabile, gasdurchlässige Kontaktlinsen (36 %, n=364). Nach einem 3-tägigen Zeitraum ohne Kontaktlinsen für Patienten mit Keratokonus und den ophthalmologischen Untersuchungen wurden weitere Nachuntersuchungen in der Kontaktlinsenabteilung durchgeführt, bei der die bestkorrigierte Sehschärfe mit Kontaktlinsen beurteilt wurde. Dies konnte nur bei 36 % (n = 364) der Patienten mit Keratokonus, die Kontaktlinsen trugen, durchgeführt werden. Die übrigen 64 % (n = 636) der Keratokonuspatienten in dieser Studie sind mit ihrer Brille möglicherweise nicht so gut ausgeglichen, wie sie es mit Kontaktlinsen hätten sein können, was die Anzahl der Patienten in der Fern-Sehschärfe-Klassifikation zeigte (D1>D0>D2>D3>D4, jeweils in allen Altersgruppen außer Altersgruppe 71-80 Jahre).



**Abbildung 2: Absolute Anzahl der Augen in den Stadien D0 bis D4 in Altersgruppen [33]**

Eine Wartezeit von zwei Wochen ohne Kontaktlinsen wird bei gesunden Personen vor der Bewertung für refraktive Eingriffe vorgeschlagen, da die durch Kontaktlinsen verursachte Verkrümmung zu einer Verzerrung führen kann. Diese Wartezeit ist oft inakzeptabel für die meist jungen und berufstätigen Patienten mit Keratokonus, die an regelmäßigen Nachuntersuchungen teilnehmen müssen. Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie eine kontaktlinsenfremde Zeit von mindestens 3 Tagen vor den Nachuntersuchungen vereinbart. Dies ermöglicht es Patienten mit Keratokonus, ihre Kontaktlinsen über das Wochenende ohne größere Einschränkungen vor einer Nachuntersuchung herauszunehmen. In dieser Studie wurden die Patienten aus der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, Deutschland, rekrutiert. Hier werden viele Patienten mit einem fortgeschrittenen Keratokonusstadium behandelt, sodass es zur Verzerrung der tatsächlichen Verteilung der Stadien kommen kann. Da die Asymmetrie zwischen den Augen mit dem Schweregrad des Keratokonus im schlechteren Auge zunimmt, wird dieser Effekt durch die Einbeziehung des weniger betroffenen Partnerauges dieser Patienten ausgeglichen. Obwohl ein allgemeiner Konsens darüber besteht, dass der Keratokonus eine bilaterale Erkrankung sein kann, wurden Patienten mit einem sogenannten topographischen unilateralen Keratokonus unter 1280 Patienten miteinbezogen. In der Studie wurde deren Hornhautbiomechanik der gesunden Augen mit dem Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY, USA) und der Corneal Visualisierungs-Scheimpflug-Technologie (Corvis ST, Oculus, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Die Biomechanik dieser primär als "gesund" eingestuft Partneraugen unterschied sich von der der gesunden Kontrollen. Eine Langzeitbeobachtung dieser Patienten steht noch aus.

Es stellt sich weiterhin die Frage, ob die Augen, die als A0|B0 untersucht wurden, tatsächlich Augen mit Keratokonus sind. In diesen Fällen wurde ein Keratokonus auch anhand der in der Pentacam-Software implementierten erweiterten Ektasieanzeige von Belin/Ambrósio diagnostiziert mit Hinzuziehen der Hornhautpachymetrie, aber auch in Abhängigkeit von dem Partnerauge. Die große Mehrheit dieser 311 (16 %) A0|B0 klassifizierten Hornhäute hatte Partneraugen mit fortgeschrittenen Keratokonusstadien (n = 183 mit  $A \geq 1$  und  $B \geq 1$ ; n = 28 mit A0 und B0 und  $C \geq 1$ ; n = 13 mit A0 und  $B \geq 1$ ; n = 13 mit A0 und  $B \geq 2$ ; n = 6 mit A0 und  $B \geq 1$  und  $C \geq 1$ ). Schließlich blieben nur 34 Paare von Hornhäuten mit A0|B0|C0 auf beiden Seiten übrig, die sehr geringe Abweichungen von der Norm aufwiesen, sodass das endgültige

ABC-Grading keine pathologischen Werte aufwies. Obwohl das ABCD-Grading-System eine Beurteilung der Keratokonusprogression anhand der wichtigsten Hornhautparameter auf einen Blick bei den Nachuntersuchungen darstellt, zeigt dieser Aspekt eine Einschränkung. Abweichungen von der Norm, die kleiner als Stufe 1 sind, werden für jeden Parameter A, B oder C in Abstufungen von 0,1 bis 0,9 angegeben. Obwohl diese Abweichungen festgestellt werden, erscheinen sie nicht in der endgültigen Benotung, da sie laut M. Belin (persönliche Mitteilung, 2019), abgerundet werden und somit, wird beispielsweise A0,9 als A0 und nicht als A1 angesehen. Da auffällige Hornhäute auch eine normale endgültige ABC-Einstufung aufweisen können, ist die ABC-Einstufung immer nur als Ergänzung zur augenärztlichen Beurteilung der Pentacam und nicht als Ersatz einzustufen. Letztlich soll die altersabhängige ABCD-Klassifizierung in dieser Studie die Grundlage für eine Längsschnittbewertung der Entwicklung des Keratokonus in den nächsten 10 Jahren sein. Die Häufigkeit der Verteilung der Keratokonusstadien innerhalb der aktuellen Studie war in fast jedem Lebensjahrzehnt vergleichbar. Ein früher oder subklinischer Keratokonus wird sich eher in der hinteren als in der vorderen Hornhautverkrümmung sowie in einer verminderten Hornhautdicke bemerkbar machen. Fortgeschrittene Stadien der posterioren Hornhautverkrümmung fallen mit frühen und fortgeschrittenen Stadien der anterioren Hornhautverkrümmung zusammen. Folglich ist der Beginn des Keratokonus eher auf die posteriore als auf die anteriore Hornhautverkrümmung zurückzuführen. Schließlich, unter Berücksichtigung der Analyse der hinteren Hornhautverkrümmung, verbessert das ABCD-Einstufungssystem die Diagnose und die Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung Keratokonus.

In der Längsschnittstudie “Longitudinal Evaluation of the Progression of Keratoconus Using a Novel Progression Display” von Kosekahya et al. [34] ging es um die Evaluation topographischer Veränderungen und den Vergleich des Unterscheidungspotenzials einer neuartigen Progressionsanzeige zwischen progredienten und nicht-progredienten keratokonischen Augen. Eine große Datenbank mit 256 Patienten, bei denen ein Keratokonus diagnostiziert wurde, wurde überprüft. Patienten mit chirurgischen Eingriffen am vorderen Segment, mit Hornhautvernarbung, Problemen mit der Augenoberfläche, Crosslinking in der Vorgeschichte, Jugendliche unter 18 Jahre oder Patienten mit einer topographischen Keratokonusklassifikation (TKC) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Einschlusskriterium war, dass die Scheimpflug-Messungen mindestens zweimal mit einem Abstand von mindestens zwölf Monaten zwischen den Messungen durchgeführt worden waren. Wenn zwei Augen eines Patienten das Einschlusskriterium erfüllten, erfolgte die Auswahl der Augen durch die Generierung von Zufallswerten. Nach der Auswahl der Studiengruppe wurden die Augen in die zwei Keratokonusgruppen progressiv und nicht-progressiv eingeteilt. Progression wurde definiert als eine konsistente Veränderung von mindestens zwei der folgenden drei Parametern, wobei das Ausmaß der Veränderung über dem normalen Rauschen des Prüfsystems lag: (1) progressive Versteilerung der vorderen Hornhautoberfläche, (2) fortschreitende Versteilerung der hinteren Hornhautoberfläche und (3) fortschreitende Verdünnung und/oder eine Zunahme der Rate der Veränderung der Hornhautdicke von der Peripherie zum dünnsten Punkt [14]. Gemäß den definierten Kriterien wiesen 36 Patienten eine Progression auf und bildeten die progressive Gruppe während 45 Patienten keine Progression aufwiesen und die nicht-progressive Gruppe bildeten. Das Screening der Keratokonusprogression rückte nach der Identifizierung der kornealen Krümmung als einzige Methode in den Vordergrund, die in früheren Studien mit verschiedenen Parametern wie Hornhautdicke, Refraktionsfehler sowie mittlere und maximale Keratometrie zur Erkennung eines fortschreitenden Keratokonus herangezogen wurden [35]. Obwohl in der Literatur einige Determinanten des Fortschreitens beschrieben wurden, gibt es nach wie vor keine einheitliche oder klare Definition der Ektasieprogression [14]. Die maximale Hornhautverkrümmung ( $K_{max}$ ) ist der am häufigsten verwendete Parameter für das Fortschreiten der Ektasie und ist auch ein Indikator für die Bewertung der Wirksamkeit des Crosslinking [36]. In dieser Studie war der AUC-Wert von  $K_{max}$  in der keratokonischen Population hervorragend und eine jährliche Änderungsrate von 0,68 zeigte eine Progression an. Die Belin-ABCD-Progressionsanzeige ermöglicht die Identifizierung von Veränderungen der Hornhautdicke oder der hinteren Oberfläche, bevor der Sehkraftverlust eintreten wird. Auf diese Weise können Keratokonuspatienten früh genug behandelt werden, um einen Sehverlust zu verhindern, während unnötige Behandlung bei nicht-progressiven Keratokonuspatienten vermieden werden können. Ziel dieser Studie war es, nützliche Informationen über die Längsschnittveränderungen der Belin-ABCD-Progressionsanzeigeparameter bei progressiven und nicht-progressiven Keratokonuspatienten aufzuzeigen. Der natürliche Verlauf des Keratokonus hat verschiedene Stadien, die verschiedenen Progressionsraten aufweisen können [37].

Patienten mit einer Keratokonusklassifikation von Grad 3 wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Es wurde das Fortschreiten von leichtem und mittelschwerem Keratokonus analysiert.

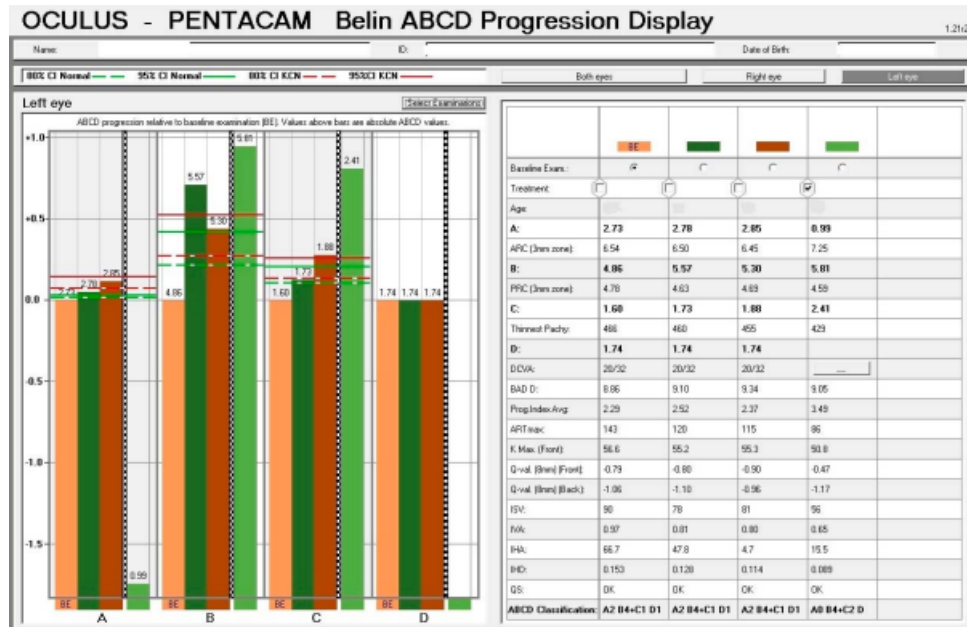


Abbildung 3: Belin ABCD-Verlauf eines Patienten mit fortschreitendem Keratokonus [34]

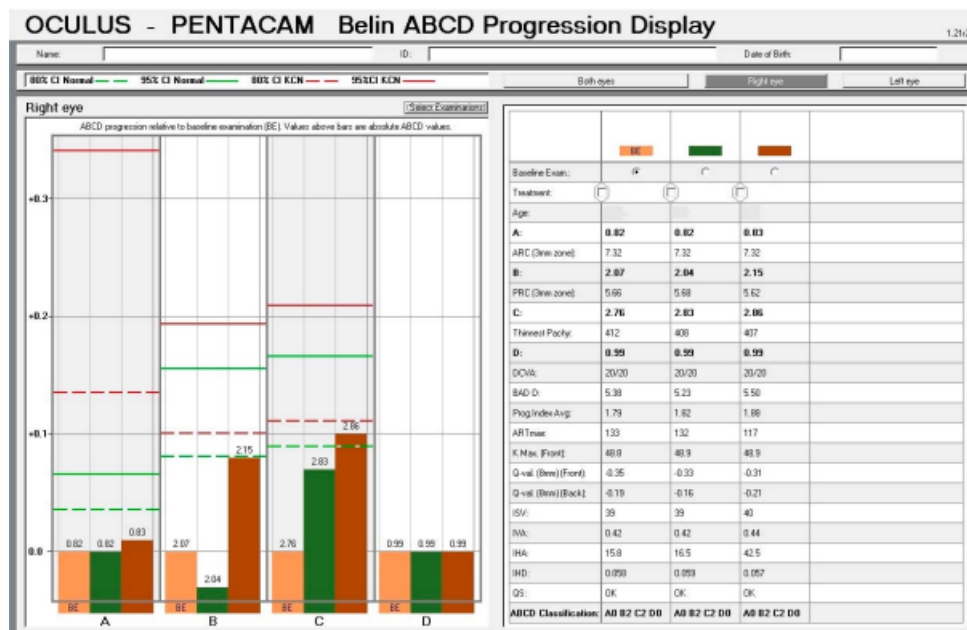


Abbildung 4: Belin ABCD-Verlauf eines Patienten mit nicht-progressivem Keratokonus [34]

Der Schweregrad des Keratokonus wurde sowohl anhand der Stadienklassifikation als auch mit dem ABCD-Keratokonius-Grading-Parameter analysiert. Der Keratokonus-Schweregrad war in den progressiven und nicht-progressiven Gruppen bei der Ausgangsuntersuchung ähnlich verteilt. In dieser Studie waren die jährlichen Änderungsraten für A, B, C und die dünnste Pachymetrie in der progressiven Gruppe signifikant höher als in der nicht-progressiven Gruppe. Über den Zeitraum von einem Jahr war eine Veränderung von 0,12 im A-Wert, 0,14 im B-Wert und 10,04 µm in der dünnsten Pachymetrie nachzuvollziehen, was auf ein Fortschreiten des Keratokonus mit Risikoverhältnissen von 3,630, 2,046 bzw. 0,970 hindeuten kann. Die AUC-Werte dieser Parameter zeigten eine akzeptable Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen progressiven und nicht-progressiven keratokonischen Augen. Die Veränderungen wurden auch anhand von Diagrammen untersucht. Obwohl nicht alle progredienten Augen das 95 %-Konfidenzintervall in den Diagrammen A, B und C überschritten, war der prozentuale Anteil der Augen, der das 95 %-Konfidenzintervall überschritt, in der progredienten Gruppe signifikant höher als in der nicht-progredienten Gruppe. In dieser Studie waren die jährlichen Änderungsraten für A, B, C und die dünnste Pachymetrie in der progressiven Gruppe signifikant höher als in der nicht-progressiven Gruppe. Die AUC-Werte dieser Parameter zeigten eine akzeptable Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen progressiven und nicht-progressiven keratokonischen Augen. Keratokonuspatienten können höhere DCVA-Werte aufweisen trotz größerer Hornhautunregelmäßigkeiten und dünnerer pachymetrischer Werte. Dies macht die Diagnose des progressiven Keratokonus mit herkömmlichen Screening-Methoden zu einer Herausforderung. Im globale Konsens wurden Veränderungen der Sehschärfe nicht in die Definition der Progression einbezogen. Kanellopoulos et al. [38-40] untersuchten die Korrelationen zwischen Sehschärfe, Hornhautpachymetrie, Indizes der Unregelmäßigkeit der vorderen Oberfläche und dem Schweregrad des Keratokonus bei unbehandelten keratokonischen Augen und bei keratokonischen Augen, die einem Crosslinking unterzogen wurden. Es bestand eine sehr große Bandbreite von korrigierten Entfernungs-VA-Messungen innerhalb desselben Schweregrads und die Korrelation zwischen korrigiertem Fernvisus und Keratokonusstadium war unzureichend [38-40]. In dieser Studie waren der Ausgangswert der DCVA und die jährliche Änderungsrate des D-Wertes in der progressiven und der nicht-progressiven Gruppe ähnlich. Daher sind die DCVA und der von der DCVA abgeleitete D-Wert möglicherweise keine

ausreichenden Parameter für die Indikation zur Behandlung des Keratokonus. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jährliche Änderungsraten von mehr als 0,12 für A, 0,14 für B, 10,04 mm für die dünnste Pachymetrie, 0,68 D für Kmax, 0,15 für das endgültige D und 2,11 für ISV zur Unterscheidung zwischen progressivem und nicht-progressivem Keratokonus beitragen können. Die Parameter der Belin-Progressionsanzeige können zusammen mit der grafischen Darstellung der A-, B- und C-Parameter bei der Behandlung des Keratokonus nützlich sein, um Patienten mit potenziell fortschreitendem Keratokonus zu identifizieren. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um die Bedeutung dieser Progressionsanzeige als neuen Maßstab für die routinemäßige Keratokonusbehandlung zu bestätigen.

## **2.2 Akuter Keratokonus (=kornealer Hydrops)**

Ein Hydrops corneae entsteht aufgrund einer Überdehnung mit einem folgendem Defekt, d.h. einem „Riss“ in der Descement-Membran und Dua-Schicht. Die Prävalenz wird in der Literatur zwischen 1,6 bis 2,8 % angegeben [41]. Ostasiaten und dunkelhäutige Patienten mit Keratokonus sollen hierfür eine erhöhte Disposition aufweisen. Risikofaktoren sind unter anderem Augenreiben, atopische Erkrankungen, allergische Komponenten, Keratokonjunktivitis vernalis und Trisomie 21. Als Trigger gilt ein Trauma der Hornhaut, starkes Reiben mit den Gelenken der Finger und schwerer Husten [42]. Üblicherweise ist ein Hydrops corneae innerhalb von drei bis sechs Monaten selbstlimitierend. Aufgrund einer narbenbedingten Visuseinschränkung ist jedoch häufig eine perforierende Keratoplastik (PKP) erforderlich. Gegebenenfalls ergibt sich auch ein Anstieg des Visus durch Abflachung im Rahmen von Vernarbungen und Regularisierungen der Topographie, falls die Narbe peripher bzw. mittig liegt. Im akuten Stadium des Keratokonus ist eine Keratoplastik kontraindiziert. Lange Zeit bestand im deutschsprachigen Raum die anerkannte „Behandlung“ darin, unter Gabe von 5 %igem hypertonem Natriumchlorid, Augenpflege und Senkung des Augeninnendrucks, zuzuwarten. Aktuell werden meist 10-G-Nylon-Nähte senkrecht zum Riss unter Anästhesie mit Augentropfen angebracht. Die Nähte sollten idealerweise prädescemental angebracht werden und im tiefen Stroma vorliegen. Zusammen mit einer Luftblase, bestenfalls nach YAG-Iridotomie kaudal, sollte eine schnelle Reduzierung des Ödems im Stroma erzielt

werden [10, 43]. Die Luft im Vorderkammerbereich soll zusätzlich den Einstrom von Wasser in das corneale Stroma reduzieren. Zur Lokalisation des Descement-Risses kann eine optische Kohärenztomographie der vorderen Abschnitte des Auges, auch bei starker Trübung durch das Ödem, sinnvoll sein. Typischerweise zeigt sich im Rahmen einer Kontrolluntersuchung sechs Wochen postoperativ die Abheilung sowie die Reizfreiheit der Kornea mit einer regulären Dicke. Zu dieser Zeit werden dann alle Fäden unter erneuter Anästhesie durch Tropfen entfernt. Fäden, die locker sind, werden vorher sofort entfernt [10].

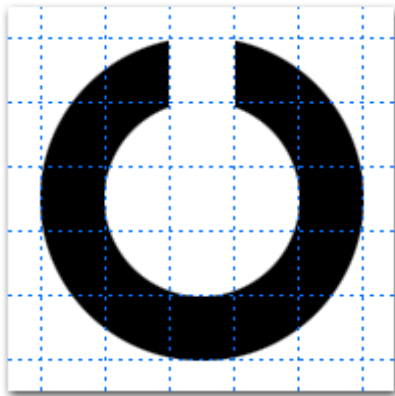
### **2.3 Optometrie- Bestimmung der Sehschärfe**

Bei der Bestimmung der subjektiven Refraktion stellt die Sehschärfe nur ein Kriterium dar. Sie belegt, ob das gewählte (Korrektur-) Glas sinnvoll ist oder nicht. Absolutwerte der Sehschärfe spielen bei der Augenglas-Auswahl nur eine zu vernachlässigende Rolle. Zur Beurteilung des Visus über viele Jahre sind zuverlässige Sehschärfewerte essenziell. Ergebnisse verschiedener Untersuchungen sollen vergleichbar sein bzw. es sollte eine gutachterliche Bestimmung der Sehschärfe hiermit durchführbar sein. Hierfür stehen international festgelegte Normen und Messbedingungen, die möglichst über viele Jahre nicht modifiziert werden, zur Verfügung. Mit Visus (Sehschärfe) wird die Wahrnehmungsfähigkeit kleiner Optotypen im Rahmen von Tageslicht betrachtet. Dies wird auch als zentrale Tagessehschärfe bezeichnet. Im Hinblick auf die Sehschärfepfung gilt die deutsche Fassung der internationalen Normen DIN EN ISO 8596 und 8597. Diese hatten die Vorschriften DIN 58220 Teil 1 und 2 1996 abgelöst. 1997 wurden daraufhin auch die restlichen Elemente der DIN 58220 (Prüfung für Gutachten, allgemeiner Sehtest, straßenverkehrsbezogener Sehtest) verändert. Hier sind physikalische Parameter von Sehzeichen und vorgeschriebene Methodik im Hinblick auf die Messung dokumentiert [44]. Der Landoltring gilt als Norm-Sehzeichen. Er wurde nach dem Schweizer Ophthalmologen Edmund Landolt benannt und ist in acht Orientierungen anzubieten. Aktuell sind auch neuere Optotypen (Buchstaben bzw. Zahlen) zulässig, wenn diese nach einer in DIN EN ISO 8597-dokumentierten Messprozedur im Hinblick auf den Landoltring festgelegt wurden. Bei Einsatz von Sehprobentafeln muss der Anwender eine helle und möglichst gleichmäßige

Beleuchtung vorhalten. Bei Sehzeichenprojektoren ist die Scharfstellung entscheidend. Die eigentliche Messdurchführung fällt in den Zuständigkeitsbereich des Untersuchenden. Nur wenn diese Regeln genau eingehalten werden, wird die Sehschärfe gemäß Vorschrift nachgewiesen. Vor Beginn der Messung muss eine eventuelle Blendung (z.B. durch Ophthalmoskop etc.) abgeklungen sein. In der Reihenfolge wird erst das voraussichtlich schlechtere Auge, dann das voraussichtlich bessere Auge ohne Korrektur (sc – sine correctionem) gemessen. Im Anschluss werden das voraussichtlich schlechtere Auge und das voraussichtlich bessere Auge mit Korrektur (cc – cum correctionem) gemessen. Es muss mit einem Sehschärfewert begonnen werden, der mindestens zwei Visusstufen unterhalb des Grenzwertes liegt. Dies dient dazu, dass der zu Untersuchende Übungsmöglichkeiten hat und der Untersucher wahrnehmen kann, ob der zu Prüfende die Testvorgaben berücksichtigen kann. Im Bereich von 0,25 – 2,0 müssen hinsichtlich des Visus fünf Optotypen pro Stufe vorgelegt werden. Eine Visusstufe gilt als richtig, wenn mindestens 60 % aller Optotypen richtig erkannt werden. Empfehlenswert sind folgende Kombinationen: 1. Mindestens drei Richtige von fünf Optotypen, 2. Mindestens fünf Richtige von acht Optotypen, 3. Mindestens sechs Richtige von 10 Optotypen. Es sind auch noch weitere Kombinationen zulässig, die aber als weniger empfehlenswert gelten. Die Prüfung wird bei der ersten Reihe an Optotypen unterbrochen, bei der die Anzahl der richtig benannten das „Bestanden“-Charakteristikum unterschreitet. Die erreichte Sehschärfe wird durch die letzte bestandene Visusstufe definiert. Der zu Untersuchende kann zum bestmöglichen Raten animiert werden [44]. Eine Wiederholung bei einzelnen Optotypen oder Zeilen, bei denen nicht richtig gelesen wurde, darf nicht durchgeführt werden. Liegt Nystagmus vor, muss jedes Zeichen innerhalb einer Sekunde benannt werden. Es zeigt sich oft ein breiter Übergangsbereich, an dem der zu Prüfende die Zeichen zwar nicht mehr mit absoluter Gewissheit, aber immerhin mit einer Rate über der Wahrscheinlichkeit liegenden Sequenz, richtig darlegen kann. Im Fall der Visusbestimmung liegt ein breiter Übergangsbereich von mehr als zwei Visusstufen [44] vor. Landolt erkannte bereits 1988, dass ein standardisiertes Sehzeichen geschaffen werden sollte, das geringere Unterschiede in sich birgt als die Differenzierung von Buchstaben zu Buchstaben.

Zusammenfassend sind zur normgerechten Visusbestimmung nur Landoltringe oder hieran angelehnte Optotypen akkurat. Zu Beginn müssen deutlich sichtbare Zeichen dargelegt werden, um ein Üben zu ermöglichen. Ein Abbruch des Messverfahrens

kann nach dem 60-%-Kriterium durchgeführt werden. Es soll zum Raten ermutigt werden. Falsch gelesene Optotypen oder Reihen dürfen nicht wiederholt werden. Buchstaben zeigen sich als nicht optimal, da Erkennbarkeitsunterschiede größer ausfallen als beim Landoltring. Im Hinblick auf eine gutachterliche Sehschärfebestimmung sind Ziffern weniger gut geeignet [44]. Eine Bestimmung der Sehschärfe bei Keratokonuspatienten fällt besonders schwer, da diese zur Untersuchung eine Kontaktlinsenpause einlegen sollten, um eine Verfälschung der Hornhauttopographie zu vermeiden [33]. In Anbetracht dessen ist der zu erwartende bestkorrigierte Visus deutlich vermindert im Vergleich zur Testung bei getragenen formstabilen Kontaktlinsen, da der Ausgleich mit einer Brille deutlich erschwert ist [33].



**Abbildung 5: Landoltring [45]**

## **2.4 Nyktometrie (Prüfung des Kontrast- oder Dämmerungssehens)**

Nyktometrie, die auch als Mesoptometrie oder Prüfung der Dämmerungssehschärfe bezeichnet wird, stellt ein wichtiges Diagnoseverfahren in der Augenheilkunde dar. Sie dient der Evaluation der Sehschärfe in der Dämmerung. Diese wird durch die Stäbchen, sensorische Zellen der Netzhaut welche feinste Stufen der Helligkeit erkennen können, bewirkt. Die Zapfen sind verantwortlich für das Farbsehen am Tag. „Dämmerungssehschärfe“ ist als Begriff verwirrend, da nicht die Sehschärfe im eigentlichen Kontext hiermit bezeichnet wird, sondern die komplexe Interaktion beim Dämmerungssehen (mesoptisches Sehen), welche sich aus Visus und Empfindlichkeit gegenüber Kontrast zusammensetzt. Somit ist die Kontrastschwelle, die wahrnehmbar

ist, als Sehschärfe der Dämmerung zu bezeichnen [46, 47]. Abzugrenzen ist hiervon die Hell-Dunkel-Anpassung, die mittels Adaptometrie evaluiert wird. Das Sehen in der Dämmerung bewegt sich zwischen dem Sehen bei Tag und dem Sehen bei Nacht (skotopisches Sehen). Das Sehen am Tag, das die Zapfen vermitteln, nennt man photopisches Sehen. Der Visus verschlechtert sich im Vergleich zum Sehen am Tag deutlich durch die Schwelle zur Abgrenzung im Hinblick auf Kontraste. Hierdurch können vor allem beim Führen von Fahrzeugen Schwierigkeiten auftreten. Seit 1999 ist die Testung der Dämmerungssehschärfe für die Führerscheintauglichkeit keine Pflicht mehr. Allerdings besteht nach wie vor diesbezüglich eine Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG). Anwendungsgebiete bestehen somit in Tauglichkeitsuntersuchungen im Hinblick auf den Führerschein (Tauglichkeit zur Nachtfahrt), im Rahmen arbeitsmedizinischer Untersuchungen zur Prüfung der Sehschärfe in der Dämmerung und der Empfindlichkeit gegenüber Blendung. Zudem ist die Testung sinnvoll bei Verdacht auf Vorliegen einer Kurzsichtigkeit bei Nacht (Nachtmyopie), zur Quantifizierung von Visuseinschränkungen bei reduzierter Helligkeit, wie z. B.: Katarakt (Trübung der Augenlinse), Keratokonus (atypische Krümmung der Hornhaut), Erkrankungen der Retina (Retinopathia pigmentosa), Medikamentennebenwirkungen und Funktionsstörungen des Nervus opticus, wie z. B. bei Encephalomyelitis disseminata etc. [46, 47].

### **Vorgehensweise:**

Gebräuchliche Messinstrumente des Dämmerungssehens bestehen im Mesoptometer (Oculus), Mesotest (Oculus, Nyktometer) (Rodenstock), Optovist (Vistech).

Die Patienten sitzen vor dem Gerät, das in einer mittelgradig hellen Räumlichkeit aufgestellt ist. Eine Adaptationsdauer von ca. zehn Minuten muss eingehalten werden, falls zuvor grelle Lichtexposition bestand, ansonsten wird das Resultat verfälscht. Eine Einblickmuschel kann weitere Lichtquellen im Untersuchungsraum ausblenden. Die Patienten blicken nun durch das Gerät. Hier sehen sie z. B. Landoltringe, die größenkonstant sind und die im Hinblick auf den Kontrast vom Prüfenden verändert werden können. Primär wird eine Hochkontrastierung ausgewählt. Diese wird im Verlauf reduziert, bis die Kontrastschwelle in mesoptischer Hinsicht erreicht wurde. Drei bis fünf Optotypen sollten bei jeder Kontraststufe angeboten werden. Zudem kann mittels der nyktometrischen Untersuchung die Blendempfindlichkeit geprüft werden. Mit diesem Verfahren kann auch die Wahrnehmung von Kontrasten im Dämmerlicht

bei Blendungen evaluiert werden. Die komplette Prüfung erfolgt sowohl ohne als auch unter Blendung. Im Hinblick auf den Straßenverkehr wird der Blendevorgang von links durchgeführt. Hiermit können Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Fahrtauglichkeit bei Nacht gewonnen werden. Optional bestehen andere Blendungsrichtungen. Im Rahmen der Nyktometrie kann eine Nachtkurzsichtigkeit festgestellt werden. Diese entsteht durch Fehler bei der Akkommodation. Vorschaltgläser können hier mit eingebunden werden. Hiermit lässt sich der Visus sofort verbessern [46, 47].

Zusammenfassend ist die Nyktometrie eine etablierte Vorgehensweise, um mit großer Präzision Veränderungen im Dämmerungsvisus detektieren zu können. Dies lässt Raum für weiterführende diagnostische Möglichkeiten. Obwohl sie vor Führerscheinerwerb nicht mehr verpflichtend anzuwenden sind, besitzt sie Wichtigkeit und Aussagekraft im Hinblick auf die nächtliche Fahrtauglichkeit [46, 47].

## **2.5 Visusbezogene Lebensqualität - Vision Related Quality of Life (VrQoL)**

Lebensqualität meint das Zusammenspiel von psychischen, physischen, sozialen und emotionalen Bestandteilen des Wohlbefindens [48]. Gesundheit lässt sich subjektiv neben objektiven Parametern, wie Laborwerten, Testergebnissen und Symptomatik erfassen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet den individuell erlebten Gesundheitszustand. Das Konstrukt einer Lebensqualität bezogen auf die Gesundheit („Health related quality of life“) rührt von allgemeinen Definitionen für Gesundheit der WHO von 1946 her. Gemäß WHO 1946 ist Gesundheit als ein „Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialem Wohlbefindens“ und nicht allein durch Fehlen von Krankheit und Gebrechen anzusehen [49]. In der Augenheilkunde geben Messverfahren zur Erfassung der visuellen Lebensqualität („vision related quality of life“) Zusatzinformationen. Hieraus lassen sich Informationen über das Ausmaß der Einschränkung durch Sehvermögenminderung und die daraus resultierende Belastung in psychischer Hinsicht ableiten. Gemäß Hirneiss 2010 [50] führen schon geringe Limitationen des Sehens, z. B. Lichtempfindlichkeit, Beeinträchtigung des Farbsehens, Empfindlichkeit gegenüber Kontrasten und im Hinblick auf ein eingeschränktes Gesamtvisusvermögen, zu einer Abnahme der Lebensqualität bezogen auf die visuelle Funktion. Des Weiteren lässt sich mit Hilfe der

visuellen Lebensqualität der subjektiv verspürte therapeutische Erfolg nach einer ophthalmologischen Therapie evaluieren [51].

Trotz deutlicher Fortschritte im Hinblick auf Diagnosestellung und Behandlung des Keratokonus liegen derzeit nur wenig Arbeiten zur Lebensqualität von Patienten vor. Hier werden teilweise allgemeine Limitationen [52] oder spezifische Gesichtspunkte diskutiert wie beispielsweise Effekte einer refraktiven Korrektur [53], Auswirkungen des schlechter sehenden Auges [54] oder Veränderungen der visusbezogenen Lebensqualität über die Zeit [55]. Bei Patienten in einer Frühphase der Erkrankung besteht häufig ein unauffälliger oder gering eingeschränkter Visus, daher ist der Vergleich der Lebensqualität zwischen diesen sowie emmetropen Personen und myopen Personen besonders relevant, um Unterschiede der visusbezogenen Lebensqualität bei vergleichbarer Sehleistung herauszuarbeiten. Hierdurch lässt sich ein angemessenes Verständnis im Hinblick auf die psychologische Belastung durch das Krankheitsbild erhalten.

In einer Arbeit von Yibekal et al. 2020 fiel auf, dass eine visusassoziierte Lebensqualitätsminderung bei 49,2 % der Untersuchten vorlag. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren visuellen Einschränkung/Blindheit um 2,76-mal häufiger eine vergleichbare schlechte Lebensqualität aufwiesen wie diejenigen mit einer mäßigen Seheinschränkung [56]. Dies deckt sich mit anderen Arbeiten [57-59]. Die Autoren postulieren, zu dem Zeitpunkt, an dem die Visusgenauigkeit nachlässt, können Alltagsaktivitäten eventuell hierdurch eingeschränkt sein und dadurch den sozialen und ökonomischen Status negativ beeinflussen. Hierdurch wird Abhängigkeit und schlechtes emotionales Wohlbefinden erzeugt, die wiederum zu einer Lebensqualitätsminderung, bezogen auf den Visus, führen können [60]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auch, dass Teilnehmer, die mehr als 75 Jahre alt sind, 1,87-mal wahrscheinlicher eine reduzierte Lebensqualität aufweisen als diejenigen, die jünger als 45 Jahre sind. Ursächlich hierfür kann sein, dass ältere Personen Visuseinschränkungen im höheren Lebensalter hinnehmen, da sie davon ausgehen, die Situation könne nicht verbessert werden. Diese Ergebnisse sind konsistent mit anderen Untersuchungen [61-63]. Die Arbeit von Yibekal et al. 2020 [56] zeigte auch, dass Patienten aus dem ländlichen Raum 1,71-mal häufiger eine verminderte visusbezogene Lebensqualität aufwiesen als Stadtbewohner. Die Ursache könnte darin liegen, dass Patienten, die auf dem Land leben, weniger medizinische Versorgung für ihre Augenprobleme im Hinblick auf eine

Früherkennung und Behandlung wahrnehmen und erst sehr spät Behandlung in Anspruch nehmen, wenn ihre Erkrankung bereits eine schwere Ausprägung angenommen hat [61, 64, 65]. Darüber hinaus kann bei Landbewohner ein geringeres monatliches Einkommen bestehen. Studienteilnehmer, die über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren an Visuseinschränkungen litten, hatten 2,85-mal häufiger niedrigere Lebensqualität-Scores im Vergleich zu denjenigen, bei denen sich der Visus im Rahmen eines Jahres reduziert hatte. Die Autoren befürworten daher, größere Bestrebungen im Hinblick auf frühe präventive und rehabilitative Programme zu entwickeln, um langfristige Einschränkungen in der Sehkraft zu verhindern, die als Folge eine reduzierte Lebensqualität bedingen.

Zusammenfassend zeigte die Arbeit, dass fast die Hälfte der Patienten mit einer Visuseinschränkung eine reduzierte visusbezogene Lebensqualität aufwiesen. Schwere Visuseinschränkungen/Blindheit, langanhaltende Visusbeeinträchtigungen, höheres Lebensalter und Leben auf dem Land wiesen statistisch signifikante Korrelationen mit einer verminderten visusbezogenen Lebensqualität auf.

Aufgrund der ausgeprägten Einschränkungen, die Visusbeeinträchtigungen für die Betroffenen mit sich bringen können, wurden mittlerweile einige Fragebögen und Instrumente validiert, um die von der Sehfunktion abhängige Lebensqualität bzw. daraus resultierende Limitationen zu evaluieren [51, 52, 66]. Häufig wird der „National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25“ (NEI-VFQ-25) eingesetzt. In aktuellen Literaturanalysen zur sehkraftbezogenen Lebensqualität bei Keratokonus ist der NEI-VFQ-25 das am häufigsten angewandte Instrument. Er wurde ursprünglich entworfen, um Resultate von Sehbeeinträchtigungen zu dokumentieren und stellt eine Kurzversion des initial entwickelten NEI-VFQ-Instruments dar [52, 66, 67].

Mangione et al. 1998 [67] betrachten den NEI-VFQ-25 als binäres Instrument, das - unabhängig von deren Ursachen- eine sensitive Messmethode zur Evaluation der sehkraftbezogenen Lebensqualität bei mäßigem bis schweren Einschränkungen der Sehfähigkeit darstellt [51]. Im Gegensatz zu generischen, d. h. universell einsetzbaren Messinstrumenten zur Erfassung der Lebensqualität bei Beeinträchtigung der Sehkraft, bestehen auch erkrankungsspezifische Instrumente [51].

Gemäß Schein 2000 [68] ist jedoch zu kritisieren, dass generische Instrumente ungenügende Sensitivität gegenüber Veränderungen durch chirurgische Maßnahmen aufweisen und unzureichend mit klinischen gängigen Verlaufsparemtern (Visusprüfung, Refraktion etc.) korrelieren. Zudem wurden bei der Entwicklung des

NEI-VFQ-25 teilweise Patienten untersucht, die entweder betagt waren (somit vermehrte Risikofaktoren für Katarakt, Glaukom oder AMD aufwiesen) oder bei denen ebenfalls die Lebensqualität kompromittierende Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mit Retinopathie) bestanden [69].

Kymes et al. 2008 stellen anhand einer Längsschnittuntersuchung, die zur CLEK-Studie (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratokonus) gehört, fest, dass der NEI-VFQ-25 bezüglich signifikanter Änderungen der cornealen Krümmung gut anspricht. Sie betonen, dies sei bemerkenswert, da die Krümmung der Cornea bei der Erstellung des NEI-VFQ-25-Fragen inventarisch nicht mit einbezogen wurde [55].

Bei der Bearbeitung des NEI-VFQ-25-Fragebogens durch Patienten mit Keratokonus fand sich in einigen Arbeiten eine Einschränkung der VrQoL in allen Elementen [52, 55, 70, 71]. Gemäß Tatematsu-Ogawa et al. [72] zeigten sich vor allem bei der Auswertung der Items zu „allgemeine Gesundheit“, „allgemeine Sehfunktion“, „Augenprobleme“, „psychisches Befinden“ und „Ausüben sozialer Rollen“, erniedrigte Scores in der VrQoL. Die Analysen von Kymes et al. im Rahmen der CLEK-Untersuchung belegen, dass die Lebensqualität im Zeitverlauf, jedoch nicht abhängig vom Fortschreiten der Erkrankung, abnimmt [55].

Dies birgt einen Widerspruch in sich, da Vitale 2004 belegt, dass die VrQoL bei Keratokonus im Vergleich zu Untersuchten mit geringer Kurzsichtigkeit schlechter ist, sich jedoch von Patienten mit ausgeprägter Myopie nicht signifikant unterscheidet [69, 73]. Er weist darauf hin, dass beim Vergleich der visusbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit AMD und Keratokonus in Betracht zu ziehen sei, dass für die AMD-Betroffenen die Ergebnisse der AREDS-Untersuchung (Age-Related Eye Disease Study, einer klinischen Studie des National Eye Institute) herangezogen worden seien. Diese könnten nicht repräsentativ für AMD-Patienten betrachtet werden, da das Einschlussmerkmal für die AREDS-Untersuchung die Auskorrektur des Visus ( $> 20/32$ ) hinsichtlich des Sehens mit dem weniger belasteten Auge gefordert und angenommen worden seien [69, 74].

2014 untersuchte Hirneiss unabhängig von der Ursache der Beeinträchtigung des Sehens die Lebensqualität bei Vorliegen eines besser und eines schlechter sehenden Auges. Hier kristallisierte sich heraus, dass sich die Lebensqualität als besser erweist, wenn bei Erkrankungen mit einer Reduktion der zentralen Visusschärfe (Keratokonus und AMD) noch ein Auge mit gutem Visus vorliegt [50, 51]. Die Lebensqualität hängt

hier somit in besonderem Ausmaß von der visuellen Funktion des besseren Auges ab [75].

Beim Keratokonus besteht eine bilaterale, häufig asymmetrische Krankheit. Daher ist naheliegend, dass die Lebensqualität, vor allem vom weniger betroffenen Auge abhängt. Kurna et al. können dies belegen [52].

Wu et al. 2015 [66] konnten darstellen, dass bei Keratokonuspatienten eine Korrelation in signifikanter Hinsicht zwischen VrQol und dem beidseitigem Visus besteht (NEI-VFQ-25). Die CLEK-Untersuchung weist nach, dass Patienten im Verlauf über die Zeit erst mit einer Einbuße von 10 ETDRS-Buchstaben eine deutlich erniedrigte Lebensqualität erleiden [55]. Bei der Analyse der Hornhautnarben in einem Auge zeigte sich im Hinblick auf die Bewältigung von alltäglichen Aktivitäten [70] trotz geringerem Visus auf dem stärker beeinträchtigten Auge eine Limitation durch die Narben auf der Cornea. Dies scheint daran zu liegen, dass der Befund meist asymmetrisch ausfällt und ein Ausgleich durch das bessere Auge [70] möglich ist.

Gemäß Sahebjada besteht nahezu keine Korrelation der Lebensqualität im Hinblick auf den Visus und den Zustand des schlechteren Auges [54]. Kontaktlinsenträgern mit Keratokonus zeigen sowohl einen signifikant höheren Visus mit Bestkorrektur als auch deutlich bessere Lebensqualitäts-Scores [52, 53, 66, 70, 76]. Die Autoren folgern, dass zwar bei Keratokonus grundsätzlich ein normaler bis subnormaler Visus mit Korrektur zu erreichen sei, dennoch sei die Lebensqualität deutlich eingeschränkt [55].

Klinische Parameter, wie Morphologie, Sehschärfe und Hornhauttopographie, stimmten häufig nicht mit den Zufriedenheitsangaben, bzw. den Problemen und Schwierigkeiten überein, die nach einer operativen Intervention bestünden oder durch den Verlauf der Erkrankung wahrgenommen würden [69]. Gemäß Uiters et al. 2001 korrelieren subjektive Ergebnisse, wie Lebensqualität (VrQol) bei Keratokonus, viel exakter als objektive Resultate mit der Zufriedenheit in Bezug auf die OP-Ergebnisse [77].

Kandel et al. [78] führten eine ausführliche Literaturuntersuchung durch, um Fragebögen und Untersuchungsinventare zur Lebensqualität zu identifizieren und zu bewerten, im Hinblick auf Keratokonus. Zielsetzung sollte sein, den geeignetsten Fragebogen zur Evaluierung bezüglich Auswirkungen von Keratokonus auf die visusbezogene Lebensqualität auszuwählen. Herangezogen wurden die Datenbanken Scopus, Web of Science, Pubmed, MedLine, Cochrane und psycINFO. Die Suche ergab 331 Publikationen, in denen 45 Artikel 18 Fragebögen beschrieben (12

ophthalmologische, die zwei keratokonusspezifische beinhalteten, und 6 generische). Die meisten Artikel (40, 88,9 %) stellten ophthalmologische Fragebögen dar, die sich nicht spezifisch auf Keratokonus bezogen. Der National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire wurde auch hier am häufigsten verwendet (n = 26). Vier Artikel ergaben Informationen zu psychometrischen Eigenschaften. Der Keratoconus-Outcomes-Research-Questionnaire zeigte die besten psychometrischen Eigenschaften. Hierbei handelt es sich um den bisher einzigen validierten keratokonusspezifischen Fragebogen. Allerdings besteht er nur aus zwei Domänen zur Lebensqualität (Aktivitätseinschränkungen und Symptome). Insgesamt zeigten Methoden des Keratokonus-Managements (Brillen, Kontaktlinsen und Crosslinking in vielen Stadien, Cornea-Transplantationen in späten Stadien), eine Verbesserung der Lebensqualität. Lebensqualitäts-Scores waren assoziiert mit klinischen Messverfahren, die visuelle Genauigkeit, corneale Topographie, Pachymetrie und Keratokonusschweregrad miteinbezogen. Die Autoren folgern, dass ein Bedarf an umfassenden und qualitativ hochwertigen Outcome-Messungen bei Keratokonuspatienten besteht. Ein Fragebogen sollte - gemäß ihrer Anschauung - jeweils basierend auf die Zielsetzung und die Qualität des Instrumentes ausgewählt werden.

Ein besonders wichtiger Aspekt im Hinblick auf die Lebensqualität liegt auch darin, in welchem Durchschnittsalter die Erkrankung beginnt. Der Beginn der Erkrankung liegt oft in der Pubertät [79, 80], wohingegen das mittlere Alter durch keratokonusbedingte Einschränkungen in der zweiten bis vierten Dekade des Lebens liegt [76]. Dies ist besonders einschneidend, da hier bei den meisten Personen, sowohl in beruflicher als auch in persönlicher Hinsicht, wichtige Entwicklungen stattfinden, wie z. B. die Wahl und Durchführung einer Ausbildung oder eines Studiums, der Anfang der Berufstätigkeit, eine Familiengründung etc. Gerade in dieser Lebensphase fühlen sich Patienten mit Keratokonus verunsichert oder gar verängstigt. Auch bei gesunden Personen ist diese Zeitspanne mit einem deutlich gehobenen Stressniveau verbunden. Darüber hinaus kann selbst bei einem gering ausgeprägten Befund oder einer moderaten Einschränkung der Sehfunktion durch den Keratokonus keine Prognose über den Verlauf bezüglich des weiteren Progresses getroffen werden. Des Weiteren gilt es hier zu bedenken, dass Keratokonuspatienten eine Position zwischen Normalität und Einschränkung bis hin zur Behinderung zufällt. Situativ bedingt kann mehrfach pro Tag zwischen beiden Lebenssituationen ein Wechsel stattfinden [76]. Es

stellt sich insbesondere die Frage, wie sich visusbezogene Lebensqualität von Keratokonuspatienten mit einem im Verlauf stabilen Zustand im Vergleich zu denjenigen mit progressiven Verläufen verändert. Bei Letzteren zeigen sich im Hinblick auf die Gesamtscores von NEI-VFQ-25 und RFVP (Refractive Status and Vision Profile) niedrigere Werte. Zum anderen wurden bei Patienten mit belegtem Progress vor allem in den Subskalen „Mental health“, „role difficulties“ und „dependency“ deutlich schlechtere Scores eruiert. In den dargelegten Subskalen zeigten sich bei Betroffenen ohne Fehlsichtigkeit, mit Kurzsichtigkeit und bei Keratokonus im stationären Zustand keine Differenzen. Zudem besteht der aktuelle Konsens in der Literatur dahingehend, dass Keratokonuspatienten im frühen Stadium ihrer Erkrankung eine deutlich erniedrigte Lebensqualität bezogen auf den Visus zeigen. Mit traditionellen Parametern zur Erfassung der Sehleistung (Refraktion und Visus mit Bestkorrektur) wird diese Problematik nicht gespiegelt. Die herangezogenen psychometrischen Instrumente ermöglichen es, die subjektiven Einschränkungen quantitativ auszudrücken, sowie qualitativ darzulegen, auf welche Bereiche des Lebens die Krankheit als beeinflussender Faktor zum Tragen kommt. In der Regel bedeutet ein progressiver Verlauf der Erkrankung für die Patienten eine deutliche weitere Reduzierung der Lebensqualität. Allerdings ist nicht klar erkennbar, ob im Rahmen einer Progression tatsächlich eine dauerhafte Reduzierung der VrQol vorhanden ist. Langzeitdaten hierzu fehlen. Es ist auch zu postulieren, dass bereits der Nachweis eines Progresses der Erkrankung eine Reduzierung der Lebensqualität bedeuten kann.

Ergänzend zum NEI-VFQ-25 wird in der Literatur häufig das RSVP (Refractive Status and Vision Profile) angewandt. Dieses wurde konzipiert, um Lebensqualität im Hinblick auf den Visus von Patienten mit Visuskorrekturen und Zustand nach chirurgischen Eingriffen zur Optimierung der Refraktion zu evaluieren [68, 69].

Das RSVP soll Lebensqualität vor allem bei Patienten evaluieren, die eine physiologische Sehschärfe zentral erreichen, jedoch eine Ametropie-Korrektur benötigen [68]. Nach Vitale et al. 2000 [69] korreliert Zufriedenheit mit dem Sehen bei Patienten mit Ametropien bzw. wenn die Refraktion korrigiert wurde, mehr mit dem Gesamtergebnis des RSVP als mit üblicherweise angewandten klinischen Parametern (Visus nach bestmöglicher Korrektur und Refraktion). Ein gesichertes Refraktionsdefizit war mit einem niedrigeren Gesamtscore des RSVP verbunden. Das

RSVP erfasst somit vor allem Veränderungen der visusbezogenen Lebensqualität durch refraktiv-chirurgische Interventionen.

Der RSVP soll ein breites Spektrum von funktionellen, psychologischen und visusbezogenen Einflüssen bei Patienten mit vielen ophthalmologischen Erkrankungen, abhängig von deren Korrektur und auch im Längsschnitt nach entsprechenden Therapien bzw. Interventionen erfassen. Es handelt sich hierbei um einen krankheitsspezifischen, nicht um einen generischen Fragebogen, wie dies beim NEI-VFQ-25 der Fall ist. Er beinhaltet 42 Items in acht Subskalen. Diese lauten wie folgt:

1. „Funktionsfähigkeit“. Hier sind 11 Items beinhaltet.
2. „Autofahren“. Hier liegen drei Items vor.
3. „Symptome“. Diese werden in fünf Items abgeprüft.
4. „Blendeempfindlichkeit“. Hier liegen drei Items vor.
5. „Besorgnis“. Hier bestehen sechs Items.
6. „optische Probleme“: fünf Items.
7. „Probleme mit Brille oder Kontaktlinsen“. Dies wird mit sieben Items geprüft.
8. „Erwartungen“. Hier bestehen zwei Items.

Im Rahmen einer Likert-Skalierung bestehen zu jedem Item fünf Antwortoptionen, diese reichen von 1: „überhaupt keine Beschwerden, bzw. nie Beschwerden“ bis 5: „stärkste Beschwerden, bzw. „ständige und andauernde Beschwerden“.

Zudem besteht die mögliche Option „nicht zutreffend“ auszuwählen. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn eine bestimmte Tätigkeit nicht durchgeführt wird. Hier wird das entsprechende Item vor der Berechnung der Mittelwerte entfernt und die Anzahl der abgefragten Aspekte entsprechend reduziert.

Gothwal et al. 2010 analysierten die Eigenschaften des RSVP in psychometrischer Hinsicht. Hier wurden vor allem Zielsetzung, Unidimensionalität sowie Genauigkeit der Messung überprüft. Die Autoren konnten zeigen, dass nur im Hinblick auf „Autofahren“ und „Besorgnis“ eine genügende Differenzierung bei verschiedenen Personen im Hinblick auf die Visus-bezogene Lebensqualität bestand, daher wird (vor allem) die Bildung des Gesamtscores. empfohlen [81].

## 2.6 EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version)

Der EQ-5D ist ein generisches psychometrisches Instrument, das durch ein standardisiertes, präferenzbasiertes Verfahren den gesundheitlichen Zustand von Personen erhebt.

Die Version des dritten Levels des EQ-5D (EQ-5D-5L) wurde von der EuroQoL-Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe, bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegekräften und Soziologen, mit Sitz in Rotterdam, als Selbstevaluations-System, vor allem für den Gesundheitsbereich (Patienten) entwickelt. Die Basis des EQ-5D-5L begründet das EQ-5D des deskriptiven Systems und die EQ-Visuelle Analogskala (EQVAS) [82]. Das EQ-5D-5L-deskriptive System spiegelt die folgenden fünf Dimensionen wieder: Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/ Unwohlsein, Angst/ Depression. Jede Dimension umfasst dabei fünf verschiedene Level. Diese sind: „Keine Probleme“, „leichte Probleme“, „mäßige Probleme“, „große Probleme“ und „extreme Probleme“. Die Patienten werden gebeten, ihren Gesundheitszustand durch Ankreuzen eines Kästchens neben der am besten passenden Aussage in jeder der fünf Dimensionen einzuschätzen. Diese Entscheidung führt zu einer Zahl mit einer Ziffer, die das Niveau für diese Dimension ausdrückt. Die Ergebnisse für die fünf Dimensionen können kombiniert werden in Form einer fünfstelligen Zahl, die den Gesundheitszustand der Patienten im Ganzen darstellt mit Hilfe eines speziellen Algorithmus [82]. Die EQ-VAS dient zur Deskription der Selbstevaluation der Patienten zu ihrem Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala (VAS), auf der die Endpunkte folgendermaßen beschrieben sind: „bestmöglicher Gesundheitszustand“ bzw. „schlechtest denkbarer Gesundheitszustand“. Die VAS kann verwendet werden als quantitative Messmethode, um gesundheitsbezogene Ergebnisse festzustellen, die die Eigeneinschätzung der Patienten reflektieren. Der EQ-5D-5L ist in mehr als 150 Sprachen erhältlich und wird auf verschiedene Arten angewendet [82].

**Evaluierung:** Im Laufe der Zeit wurden Evaluierungssets für EQ-5D-5L für mehrere Länder und Regionen von der EuroQoL-Group erarbeitet, indem ein Time-trade-off für die Evaluationstechnik der VAS verwendet wurde. Für verschiedene Settings liegen daher standardisierte Evaluierungssets vor [82, 83].

Diese Daten können eingesetzt werden, um die Outcomes von verschiedenen Gruppen von Patienten abzugrenzen im Vergleich zur Gesundheit der allgemeinen Bevölkerung in einem Land oder einer Region. Die EQ-5D-5L-Populationsnormen wurden bereits für eine große Zahl an Ländern publiziert. So auch für die fünf größten europäischen Länder (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, United Kingdom) [84]. Zahlreiche Untersuchungen wurden bereits mit dem EQ-5D-5L durchgeführt. Der EQ-5D-5L zeigte sich responsiver als der EQ-5D-3L im Hinblick auf Behandlungsvorteile bei der Kataraktchirurgie [85], dies zeigte sich in einer Arbeit mit 148 Patienten vor und nach Kataraktchirurgie. Der HUI3 (Health Utilities Index 3) erwies sich jedoch responsiver als der EQ-5D-5L und der SF-SD. Dies wird darauf zurückgeführt, dass eine Verbesserung des Visus die Responsivität von EQ-5D-3L und EQ-5D-5L auslöst [84].

## **2.7 VisQoL (Vision-Related-Utility-Instrument)**

Der VisQoL unterteilt das Sehen in sechs verschiedene Items [86]. Die Überlegung hinter der Entwicklung des VisQoL bestand darin, dass Einschränkungen des Sehens assoziiert sind mit erhöhtem Risiko für Stürze, Hüftfrakturen, Depression, soziale Isolation und die Inanspruchnahme von Dienstleistungen der Gemeinschaft sowie einem größeren Risiko, auf ein Pflegeheim angewiesen zu sein [86]. In der Entwicklung des Instruments wurden sechs Items an 374 Teilnehmern getestet. 39 % davon hatten eine Seheinschränkung. Der VisQoL weist eine einfache Struktur auf. Die Item-Niveaus wurden dahingehend konstruiert, zwei Zielsetzungen zu erfüllen. Die erste bestand darin, Antworten zu generieren, die sich zwischen den besten und dem schlechtesten Gesundheitszustand bewegten. Darüber hinaus sollte eine größere Sensitivität im Hinblick auf völlige Gesundheit erzielt werden als in den vorhergehenden Instrumenten. Die Entwicklung basierte darauf, dass bisher keine visusspezifische Lebensqualitätsinstrumente fokussiert auf die Utilität vorhanden waren. Darüber hinaus gelten generische Lebensqualitätsinstrumente als nicht ausreichend sensitiv im Hinblick auf visusbezogene Lebensqualität. Genaue Messinstrumente der visusbezogenen Lebensqualität sind dahingehend entscheidend, den Wert der Ophthalmologie und visusbezogener Rehabilitationsprogramme zu evaluieren. Der VisQoL weist exzellente

psychometrische Eigenschaften auf und wurde speziell darauf bezogen entwickelt, visusbezogene Lebensqualität zu evaluieren. Er gilt als erstes Instrument im Hinblick auf eine schnelle Abschätzung der Utilitätswerte zur Anwendung bei therapeutischen Strategien in Bezug auf den Visus, auch im Hinblick auf die Kosten und sozioökonomischen Konsequenzen. Von Finger et al. 2013 [87] wurde der VisQol auf Deutsch validiert. 290 Patienten und 252 Kontrollen wurden hierfür eingesetzt. Die meisten Patienten litten an retinalen Erkrankungen, wie diabetische Retinopathie (n = 105, 36,2 %), altersbezogene Makuladegeneration (n = 94, 32,4 %) und Verschluss retinaler Gefäße (n = 15, 5,2 %). Darüber hinaus an Katarakt (n = 16, 5,5 %), Glaukom (n = 17, 5,9 %) und anderen Erkrankungen (n = 43, 14,8 %). Der mittlere VisQol der logMARVA-Score in der Patientengruppe betrug  $0,81 \pm 0,18$  (SD) und  $0,36 \pm 0,35$  respektive sowie  $0,98 \pm 0,04$  und  $0,07 \pm 0,01$  in der Kontrollgruppe. In Bezug auf Patienten fand sich eine hoch-signifikante Korrelation zwischen dem VisQol-Score und dem mittleren logMARVA (Sperman rho = 0,365, p < 0,001). Die höchsten VisQol-Werte fanden sich beim Glaukom ( $0,93 \pm 0,11$ ) und Katarakt ( $0,89 \pm 0,12$ ). Die niedrigsten VisQol-Werte bestanden bei Gefäßverschlüssen ( $0,76 \pm 0,17$ ) und Makuladegeneration ( $0,79 \pm 0,18$ ). In der Kontrollgruppe waren der VisQol-Score und der min logMARVA nicht korreliert. Somit ließ sich belegen, dass die deutsche Version des VisQol den Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen, zudem auch die Unterschiede zwischen verschiedenen Gesundheitszuständen/ Erkrankungen erfasst. Bei Patienten sind die Werte niedriger, wenn bei Makulaerkrankungen der zentrale Visus betroffen ist, im Vergleich zu peripheren und diffusen Visuseinschränkungen. Die Anwendung von VisQol-Utilitätswerten für ökonomische Evaluationen könnten dazu beitragen, verlässlichere Resultate als durch Standardtestungen in der Ophthalmologie zu erzielen [87].

## 2.8 Endothelzellen

Die kuboid geformten, flachen Endothelzellen stammen von der Neuralleiste ab. Zwischen den Interzellularspalten befinden sich Zonulae occludentes. Es bestehen zwei Hauptaufgaben des Endothels. Zum einen fungiert es als Grenzzone und Abdichtung des Stromas der Hornhaut gegenüber dem Kammerwasser (Zonula occludens und Desmosomen). Zum anderen besteht eine Pumpfunktion der Natrium-

Kalium-ATPase. Diese ist dafür verantwortlich, Wasser aus dem Stroma wieder in das Kammerwasser der Vorderkammer zurück zu transportieren [88]. Neben der Zuständigkeit für die Einstellung des optimalen Gehalts an Flüssigkeit und entquellender Funktion für die Hornhaut, stellen die Endothelzellen sicher, dass Kollagenfasern in der korrekten Anordnung bleiben und sind damit für die Transparenz der Hornhaut unerlässlich [88, 89]. Störungen oder Pathologien einzelner Hornhautschichten bedingen Beeinträchtigungen der Funktion des gesamten Systems. Das Endothel macht einen Anteil von ca. 1 % der Hornhaut aus und hat einen Durchmesser von ca. fünf Mikrometern [90]. Die innerste Schicht wird von einer Schicht aus Zellen hexagonaler Anordnung gebildet [90]. Mit steigendem Alter sinkt die Dichte des Zellverbandes. Sie beträgt durchschnittlich 2.500 Zellen pro Quadratmillimeter. Eine pathologisch veränderte Endothelzellzahl lässt sich auf Erkrankungen der Hornhaut, wie Cornea guttata oder Verletzungen der Cornea, sowie auf andere Krankheiten hinsichtlich Strukturen des Auges, wie beispielsweise Engwinkelglaukome oder Pseudoexfoliationssyndrome [91] zurückführen.

Falls die Zahl der Zellen auf weniger als 700 pro Millimeter sinkt, ist davon auszugehen, dass sie ihre bedeutsame Pumpfunktion nicht mehr hinreichend ausführen können. Sinkt der Wert auf 300 Zellen, gilt dies als kritisch, da sich ödematöse Schwellungszustände der Hornhaut ausbilden. Eine Trübung folgt. Das Endothel ist im Vergleich zum Epithel nicht zur Regeneration fähig. Daher ist es umso wichtiger, insbesondere auch bei chirurgischen Interventionen, diesen Zellverband zu schonen und möglichst wenige Zellen zu destruieren. Eine Abnahme der Endothelzelldichte mit steigendem Lebensalter gilt als physiologisch. Im Mittel liegt sie bei 0,5 bis 0,6 % pro Jahr [92]. Größere Reduktionen sind meist durch äußere Einflüsse, wie Operationen oder Traumata, bedingt. Zum Beispiel stellt jede Katarakt-Operation für die Cornea eine Verletzung dar. Wie hoch der Verlust an endothelialen Zellen durch den Eingriff liegt, hängt von zahlreichen Einflüssen ab, wie Operationstechnik, Charakter des Kataraktkerns, Tiefe der Vorderkammer, Phakoemulsifikation und einige weitere Faktoren [93]. Entsteht eine Abnahme der Zelldichte endothelial, folgt kompensatorisch eine Zunahme der Größe (Polymegatismus). Sie soll den Platz der destruierten Zellen im Verband auffüllen. Es resultiert auch eine veränderte Morphologie (Pleomorphismus). In der Literatur besteht eine hohe Streubreite im Hinblick auf Endothelzellverlust durch Katarakt-Eingriffe. Bevor sich die Technik der Phakoemulsifikation etablierte, lag der Zellverlust an

Endothelzellen häufig bei über 30 % [94]. Aktuell liegt der Wert, im Hinblick auf den Verlust, bei unter 10 %. In einem Artikel von Allers et al. wird der Endothelzellverlust bei einer Katarakt-OP mit Einsetzen zweier verschiedener Typen von Linsen verglichen. Er zeigt sich in beiden Gruppen ohne signifikante Differenz und liegt bei 3,4 % und 3,8 % [95]. Bourne et al. vergleichen unterschiedliche Extraktionsverfahren zur Kataraktentfernung. Der Unterschied des endothelialen Verlustes zeigt sich nicht signifikant und liegt im Mittel bei 10 % [96].

Zur **Endothelzellzahlbestimmung** liegen folgenden Methoden vor:

#### 1. Topographische Endothelmikroskopie

Mit dieser Methode werden Größe und Form der Zellen dargestellt sowie die Endothelzelldichte ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Endothelmikroskop Specular microscope SP-3000 der Firma Topcon Corporation, Tokyo, Japan verwendet. In der täglichen Praxis spielt die Endothelmikroskopie eine Rolle bei der Diagnostik im Hinblick auf Endothelkrankheiten, präoperativ vor Eingriffen intraokular sowie bei Verlaufsbeobachtungen nach Keratoplastik. Die Patienten nehmen vor dem Gerät Platz und müssen einen roten Punkt fixieren. Das Gerät wird mittels eines Sticks bedient. Die exakte Ausrichtung und Scharfeinstellung nimmt ein Computer vor. Parallel zur Hornhaut tastet ein Lichtstrahl ein definiertes Areal im Verlauf ab. Es wird ein Foto der Morphologie der Endothelzellen erstellt. Die Endothelzelldichte wird pro Quadratmillimeter ermittelt sowie eine Pachymetrie durchgeführt [97].

Bei getrübter Hornhaut präoperativ erreichen die Geräte ihre Grenzen, sodass bei einigen Patienten die Untersuchungen hiermit nicht möglich sind. Verwendet wurden die Werte zu deskriptiven Zwecken.

#### 2. Spaltlampe

Die Spaltlampe wird auch als Spaltlampenmikroskop bezeichnet. Sie gilt als eines der grundlegenden Untersuchungsinstrumente in der Ophthalmologie. Das Auge der Patienten wird mittels eines spaltförmig gebündelten Lichteinfalles beleuchtet und dabei durch ein Mikroskop inspiziert. Hier können mit sechs- bis 30-facher Vergrößerung selbst kleine Irregularitäten der Kornea oder Veränderungen der Iris dargestellt werden. Der Untersucher inspiziert durch das Mikroskop beide Patientenaugen, daher erhält er ein dreidimensionales Bild. Somit stellt die Spaltlampe

ein Stereomikroskop dar. Seit 1911 wird die Spaltlampe für eine genaue Untersuchung der Augen angewandt. Der Blick ins Innere des Auges ist ohne Hilfsmittel nicht realisierbar, insbesondere, wenn es um die detaillierte Darstellung der Netzhaut geht. Die Spaltlampe gilt daher als Mittel der Wahl. Der Lichteinfall lässt sich im Hinblick auf verschiedene Breiten anpassen und auch die Methoden der Belichtung sind unterschiedlich (diffus, direkt, seitlich, frontal etc.). Hierdurch wird eine genaue Ausleuchtung und Untersuchung nahezu aller vorderen und mittleren sowie - mittels eines zusätzlichen Glases - auch der posterioren Augenabschnitte realisierbar. In Verbindung mit der Spaltlampenuntersuchung können weitere Verfahren angewandt werden, wie z. B. die Option, Fotos oder Videos aufzuzeichnen bzw. den Innendruck des Auges zu messen. Es lassen sich Verletzungen, Trübungen (Katarakt) sowie Entzündungen und Einblutungen im vorderen und mittleren Augenabschnitt darstellen. In Bezug auf die posterioren Anteile und den Augenhintergrund sind Erkrankungen wie Veränderungen der Netzhaut, Ablösung der Netzhaut oder Schädigung des Sehnervenkopfes zu erkennen. Mittels der Spaltlampe in Kombination mit zusätzlichen Lupen werden diverse Augenkrankheiten erkennbar.

Hierzu zählen Erkrankungen von:

- Augenlidern
- Bindehaut
- Hornhaut
- vorderer Augenkammer
- seitlichen Bereichen der vorderen Augenkammer
- Linse
- Glaskörper
- Netzhaut
- Sehnervenkopf
- Bereich des schärfsten Sehens (Makula).

Folgende Erkrankungen lassen sich durch eine Spaltlampenuntersuchung detektieren:

- Läsionen der Hornhaut
- Verletzung, Verätzung und Verbrennung
- Läsionen des Hornhautepithels
- Hornhautentzündung
- Anomalien in Wölbung und Größe der Hornhaut

- Geweberückgang, Hornhautdegeneration
- Dystrophie, bilateral
- Trübungen der Kornea
- sklerale Darstellung (Lederhaut)
- Verletzungen, Verfärbungen und Dystrophie von Gewebe
- Ektasie der Sklera
- Verkalkungen sowie degenerative Veränderungen der Lidspalten
- episklerale Entzündungen
- sklerale Entzündungen
- Katarakt
- Veränderungen der Position der Linse
- Entzündungen von Iris und Ziliarkörper
- Gefäßneubildungen von Iris durch Minderdurchblutung der Retina
- Tumorbildung aller Augenabschnitte
- Fehlbildungen von Iris, Linse, Augenlid oder Aderhaut
- Fehlen der Iris
- Albinismus
- Glaskörpertrübungen
- Entzündungen im Augeninneren.

**Vorgehensweise:** Die Patienten sitzen dem Untersucher gegenüber. Die Stirn und das Kinn werden mit einer gepolsterten Unterlage gestützt und fixiert, damit eine versehentliche Bewegung des Kopfes verhindert wird. Die Pupillen der Patienten werden mittels topisch angewendeter Medikamente (Augentropfen) erweitert, um die Netzhautperipherie untersuchen zu können. Ein Zusammenkneifen der Augen wird meist durch die Verabreichung eines Lokalanästhetikums verhindert, sodass eine ausreichende Darstellung erfolgen kann. Der Untersucher leuchtet mit dem Lichtstrahl, der gebündelt ist, langsam über die Augenvorderseite und kann hierdurch Pathologien detektieren.

Mögliche Komplikationen und Risiken: In der Regel sind keine Nebenwirkungen oder Risiken zu berücksichtigen. Die Applikation der Augentropfen kann Allergien, Jucken oder Brennen auslösen. Gelegentlich ergibt sich eine Rötung der Bindehaut und ein vermehrter Tränenfluss. Durch die medikamentöse Pupillenerweiterung kann bereits normaler Lichteinfall eine Blendung bewirken, daher dürfen die getropften Patienten

nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, solange die Wirkung des Medikaments anhält [98].



**Abbildung 6: Spaltlampe [99]**

Durch die Anwendung der Spaltlampe mit ihrer Vergrößerung können die vorderen Augenabschnitte dargestellt werden, es lassen sich morphologische Modifikationen detektieren. Präoperativ lassen sich Diagnosen stellen sowie Krankheits- und Operationsverläufe dokumentieren. Die Patienten nehmen im Falle einer solchen Endothelzellzahlbestimmung vor einer Spaltlampe Platz, vor die eine Kamera geschaltet werden kann. Die Breite des Lichtspaltes wird manuell adjustiert. Es erfolgt ein optischer Schnitt durch das Augengewebe. Wählt man eine starke Vergrößerung, lässt sich das Endothel gut beurteilen [100].

In unserer Studie wurde die computergestützte Mikroskopie verwendet.

Die Diagnose des Keratokonus wird mittels Spaltlampenuntersuchung erhoben sowie durch Topographie der Cornea und Messung der Sehkraft und Refraktion. Da die Spaltlampenuntersuchung kaum Zeichen des Keratokonus in Frühstadien darstellt und die Sehschärfe nicht betroffen sein kann, gilt die topographische Darstellung der Cornea derzeit als das zuverlässigste diagnostische Kriterium.

Eine gründliche Spaltlampenuntersuchung, ergänzt mit Retinoskopie, detaillierter Dokumentation von Refraktionsfehlern und Hornhauttopographie, ist notwendig zur Diagnosestellung des Keratokonus. Klassische Spaltlampenzeichen des Keratokonus sind beispielsweise Eisenablagerungen in der Hornhaut, ein sogenannter Fleischer-Ring, sowie Vogt'sche Striae, das Munson-Zeichen, Narben oder eine Ausdünnung der Hornhaut [101].

## **2.9 Pachymetrie**

Bei der Pachymetrie handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren der Ophthalmologie zur Evaluation der Dicke der Hornhaut. Sie wird bei Verdacht auf verschiedene Krankheitsbilder, wie etwa Glaukom, Keratokonus oder verschiedene andere Erkrankungen der Cornea durchgeführt. Die Dicke der Cornea wirkt sich maßgeblich auf die Resultate weiterer Messverfahren im Bereich der Ophthalmologie aus. Im Vorfeld verschiedener operativer Eingriffe hat sie einen wichtigen Stellenwert. Pachymetrie kann eingesetzt werden, wenn sich deutliche Beeinträchtigungen zeigen, eine Behandlung umgestellt werden soll, oder die Augen erneut evaluiert werden müssen. Mittels Pachymetrie wird eine genaue Vermessung der Dicke der Cornea durchgeführt. Hierdurch lassen sich Krankheitsbilder erschließen. Der

Augeninnendruck lässt sich evaluieren, indem ein definierter Druck von außen gegen das entsprechende Auge angewandt wird. Die Druckauswirkungen werden auch durch die Dicke der Cornea modifiziert. Daher sind Augeninnendruckmessungen auch abhängig von der Corneastärke. Im Durchschnitt weist die Cornea im Zentrum eine Stärke von 550 Mikrometern = 0,550 mm auf. Sie kann aber auch dicker und daher weniger nachgiebig sein. Die Augeninnendruckmessung würde dann irrtümlich einen höheren intraokulären Druck ergeben. Daher muss zuvor mittels Pachymetrie die Corneadicke genau ausgemessen werden. Anhand dieser Werte kann die intraokuläre Druckmessung nach oben oder unten angepasst werden. Bei verschiedenen operativen Interventionen im Bereich der Augen ist eine Mindeststärke der Cornea erforderlich. Beispielsweise wird bei Laserbehandlungen Gewebe der Hornhaut abgetragen. Hierfür ist es maßgeblich, die Hornhautstärke mittels Pachymetrie zu evaluieren. Nur so lässt sich eine Lasertherapie empfehlen bzw. davon abraten. Eine mechanische Stabilität der Cornea muss auch nach der (Laser-) Intervention noch gegeben sein. Auch im Hinblick auf das Crosslinking beim Keratokonus (UV-Vernetzungsbehandlungen) ist eine bestimmte Dicke der Cornea entscheidend. Ein Crosslinking sollte nur bei einer Hornhaut-Dicke von mindestens 400 µm durchgeführt werden. Alternativ kommt sonst nur eine Corneatransplantation in Frage. Auch weitere Eingriffe der Cornea-Intervention benötigen eine bestimmte Dicke der Hornhaut. Auch für die Planung etwaiger Eingriffe diesbezüglich, ist eine Pachymetrie erforderlich. Das Verfahren ist schmerzfrei und liefert genaue Ergebnisse im Mikrometerbereich. Verwendet wird ein sogenanntes optisches Kohärenzpachymeter bzw. eine Ultraschalluntersuchung der Kornea. Zur Erzielung eines vollständigen Profils der Dicke über die gesamte Cornea sind kontaktfreie, optische Scheimpflugaufnahmen mit der Pentacam notwendig. Grundsätzlich steht in Deutschland allen Patienten eine Pachymetrie als optionales diagnostisches Verfahren zur Verfügung. Eine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen findet nicht immer statt. Häufig wird eine Pachymetrie im Rahmen weiterer diagnostischer Prozesse durchgeführt. Hiermit können verschiedene Augenerkrankungen entweder ausgeschlossen oder nachgewiesen werden. Daher gilt sie als wichtiges Verfahren zur Diagnostik, Prophylaxe aber auch Planung operativer Interventionen

## 2.10 Topographie der Hornhaut

In den 1980er Jahren wurden Placido-Scheibe-basierte Hornhauttopographie-Geräte eingeführt, die bei der Diagnose des Zustands halfen, noch bevor die klinischen Anzeichen an der Spaltlampe erkannt wurden. Sie ebneten den Weg für den technologischen Fortschritt bei den Diagnosegeräten für Keratokonus [102]. Diese Geräte basieren auf dem Prinzip der Projektion. Eine Reihe von beleuchteten Flecken wird auf die Hornhaut projiziert, um die Scans zu erfassen [103, 104]. Sie berechnen die Hornhautkrümmung in Abhängigkeit von der Verzerrung und Größe der Beleuchtung.

Trotz dieser technologischen Fortschritte bestanden immer noch große Lücken in diesen Geräten in Bezug auf die Messung der hinteren Hornhautkrümmung und die Bereitstellung einer genauen Dickenkarte [105].

Weiterentwicklungen durch Rotations-Scheimpflug-Bildgebung und optische Kohärenztomographie sind in der Lage, die Hornhaut dreidimensional abzubilden und haben zu einer verbesserten pachymetrischen Kartierung, einer besseren Visualisierung der hinteren Hornhaut und der Einführung einer höhenbasierten Topographie geführt [105]. All dies hat zu einer genaueren und frühzeitigeren Erkennung des Keratokonus beigetragen. Verschiedene kamerabasierte Scheimpflug-Geräte, die heute verfügbar sind, sind Pentacam (Oculus, Wetzlar, Deutschland), Galilei (Ziemer, Biel, Schweiz) und Sirius (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florenz, Italien) [106].

Sie fallen in die Kategorie der Elevations-basierten-Systeme. Die älteren Geräte beruhen - wie bereits kurz dargelegt - auf dem Placido-Disc-Prinzip, bei dem die Daten nur abhängig von der Information, die von der anterioren Oberfläche der Cornea stammen, erhoben werden. Daher wurden diese als „corneales Fotografie-System“ bezeichnet. Jedoch erbringen Scheimpflug-basierte Instrumente Informationen sowohl von der anterioren als auch von der posterioren Oberfläche der Cornea und sind daher auch als „corneale Topographiesysteme“ bekannt. Im Hinblick auf die zunehmenden Anforderungen im Bereich der refraktiven Chirurgie, ist es entscheidend, schnell und sicher auf corneale Ektasie vor dem operativen Eingriff zu screenen [22]. Eine vollständige pachymetrische und keratometrische Evaluation mittels Karte gilt als zwingend. Dadurch, dass die posteriore corneale Kontur durch Unterformen des

Keratokonius beeinträchtigt sein kann, wird eine vollständige Evaluation der posterioren Oberfläche als essenziell im Screening betrachtet [103].

Die Pentacam umfasst 50 Scans in zwei Sekunden und erlaubt daher eine präzise Abschätzung von Details der vorderen und hinteren cornealen Kontur, der Pachymetrie, der Tiefe der Vorderkammer und des Durchmessers der Pupille. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit der erweiterten Darstellung der Ektasie nach Belin/Ambrosio, die zahlreiche Parameter zur Entdeckung des Forme fruste-Keratokonius erlaubt. Aufgrund all dieser Charakteristika gilt die Pentacam als wertvolles Instrument zur Darstellung der anterioren Segmente, vor allem bei Fällen, die einer corneabasierten refraktiven Operations-Technik zugeführt werden sollen, sowie bei cornealer Ektasie. In den letzten Jahren wurde der Einsatz ausgeweitet auf Evaluationen der Vorderkammer und des Winkels beim Glaukom, für die IOL-Powerkalkulationen sowie präoperativen IOL-Simulationen [103].



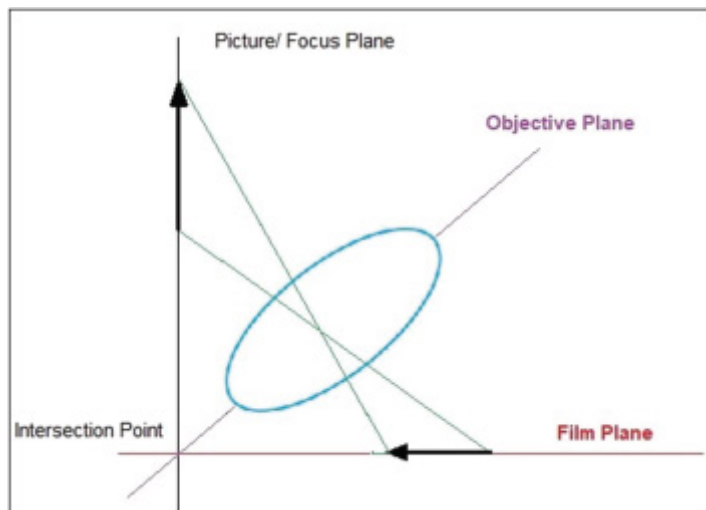
**Abbildung 7: Pentacam [107]**

© OCULUS Optikgeräte GmbH

### 2.10.1 Funktionsprinzip der Pentacam

Die Pentacam verwendet ein blaues Licht (ultraviolettfrei) von 475 Nanometer, um das Auge in Verbindung mit einer rotierende Scheimpflugkamera darzustellen, die ein maßgeschneidertes digitales Medium darstellt, das synchrone Pixel sammelt. Die Maschine beinhaltet zwei Kameras. Eine davon statisch in der Mitte, um die Pupillengröße festzustellen und die Fixation des Patienten zu erhalten. Darüber hinaus eine weitere Kamera, die sich auf einem rotierenden Rad bewegt, um die Cornea und die anterioren Segmente vom Limbus zum Limbus durch zu screenen [108]. Hierdurch wird eine dreidimensionale Abbildung ermöglicht. Die Pentacam ermöglicht den Erhalt detaillierter Informationen über das anteriorer Segment, die anteriore sowie die posteriore corneale Kontur und Elevation, die Pachymetrie, Astigmatismus, Pupillengröße, Tiefe der anterioren Vorderkammer, 3D-Model der anterioren Segmente und Charakteristika. Sie umfasst 50 Scans in zwei Sekunden mit 2760 „true elevation points“, in dem die gesamte Oberfläche der Cornea, das heißt von Limbus zu Limbus, abgedeckt wird. Die Bilder, die die rotierende Kamera aufnimmt, sind im Bereich 0 – 180° fotografiert, um Schatten durch die Nase zu verhindern. Das Gerät korrigiert automatisch die kleinen Augenbewegungen und daher wird die Prozedur als angenehm, schnell und akkurat erachtet [108]. Die Bilder, die durch den Scan erzielt werden, werden digitalisiert und die Daten zu einem Prozessor transferiert, der ein dreidimensionales virtuelles Model der anterioren Segmente erzeugt. Der Scan wird in einem dunklen Raum durchgeführt. Die Patienten werden gebeten, den Blick auf ein blaues Licht im Zentrum der Maschine zu fixieren [108]. Um die bedienerrelevante Varianz zu reduzieren, besitzt das Gerät eine automatische Relaisfunktion, die den korrekten Fokus und das Alignment mit dem cornealen Apex determiniert und hierdurch den Scan auslöst. Das Gerät beinhaltet eine Qualitätskontrolle in Hinblick auf die Bildanalyse der anterioren und posterioren cornealen Oberfläche. Werte mit einer Genauigkeit über 95% werden für die Analyse verwendet [108].

Die Pentacam verwendet die bildgebende Technik nach Scheimpflug, um corneale topographische Auffälligkeiten mit einer akzeptablen Genauigkeit und Wiederholbarkeit darzustellen [109].



**Abbildung 8: Scheimpflug-Prinzip der Pentacam [108]**

Im Hinblick auf die Ausgabedaten dieses Instruments zeigt sich die gewünschte Varianz/ Breite, von der Ophthalmologen auf verschiedene Arten profitieren können. Hashemi et al. evaluieren diagnostische Keratokonusindizes und einige pachymetrische Indizes, die mittels Pentacam erhoben werden können, um die Diagnose Keratokonus zu vereinfachen. Zusätzlich zu den Veränderungen dieser Indizes bei Patienten mit nachgewiesenem Keratokonus untersuchten die Autoren Fälle mit subklinischen Keratokonus und stellen einige cut-off Punkte, die klinisch wichtig sind, dar. In dieser Querschnittstudie wurden Keratokonuspatienten untersucht, die die Keratokonusklinik von Noor Eye Hospital, Iran, in der zweiten Hälfte des Jahres 2012 aufsuchten und Pentacam-HR Untersuchungen erhielten. Die Keratokonus-Diagnose wurde erhärtet durch klinische Untersuchungen und topographische Darstellung der Kornea. Die Kontrollgruppe wurde aus Kandidaten für die refraktive Chirurgie ausgesucht, die keine Vorgeschichte von Augen-OPs aufwiesen und deren corneale Topographie (mit der Pentacam) unauffällig war. Aufgrund der größeren Zahl von Personen in der Kontrollgruppe, wurde ein Monat innerhalb der sechsmonatigen Studienperiode ausgewählt (randomisiert) und alle verfügbaren Individuen in diesem Monat in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Daten des rechten Auges der Teilnehmer (Fälle/ Kontrollen), deren Familienname mit dem Buchstaben in der ersten Hälfte des Alphabets begann und das linke Auge der übrigen Teilnehmer wurde für die Analyse verwendet [110]. So konnten 226 Keratokonuspatienten ausgewählt werden sowie 100 gesunde Kontrollen, die Kandidaten für refraktive Chirurgie ohne Vorgeschichte an Operationen mit normalen topographischen Verhältnissen waren. Eine Kombination aus pachymetrischen,

topometrischen und aberrometrischen Indizes wurde in das Regressionsmodell eingeschlossen, um subklinische Fälle von Gesunden zu unterscheiden. Falls die Werte von einem/ mehrerer dieser Indizes nahe an den Werten von subklinischen Keratokonuspatienten liegen, kann dies Ophthalmologen bei der klinischen Beurteilung Hilfestellung leisten. Jedoch schlagen die Autoren vor, dass ein Augenmerk auf alle Indizes gerichtet werden, soll, um falsch negative oder positive Ergebnisse zu vermeiden. Im Hinblick auf einen eindeutigen Keratokonus wies jeder der vorgeschlagenen Indizes eine hohe Sensitivität und Spezifität in sich bzw. innerhalb dieser auf. Die Autoren postulieren, dass BAD\_D (Belin-Ambrósio enhanced ectasia display total deviation value) sehr wichtig für die Diagnose von subklinischen und eindeutigen Keratokonus zu betrachten ist, was kongruent mit anderen Studienergebnissen ausfällt [111, 112]. Sie führen mehrere neue Indizes ein [110]. Die Ergebnisse von Hashemi et al. [110] belegen, dass Unterschiede in den Werten dieser Indizes zwischen den Studiengruppen vorliegen. Hierdurch kann belegt werden, dass BAD\_D mit einem cut-off von 1,54 effizienter als ART max. (maximum Ambrosio's relational thickness index) ART avg, (average Ambrosio's relational thickness) ist, um Fälle von einem subklinischen Keratokonus zu entdecken.

Ein cut-off Punkt von 1,45 wurde von Ambrósio et al. 2013 [111] vorgeschlagen, der sehr ähnlich zu den Vorgaben von Hashemi et al. [110] ausfällt. Hashemi et al. [110] bezogen auch Indizes, die von der kornealen Krümmung stammten, mit ein. So fanden sich in dieser Arbeit ISV- und IVA-Indizes (Index of Surface Variance und Index of Vertical Asymmetry) im finalen Modell, um subklinische Fälle zu entdecken. Ihre selektive Power war höher als diejenige anderer bekannten Variablen, wie maximale/ mittlere Keratometrie (maximum/mean keratometry) um subklinische Ausprägungen von Keratokonus zu detektieren. Hashemi et al. [110] schlagen daher vor, genauer zu untersuchen, wenn IVA und ISV mehr als 0,14 und 0,22 respektive betragen. Eine Studie von Arbelaez [113], in der ein Index vergleichbar dem IVA verwandt wurde bestätigen deren Ergebnisse. Die mittlere Keratometrie (mean keratometry), die wahrscheinlich der am meisten verwendete und gängigste Index in der primären Untersuchung von Patienten mit Keratokonus ist, zeigte sich als sehr effektiv bei bestätigten Fällen und obwohl Werte mit mehr als 47 D hierfür in Betracht gezogen werden. Aufgrund von Routinedefinitionen [106] schlagen Hashemi et al. [110] einen Cut-off Punkt von 45 D aufgrund ihrer Ergebnisse vor. Darüber hinaus geben sie zu bedenken, dass es besser sei, diese Werte zusammen mit den Daten der cornealen

Dicke, aberrometrischen Indizes und BAD\_D zu bewerten. Gemäß deren Ergebnissen ist die Aberration der Kommaaberration der fünften vertikalen Ordnung der vorderen Oberfläche mit der höchsten diagnostischen Validität für die Entdeckung von Fällen von subklinischen Keratokonuspatienten unter allen Aberrationsindizes der Pentacam zu bezeichnen. Die vertikale Kommaaberration der dritten vertikalen Stelle erwies sich als der beste Index, um einen klinisch manifesten Keratokonus zu diagnostizieren. Andere Studien haben höhere Ordnungsaberrationen für die Diagnose von Keratokonus und seiner Einteilung vorgeschlagen [114, 115].

Die Pentacam stellt ein wesentliches Topographiesystem der Hornhaut dar. Sie ermöglicht computerbasiert aufgrund von Entstreuungscharakteristika eine dreidimensionale Darstellung der Verhältnisse auf der Hornhaut [100]. Mit ihr lassen sich eine Pachymetrie an bestimmten Stellen (dünnste Stelle, Apex) sowie im Hinblick auf Astigmatismus (Krümmung der Hornhaut) vornehmen. Die Messung mit der Pentacam wurde mit dem Gerät Pentacam der Firma Oculus durchgeführt.

Die Patienten nehmen vor dem Messgerät Platz, die Augen werden im Wechsel gescannt und eventuelle Bewegungen der Augen durch eine zusätzliche Software-Anwendung korrigiert. Die Pachymetrie lässt sich diagnostisch, präoperativ und als Verlaufsbeurteilung einsetzen. Dies basiert darauf, dass ein Funktionsverlust von endothelialen Zellen zu einer Zunahme der cornealen Dicke führen kann (Fuchs'sche Endotheldystrophie).

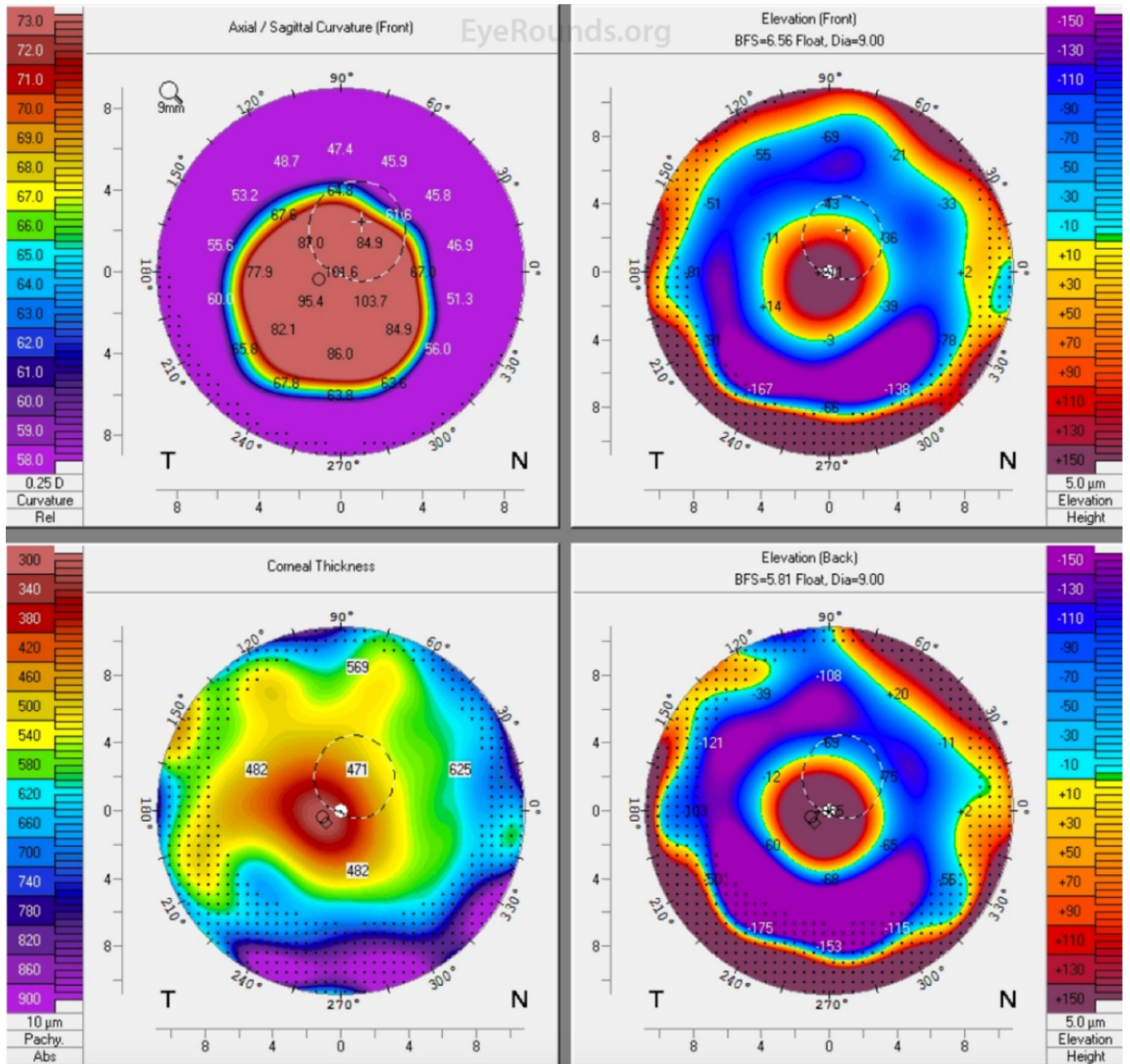


Abbildung 9: Manifester Keratokonus- Pentacam [116]

# OCULUS - PENTACAM Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia

1.213

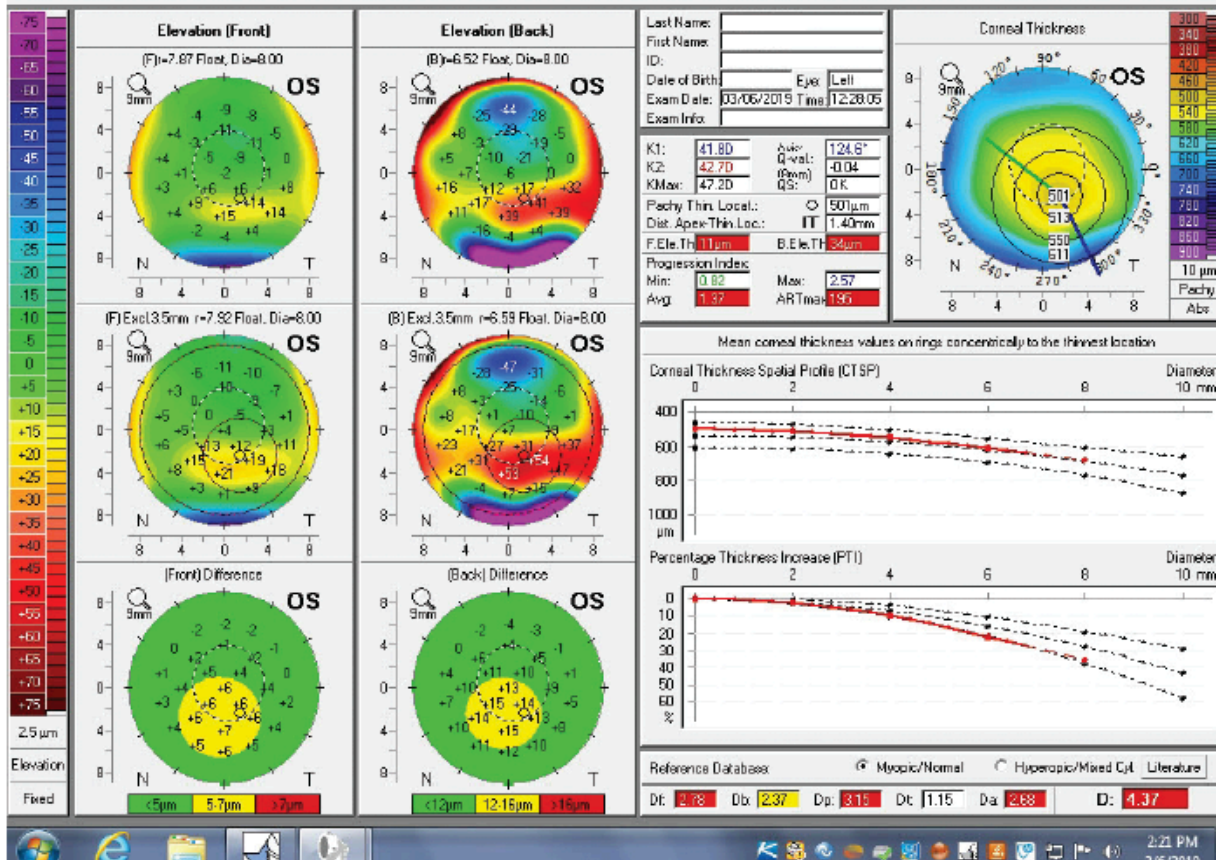


Abbildung 10: Beginnender Keratokonus-Pentacam [117]

## 2.10.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie stellte initial eine fundamental neue Technik der optischen Darstellung dar. Es handelt sich um eine hochauflösende, querschnittstomographische Darstellung der internen Mikrostrukturen von Materien und biologischen Systemen durch die Messung reflektierten Lichtes. OCT-Bilder stellen sich zweidimensional dar. Die Darstellung kann in situ und in Echtzeit erfolgen. Die einzigartige Charakteristik dieser Technik besteht in einer breiten Vielfalt von Forschung und klinischer Anwendung. Die optische Kohärenztomographie wurde erstmals 1991 angewandt [118]. Erstmals wurde das Verfahren in vitro an Zellen der humanen Retina angewandt und konnte Absorption im Gewebe sowie Reflektion mit Streuung (Scattering) demonstrieren. Eine Darstellung bis in die Tiefe von 2-3 mm

kann in den meisten Gewebetypen erreicht werden. Hierbei handelt es sich um dasselbe Ausmaß, das typischerweise durch konventionelle Biopsie und Histologie dargelegt wird. Obwohl die Tiefen der Darstellung nicht so deutlich ausgeprägt sind wie beim Ultraschall, gestaltet sich die Auflösung der optischen Kohärenztomographie um 10-100-mal feiner als bei der Standardultraschalluntersuchung. Die optische Kohärenztomographie konnte in vitro angewandt werden, um arterielle Pathologien und spezifische Plaque-Morphologien zu differenzieren [118]. Die erste in vivo Anwendung erfolgte 1993 am Menschen [118]. Es wird eine berührungsfreie, nicht invasive Darstellung der vorderen Augenabschnitte sowie morphologischer Bestandteile der humanen Retina einschließlich der Fovea und der optischen Scheibe [118] ermöglicht. Fortschritte in der OCT-Technologie erlauben die Darstellung nicht-transparenten Gewebes. Daher kann das Verfahren mittlerweile bei vielen medizinischen Anwendungen zum Einsatz kommen. Die optische Kohärenztomographie wurde mit Kathetern, Endoskopen und Laparoskopien kombiniert, um Darstellungen der inneren Körperstrukturen zu ermöglichen [118]. Es sind zwei Typen eines klinischen Szenarios vorstellbar, wo die OCT eine wichtige Anwendung finden könnte: Zum einen dort, wo eine konventionelle Exzisionsbiopsie gefährlich oder unmöglich ist, bzw. dort, wo eine konventionelle Biopsie eine nicht akzeptabel hohe falsch-negative Rate haben könnte sowie zum anderen zur Durchführung interventioneller Prozeduren.

Der vordere Augenabschnitt kann nicht-invasiv schichtweise mittels der optischen Kohärenztomographie dargestellt werden. Es wird eine optische Schnitfführung durch die Hornhaut durchgeführt, ein Bild lässt sich darstellen, dass die Netzhautstrukturen lokalisationsbezogen abbildet [100]. Hiermit können endotheliale Schäden, wie die Fuchs'sche Endotheldystrophie, festgestellt werden. Auch postoperativ zur Verlaufskontrolle kann die optische Kohärenztomographie zur Evaluation des korrekten Transplantatanliegens eine Rolle spielen. Beispielsweise lässt sich eine Dehiszenz hiermit aufzeigen. Die Patienten nehmen vor der Kamera Platz und sollen eine Lampe, die extern angebracht ist, fixieren. Die Augen sollen hierbei so weit wie möglich offen gehalten werden. Das Objektiv wird nun manuell scharf justiert und einreguliert. Mittels eines Laserstrahl wird der vordere Augenabschnitt abgetastet. Es lässt sich eine Übersichtsaufnahme erstellen sowie jeweils ein Quer- und Längsschnitt der gesamten Hornhaut [97].

### **2.10.3 Keratokonus-Indizes**

Es besteht eine große Zahl an Indizes im Hinblick auf Keratokonus, insbesondere für die frühe Erkennung. Klinisch erfahrene Ophthalmologen beziehen ihre (Früh-) Diagnostik vor allem auf Indizes der Tomographie und Topographie in Abschnitten bzw. auf die OCT (optische Kohärenz-Tomographie). In letzter Zeit werden zunehmend auch die biomechanischen Parameter der Corneal Visualization Scheimpflug Technology eingesetzt [10].

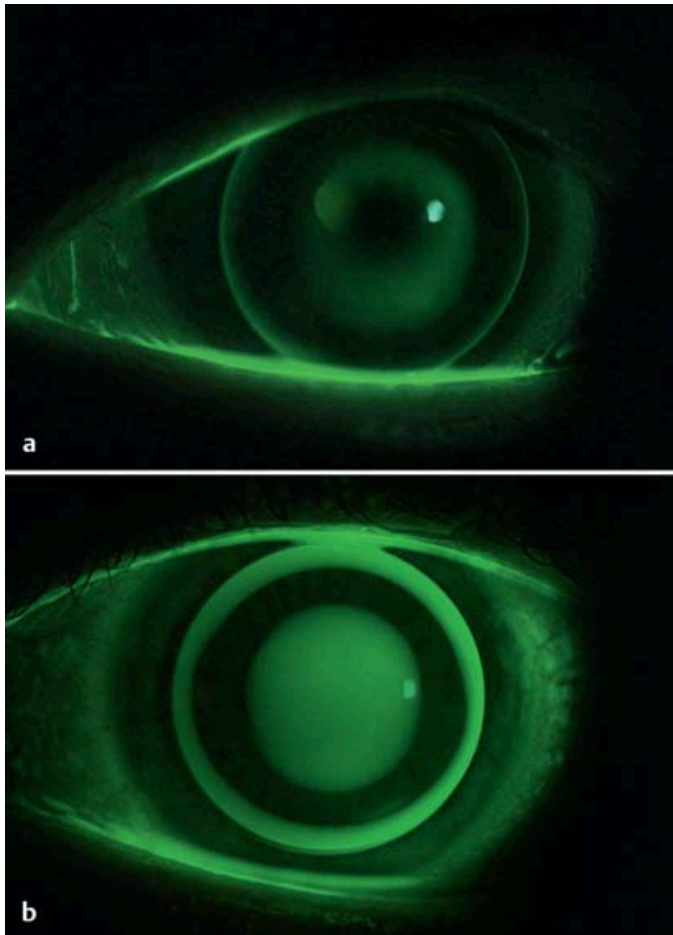
Von Belin und Duncan wurde die ABCD-Einteilung als sinnvolle Option zur Dokumentation des Verlaufs eingesetzt [33, 35]. Sie bildet eine Gradeinteilung des „anterior radius of curvature“ (A), des „posterior radius of curvature“ „back surface“ (B), jeweils gemessen in einer 3,0 mm Zone um die dünnste Hornhautstelle, der „cornealen pachymetry at thinnest point“ (C) und der „distance best corrected vision“ (D). Hierbei gilt ein Schweregrad von 0-4 für alle vier Kriterien. Zur Ergänzung findet sich dabei ein „Minus“, falls keine Narben vorliegen. Ein „Plus“ bedeutet Narbenbildungen, die die Iris sichtbar werden lassen und ein „Doppelplus“ steht für Narbenbildungen, die die Details der Iris kaschieren. Beispielsweise könnte die Klassifikation dann lauten: „A 1, B 2, C 3, D 2, +“. Bei konsequenter Anwendung dieser Klassifikation mit Vorstellung von Patienten im Verlauf kann eine zeitliche Korrelation der Buchstaben-Zahlen-Kombination erhoben werden. Somit lässt sich oft schon auf den ersten Blick ein Aufschluss über stabile oder progrediente Verläufe gewinnen [10].

## **2.11 Therapie des Keratokonus**

### **2.11.1 Kontaktlinsen**

Abhängig vom Erkrankungsstadium und von der individuell topographischen Darstellung der Cornea reicht das Spektrum anwendbarer Kontaktlinsen von weichen über formstabile und „Hybrid“-Linsen bis hin zu Skleral-Linsen [119]. Formstabile gasdurchlässige Kontaktlinsen bilden den optimalen Kompromiss zwischen möglicher Tragezeit und Visusschärfe [120]. Im Falle einer fortgeschrittenen Veränderung müssen verkürzte Tragezeiten in Kauf genommen werden [119]. Liegt ein milder bis mäßiger Keratokonus vor, ist häufig ein Tragen bis zu 10 Stunden möglich, wodurch

ein in etwa normales Berufs- und Privatleben gelingt [66]. Liegt ein fortgeschrittener Befund vor, verkürzt sich signifikant die Tragedauer, wobei die Patienten häufig vor allem in ihrer Freizeit eingeschränkt sind. Dies beruht vor allem auf leichter Adaptierbarkeit der Linsen bei regulärer Topographie und dadurch geminderter Einschränkung durch ein Irritationsgefühl [66]. Mit zunehmender Progression kommt es zu einer ausgeprägten Aufsteilung der Kornea und Bildung von Narben [70]. Falls beide Gegebenheiten vorliegen, lässt sich oft auch kein ausreichender Visus mit Kontaktlinsen mehr erzielen. Hier stellt die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) oder die perforierende Keratoplastik (pKP) in der Regel die einzig gangbare Möglichkeit der Rehabilitation des Visus dar [52, 106, 121].



**Abbildung 11: Fluoreszenz bei formstabilen Kontaktlinsen [29]**

- a) kaum Tränenfilm zwischen Linse und Hornhaut
- b) gute Unterspülung mit Tränenfilm zentral und am Randsaum

### **2.11.2 Intrastromale corneale Ringsegmente (ICRS)**

Intrastromale corneale Ringsegmente sind medizinische Hilfsmittel, die aus synthetischem Material bestehen, um die Morphologie und refraktive Kraft der Cornea zu optimieren. Die Implantation gilt als sicher und reversibel. Hierdurch kann eine Glättung der Cornea und eine Verbesserung des visuellen Outcomes erzielt werden. Hierzu tragen einige Risikofaktoren, wie die Art der intrastromalen cornealen Ringsegmente, die Insertionstechnik und die Patientenauswahl zum endgültigen Resultat bei [122]. Mittlerweile bestehen verschiedene Arten der intrastromalen cornealen Ringsegmente, die eine Varianz im Hinblick auf Dicke, Durchmesser und Profil bieten. Die direkte Auswahl ist maßgeblich bedingt durch den Refraktionsfehler, die corneale Dicke und die Ergebnisse der Keratometrie. Kleinere Ringdurchmesser bieten stärkere Glättungseffekte und werden oft von Patienten mit ausgeprägten refraktären Einschränkungen verwendet [123]. Somit ist die korrekte Patientenauswahl entscheidend im Hinblick auf die zu erzielenden visuellen Ergebnisse. Nach Implantation der Ringsegmente bestehen keine generellen Richtlinien, jedoch sind sich die meisten Autoren dahingehend einig, dass die Patienten folgende Kriterien erfüllen sollten:

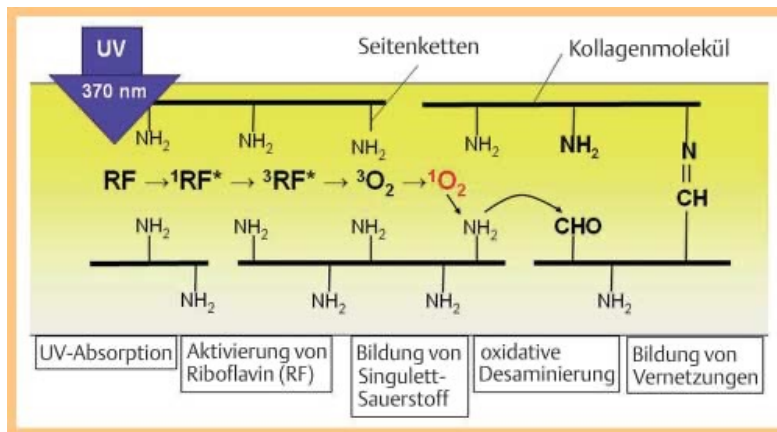
1. Korrigierte Visusschärfe im Hinblick auf Distanz, unterhalb 0,9 auf der dezimalen Skala
2. Unverträglichkeit im Hinblick auf Kontaktlinsen
3. Keine Hornhautnarben.

Die Elemente, die in die Cornea eingebracht werden, betragen 70 bis 80 % der kompletten Corneadicke. Sie können durch mechanische Technik, oder durch die Anwendung eines Femtosekunden-Lasers erzeugt werden [124]. Die Laseranwendung konnte Genauigkeit und Präzession der Tiefe der Implantation verbessern und dadurch operative und postoperative Komplikationen reduzieren. Allerdings bestehen derzeit keine festgelegten Normierungen für die Prozedur und daher nutzen die meisten Forscher empirische Daten und subjektive Analysen. Die Anzahl von implantierten Segmenten, die Lokalisationsstelle und die Anwendung multipler Segmente sowie die verschiedenen Techniken, weichen in den Studien voneinander ab. Im Hinblick auf die Anzahl der Segmente legen Alio et al. fest, dass die Zahl der implantierten Segmente anhand der topographischen Muster des

Keratokonus bestimmt werden sollte [125]. Dennoch besteht keine Übereinstimmung im Hinblick auf die Lokalisation des Implantats. Dies bezieht sich auch auf die Inzisionsstelle [125, 126]. Es liegt dahingehend Konsens vor, dass die Implantation der intrastromalen cornealen Ringsegmente im Hinblick auf die Genauigkeit und optische Qualität generell zufriedenstellend verläuft. Die Tendenz in der Literatur besteht dahingehend, dass Patienten mit einer stark eingeschränkten Visusgenauigkeit zum Zeitpunkt der OP eher von der Prozedur profitieren können [127, 128]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Langzeitergebnisse des Krankheitsprogresses vom Zeitpunkt der OP abhängen, wobei stabile Formen eher günstige Outcomes über einen längeren Zeitraum zeigen [128].

### **2.11.3 Crosslinking der Cornea (CXL)**

Gegenwärtige Arbeiten zeigen eine signifikante Reduktion in der jährlichen Zahl von Keratoplastiken, nachdem das Crosslinking eingeführt wurde [13, 129, 130]. Durch die Crosslinking-Anwendung zeigt sich in zahlreichen Studien eine über 90 % hinaus gehende Erfolgsrate dahingehend, Keratokonusprogressionen zu stabilisieren [131]. Um einen stabilisierenden Effekt auf das corneale Gewebe zu erzielen und das Voranschreiten des Keratokonus zu reduzieren, wird Riboflavin (Vitamin B2) mit ultravioletter Strahlung (UVA) verbunden. Riboflavin nimmt die Rolle eines photosensibilisierenden Stoffes im Prozess der Photopolymerisation ein und erhöht die Formierung intrafibrillärer und interfibrillärer Kollagene durch einen molekularen Prozess, der bis dato nicht restlos geklärt ist [132]. Der Effekt des cornealen Crosslinking kann dahingehend identifiziert werden, dass eine Demarkationslinie in der Spaltlampenuntersuchung und in der optischen Kohärenztomographie des anterioren Segments darstellbar wird. Einige Experten gehen davon aus, dass diese Linie als Indikator der Behandlungstiefe und des -ausmaßes gelten kann [133]. Das Dresdner Standardprotokoll beinhaltet das Entfernen von acht bis 10 mm Epithel aus dem Zentrum und die Anwendung von Riboflavinlösung (0,1% Riboflavin-5-Phosphat und 20% Dextran T-500) auf die corneale Oberfläche. Dies wird 30 Minuten vor der Bestrahlung in fünfminütigen Intervallen und während der 30-minütigen Exposition einer UVA-Quelle mit 370 Nanometer mit einer Leistung von 3 mWatt pro Quadratzentimeter angewandt [134].



**Abbildung 12: Schematische Darstellung des Crosslinking [135]**

Darüber hinaus existieren zahlreiche andere Protokolle, die entweder corneales Epithel erhalten oder die Expositionszeit reduzieren. Zahlreiche Studien haben positive Ergebnisse des Crosslinking bei Keratokonus im Hinblick auf Sehschärfe und topographische Indizes ergeben [136, 137]. Eine prospektive klinische Arbeit von Hersh et al. belegt, dass die Sehkraft und die Keratometrie bei Patienten mit progressivem Keratokonus durch diese Therapie zu verbessern war [137]. Vinciguerra et al. 2009 berichten Verbesserungen im Hinblick auf Aberrationen der Kornea und im Hinblick auf den unkorrigierten und korrigierten Visus nach einer 12-monatigen Follow-Up-Periode [138]. Interessanterweise scheinen die Effekte des Crosslinking sich über die ersten Monate nach der OP auszudehnen, dahingehend, dass Langzeitresultate die Abflachung der cornealen Struktur im Verlauf über mehrere Jahre nach Behandlung belegen können [13, 110, 139]. Präoperative Faktoren, die die Effizienz des Crosslinking vorhersagen können, wurden bisher noch nicht restlos geklärt. Allerdings zeigt sich hier, dass steile corneale Strukturen mit präoperativen keratometrischen Werten größer als 58 Dioptrien und exzentrischen Lokalisationen, höhere Komplikationsraten aufweisen [140]. Im Hinblick auf die korrekte Anwendung des Dresden Protokolls kann bei Patienten mit einer cornealen Dicke von wenigstens 400 µm das Crosslinking als sichere Therapieform gelten [141]. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Messung der cornealen Dicke vor der Entfernung des Epithels und vor der Anwendung von Riboflavin und UV-A-Licht durchgeführt werden sollte, um UV-Toxizitäts-Schäden des Endothels zu verhindern. Zudem wird die Anwendung von hypoosmolarem Riboflavin bei Patienten mit grenzwertiger cornealer

Dicke empfohlen, um Schwellungen im Gewebe zu erzeugen. Allerdings bestehen Bedenken im Hinblick auf erhöhte Toxizität für das Endothel und reduzierte Sicherheit der Therapie. Die Mehrheit der Komplikationen entsteht durch epitheliales Debridement. Sie bestehen vor allem in Infektionen, sterilen Infiltraten, verzögerter Reepithelisierung, cornealem Ödem und cornealer Trübung („haze“) [140].

#### **2.11.4 Crosslinking-Plus**

Corneales Crosslinking hat sich über Jahre als effektiv und sicher erwiesen, um das Fortschreiten des Keratokonus aufzuhalten und den cornealen Widerstand zu verbessern. Dennoch benötigt die visuelle Rehabilitation für ektatische Hornhäute auch eine Verbesserung im Bereich der cornealen Krümmung im Hinblick auf Irregularität und Reduktion des prozentualen refraktiven Fehlers. In diesem Bereich haben sich mehrere zusätzliche Therapieformen in Kombination mit einem Crosslinking als dahingehend nützlich erwiesen, nicht nur die Progression aufzuhalten, sondern auch das funktionale Sehen zu verbessern und eine Keratoplastik zu verzögern oder sogar zu vermeiden. Der Begriff „Crosslinking-Plus“ wurde von Kymionis 2011 eingeführt und bezieht sich auf mehrere refraktive Prozeduren, die die Resultate des Crosslinking verbessern sollen [142, 143].

#### **1. Crosslinking mit einer topographisch geführten photorefraktären Keratektomie (PRK)**

Die photorefraktäre Keratektomie war die erste kombinierte Behandlung mit einem Crosslinking, die den Excimerlaser hierzu heranzog. Seither werden einige Varianten dieser Technik vorgeschlagen. Diese stehen in Verbindung mit den beiden Prozeduren (simultan oder sequenziell) und beinhalten maximale empfohlene Ablationstiefe und die Anwendung von Mitomycin C [39, 40]. Kanellopoulos hat in seiner vergleichenden Studie gezeigt, dass eine photorefraktäre Keratektomie gefolgt von einem Crosslinking am gleichen Tag effizienter ist als die sequenzielle Durchführung beider Verfahren mit einem Mindestabstand beider Behandlungen von sechs Monaten [39]. Die Kombination der Behandlungen beinhaltet sequenzielles Laserdebridement, partielle Operation des Stromas durch den topographiegeführten Excimerlaser und ultraviolette

Bestrahlung (10 mWatt pro Quadratcentimeter), sowie das beschleunigte (10 Minuten) Crosslinking. Dies wird als Athen-Protokoll bezeichnet [40]. Es liegen jedoch auch Arbeiten vor, die eine teilweise PRK-Prozedur vor der phototherapeutischen Keratektomie durchführen (erweitertes Athen-Protokoll) [144]. Wird Mitomycin in Folge der photorefraktären Keratektomie appliziert, findet Mitomycin 0,02 % für 20 Sekunden Anwendung [39]. Der Einsatz von Mitomycin wird durchgeführt, um die Möglichkeit der Schleierbildung („haze“) zu reduzieren, unter der Hypothese, dass die Keratozyten auf dem vorderen Stroma reduziert werden können. Anteriores Remodeling der Cornea und Regression im Hinblick auf Irregularität der vorderen Corneaanteile mittels transepithelialer phototherapeutischer Keratektomie (t-PTK) vor dem Crosslinking hat sich als wertvolle Alternative zum mechanischen Debridement des cornealen Epithels erwiesen. Dies wird als Kreta-Protokoll bezeichnet. Es gilt mittlerweile als erwiesen im Hinblick auf positive visuelle und refraktive Outcomes [145]. Die transepitheliale phototherapeutische Keratektomie bei Keratokonus erlaubt eine bessere Reaktion des cornealen Epithels mit Stromagewebe auf dem Apex des Konus. Hierdurch wird die anteriore corneale Oberfläche geglättet und die Effizienz des Crosslinking erhöht [145]. In einigen Arbeiten werden über überlegene Ergebnisse des kombinierten cornealen Crosslinking und der Implantation intrastromaler cornealer Ringsegmente berichtet [13, 146]. Es finden sich jedoch auch Untersuchungen, die zeigen, dass die Kombination dieser beiden Behandlungen nicht überlegen ist [13, 147]. Das kombinierte Protokoll von cornealem Crosslinking und intrastromalen cornealen Ringsegmenten bietet nicht nur stabilisierende Effekte im Hinblick auf den Keratokonus, sondern auch die Verbesserung des visuellen und topographischen Outcomes der Patienten. Es bestehen einige Berichte mit vielversprechenden Ergebnissen [146, 148]. Im Hinblick auf die kombinierte Behandlung eruierten einige Untersuchungen, dass synergistische Effekte sich nicht als überlegen im Vergleich zur alleinigen Ringsegment-Implantation erwiesen [147, 149]. Corneales Crosslinking kann vor, während oder nach einer ICRS-Implantation durchgeführt werden, jedoch sind genaue Abfolge und das exakte Timing, um die bestmöglichen Resultate zu erzielen immer noch ungewiss. Liu et al. untersuchten 41 Augen retrospektiv, die in drei Gruppen unterteilt wurden. Gruppe 1 erhielt nur intrastromale corneale Ringsegmente, Gruppe 2 erhielt zuerst die Implantation der Ringsegmente, gefolgt von einem Crosslinking, unmittelbar danach und Gruppe 3 erhielt zuerst ein Crosslinking, gefolgt von einer zweizeitigen Ringsegment-Implantation in großem Abstand. Hier

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [150]. Eine prospektive randomisierte Studie von Coskunseven et al. 2009 belegte, dass die Implantation intrastromaler cornealer Ringsegmente, gefolgt von einem Crosslinking, zu statistisch überlegenen Resultaten im Hinblick auf Keratometrie, Refraktärkraft und Visus führte im Vergleich zu einem zuerst durchgeführten Crosslinking und anschließender Implantation der Ringsegmente [151].

## **2. Crosslinking in Verbindung mit der Implantation von phaken intraokularen Linsen (PIOL)**

In Verbindung mit Crosslinking gilt die Implantation von phaken intraokularen Linsen (PIOL) als Alternative für die kombinierte Behandlung des Keratokonus. Auch hierdurch können Crosslinking-Outcomes verbessert werden. Derzeit existieren drei Typen der phaken intraokularen Linsen: Winkelunterstützte Linsen, an der Iris fixierte Linsen und Linsen in der posterioren Kammer. Falls sich die bisher erhaltenen vorläufigen Ergebnisse als zufriedenstellend erweisen, [13, 143, 152] müssen langfristige, randomisierte, vergleichende, prospektive Studien mit großen Kohorten durchgeführt werden, um dies zu belegen. Eine Behandlungsstrategie, die Crosslinking mit cornealen Ringsegmenten und PRK kombinierte, hat sich ebenfalls als vielversprechend erwiesen. Kombinierte Behandlungsformen konnten belegen, dass sich die Sehschärfe unkorrigiert und auf Distanz verbessert, die korrigierte Sehschärfe im Hinblick auf die Distanz optimiert und zentrale Keratometrie-Werte und hieraus resultierende visuelle Funktionen bei Patienten mit mäßigem Keratokonus zu optimieren waren [13, 40, 153].

## **3. Beschleunigtes Crosslinking**

Es bestehen Bestrebungen, die Zeitspanne im Hinblick auf das Crosslinking, intra- und postoperative Prozeduren und Effizienz zu optimieren. So verglichen beispielsweise Yildirim et al. 74 Augen mit einer UVA-Bestrahlung von 4,9 Joule/ cm<sup>2</sup> und 72 Augen mit einer UVA-Bestrahlung von 7,2 Joule/ cm<sup>2</sup> und konnten hierdurch ähnliche refraktive und topographische Outcomes belegen [154]. Tomita et al. untersuchten zwei verschiedene Riboflavin-Applikationszeiten (15 und 30 Minuten) [155]. Hier zeigten sich beide Verfahren gleich effizient im Vergleich zum konventionellem

Crosslinking. Allerdings ließ sich eine reduzierte basale Nervenirritation nach diesem Protokoll belegen, was positiv zu bewerten ist [155, 156].

### **2.11.5 Keratoplastik**

Die Keratoplastik (Transplantation der Hornhaut) gilt als die älteste Art der Organverpflanzung. Die Kornea nimmt in immunologischer Hinsicht eine besondere Stellung ein, daher liegt nur ein geringes Risiko bezüglich einer Abstoßung vor. Differenziert wird die perforierende von der lamellären Hornhauttransplantation. Die Verfahren unterscheiden sich - vereinfacht dargestellt - dadurch, dass die perforierende Keratoplastik darin besteht, die ganze Dicke der Hornhaut zu verpflanzen, bei der lamellären Vorgehensweise hingegen nur die vordere (vordere lamelläre Keratoplastik) bzw. die hintere (hintere lamelläre Hornhautverpflanzung) Schicht verwendet wird.

#### **Perforierende Hornhauttransplantation (pKP)**

Im Hinblick auf Erkrankungen, die das Hornhautendothel betreffen, galt die perforierende Keratoplastik im 19. Jahrhundert als einziges interventionelles Vorgehen, das durchführbar war [88]. Sie stellte somit einen „Goldstandard“ dar. Die pathologische Cornea der Patienten wird bei der perforierenden Keratoplastik mit sämtlichen fünf Schichten (Endothel, Descemet-Membran, Stroma, Bowman-Membran und Epithel) ausgetauscht.

#### **1. Lamelläre Keratoplastik**

Im Verlauf der Zeit ergab sich eine Entwicklung weg von der perforierenden Keratoplastik hin zur lamellären Korneaverpflanzung. Hierbei sind die aktuell eingesetzten Verfahren die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) und die hinteren lamellären Keratoplastiken. Hier ist zu nennen die Descemet's-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) [88, 157-160]. Bei der DMEK wird lediglich das Endothel mit der Descemet-Membran transplantiert [88]. Bei der DSAEK wird Endothel, Descemet-Membran und lamelläres Stroma transplantiert. Die

Arbeitsgruppe um Melles 2005 führte die DMEK ein. Diese konnte sich mittlerweile durchsetzen, jedoch ausgenommen vom Keratokonus, da der Ersatz von Endothel hier nicht das Mittel der Wahl darstellt. Sie hat sich zum Routinevorgehen bei Dysfunktionen des Endothels entwickelt [157, 160, 161]. Die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik besteht darin, dass das Epithel und Stroma ersetzt wird und die Descemet bestehen bleibt. Dies wird regulär beim Keratokonus eingesetzt, da dies die erkrankten Anteile der Hornhaut sind [158-160, 162].

Hauptvorteil der DMEK gegenüber der herkömmlichen perforierenden Keratoplastik ist ein besseres visuelles Ergebnis [163]. Auch Steven et al. 2013 konnten belegen, dass bei über der Hälfte operierter Patienten die endgültige Sehschärfe ein Jahr nach DMEK-Operation über 0,8 dezimal besteht. Meist erfolgt die Erholung in den ersten zwei bis acht Wochen [162]. Price et al. konnten einen Monat nach DMEK bei 20 % der Patienten einen Visus von dezimal 1,0 und zwei Monate nach dem Eingriff bereits bei 26 % der Patienten einen Visus von 1,0 erzielen [158, 159]. Guerra et al. zeigten 6 Monate nach DMEK bei 42 % einen Visus von 1,0 [164]. Die Verbesserung des Visus von 1,0 bzw. 0,8 dezimal ist sicherer zu erzielen als nach DSAEK. Hier wurde eine beste Sehkraft von 0,5 dezimal nach sechs Monaten berichtet [158, 159]. Dies ist vor allem durch eine Reduzierung von Oberflächenproblemen sowie eine Umgehung eines Astigmatismus [165] bedingt. Bei der DMEK wird weniger Stroma mit transplantiert [88]. Bei der DSAEK ist das übertragene Stromagewebe dicker nach OP. Hierdurch verschlechtert sich der bestausgeglichen Visus postoperativ [162]. Jedoch liegt ein geringeres Risiko der Abstoßung vor, denn trotz der privilegierten immunologischen Stellung, die die Hornhaut innehat, besteht die Hauptkomplikation einer Transplantation in einer Abstoßungsreaktion mit Transplantatversagen [159]. Die DSAEK bietet im Hinblick auf Abstoßung keine statistisch nachweisbaren Vorteile gegenüber der perforierenden Keratoplastik [162]. Studien, die alle drei OP-Techniken (pKP, DSAEK, DMEK) miteinander verglichen, konnten zeigen, dass Abstoßungsreaktionen für die DMEK deutlich geringer ausfielen [165]. Bei der DMEK lag das Risiko um den Faktor 20 geringer im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik [165]. In einer Arbeit von Hos et al. 2017 [166] bestand eine zweiprozentige Abstoßungsrate bei 1000 DMEK-Eingriffen ein Jahr postoperativ. Dies rührt daher, dass bei der DMEK geringere Mengen Gewebes transplantiert werden, das primär antigen wirkt sowie Endothelzellen eine geringere antigene Wirkung aufweisen. Zudem wird ein schnelleres und optimales einheitliches Einheilen ermöglicht [157]. Der

Schnitt in der Hornhaut lässt sich mit einer einzigen Naht verschließen. Diese kann nach wenigen Wochen bis Monate entfernt werden. Meist wird eine zirkulär verlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann angewandt [100]. Ein kompletter Fadenzug ist erst ca. 1,5 Jahre postoperativ möglich. Dadurch besteht beim pKP-Patient deutlich länger eine Einschränkung der Sehkraft als nach DMEK [167]. Daher wird eine schnellere Rehabilitation und eine geringere postoperative Limitation nach DMEK beschrieben. Des Weiteren liegt ein geringerer Astigmatismus vor. Bei der perforierenden Keratoplastik ist oft eine Verkippung des Transplantatmaterials in vertikaler Richtung möglich. Durch verschiedene Krümmungen der Transplantatspender- und Empfängerhornhaut kann ein erhöhter Astigmatismus auftreten. Dies ist bei der DMEK nicht der Fall. Gemäß Yokogawa et al. 2016 konnten zwischen dem prä- und postoperativen Astigmatismus kein statistisch signifikanter Unterschied belegt werden [168].

Sowohl für die lamelläre als auch für perforierende Keratoplastik sind Hornhautspenden von Verstorbenen notwendig.

Die erste erfolgreiche perforierende Keratoplastik, die in der Literatur dokumentiert ist, wurde bereits 1906 von Eduard Zirn (1863 bis 1944) veröffentlicht. Erfolgreiche Operationen waren allerdings eher die Ausnahme. Durch Optimierungen der interventionellen Techniken, neues Nahtmaterial und die Anwendung von Substanzen hoher Viskosität kann mittlerweile ein Transplantatversagen durch Traumatisierung mehr oder weniger verhindert werden. In den letzten 100 Jahren haben sich sowohl Wissen als auch Erfahrung im Hinblick auf operative und konservative Methoden modifizieren lassen [169]. Im Jahr 2014 wurden 46.513 Corneatransplantationen, vornehmlich in den USA, vorgenommen [170], in Deutschland kam es im Jahr 2020 zu 8.912 Keratoplastiken, hiervon waren 546 aufgrund eines Keratokonus, dies entspricht 6,2 % [171]. Somit ist die Hornhauttransplantation eine sehr häufig durchgeführte Maßnahme. Bei zahlreichen Hornhautkrankheiten ist die perforierende Keratoplastik aktuell als Routineverfahren zur Besserung des Visus anzusehen. Gemäß der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) werden jährlich ca. 4.800 Hornhauttransplantationen durchgeführt [172]. Global betrachtet sind es ca. 100.000 Eingriffe [172].

## **2. Vorgehensweise bei Hornhauttransplantation**

Derzeit wird die Corneatransplantation in Vollnarkose durchgeführt. Ein spezieller Trepan („rundes Messer“, das rotierend schneidet) entfernt unter Vakuum die veränderte Hornhaut. Die entstehende Lücke wird durch kreisrund präpariertes Gewebe des Spenders geschlossen. Das feine Gewebe wird mit fortlaufender Naht fixiert. Diese kann erst nach ca. einem Jahr wieder entfernt werden. Die Hornhaut ist (noch) nicht durch künstliches Gewebe zu ersetzen. Mittlerweile wird versucht, durch Keratoprothesen in extremen Ausnahmefällen zu arbeiten. Der Bedarf an Spenderhornhäuten kann trotz guter Bereitschaft zur Spende nicht vollkommen abgedeckt werden [169]. In der Hornhaut fehlen weitgehend vaskuläre Strukturen. Daher sind Reaktionen, die zu Abstoßungen führen, eher selten. In Betracht zu ziehen sind hier jedoch zelluläre Vorgänge. Das Auge verfügt zudem über einen spezifischen Weg der immunologischen Antwort. Daher ist zu berücksichtigen, dass im Falle von eingesprossenen Gefäßen in die Cornea, Abstoßungsreaktionen durchaus möglich sind. Diese entstehen z. B. nach Inflammationen oder Infektionen (vor allem Herpesviren). Als häufigster Grund für ein Transplantatversagen gilt nach wie vor eine akute immunologisch vermittelte Abstoßungsreaktion. Diese beträgt zwischen 5 und 60 %, je nach Studienergebnissen. Hierbei ist zu bedenken, dass oft kleine Patientengruppen untersucht werden sowie verschiedene Techniken und andere Variablen hier eine Rolle spielen. Meist wird auch in retrospektiven Studien berichtet [169].

Die Patienten müssen immunsupprimierende Medikamente für einige Monate, nur in Ausnahmefällen das ganze Leben, einnehmen. Hierdurch können Abstoßungen reduziert werden [170]. Erwähnenswert ist die epitheliale Form der Abstoßungsreaktion. Diese gilt als selten und wird daher aber leider oft nicht diagnostiziert. Gängige therapeutische Strategien richten sich eher gegen eine endotheliale Form. Diese ist meist anhand einer Abstoßungslinie am Endothel, die aus absterbenden Zellen und Makrophagen besteht, zu erkennen [170]. Spenderhornhäute stammen in der Regel von Verstorbenen, die hierzu eine Einwilligung zur Lebenszeit gegeben haben. Das ist z. B. über einen Organspendeausweis möglich. Es können jedoch auch Angehörige hierzu das Einverständnis geben. Diesbezüglich besteht eine gesetzliche Vorgabe im deutschen und europäischen Raum. Nach Entnahme unter möglichst sterilen Bedingungen, werden die Spenderaugen mit Prothesen versorgt. Die entsprechenden Hornhäute

werden schnellstmöglich in eine Hornhautbank transportiert und dort organkonserviert. Auch hier bestehen spezielle Richtlinien [173] der Bundesärztekammer. Eine Entnahme ist bis zu 72 Stunden nach Versterben grundsätzlich durchführbar. Eine Lagerung in spezieller Aufbereitung ist für ca. 4 Wochen möglich. Die Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGfG) überwacht die strengen Anforderungen und die Qualitätssicherung. Nach wie vor ist die perforierende Keratoplastik auf lange Sicht erfolgreich im Vergleich zu den lamellären Techniken und weist ein besseres Überleben des Transplantates auf [170].

### **3. Innovative Vorgehensweisen**

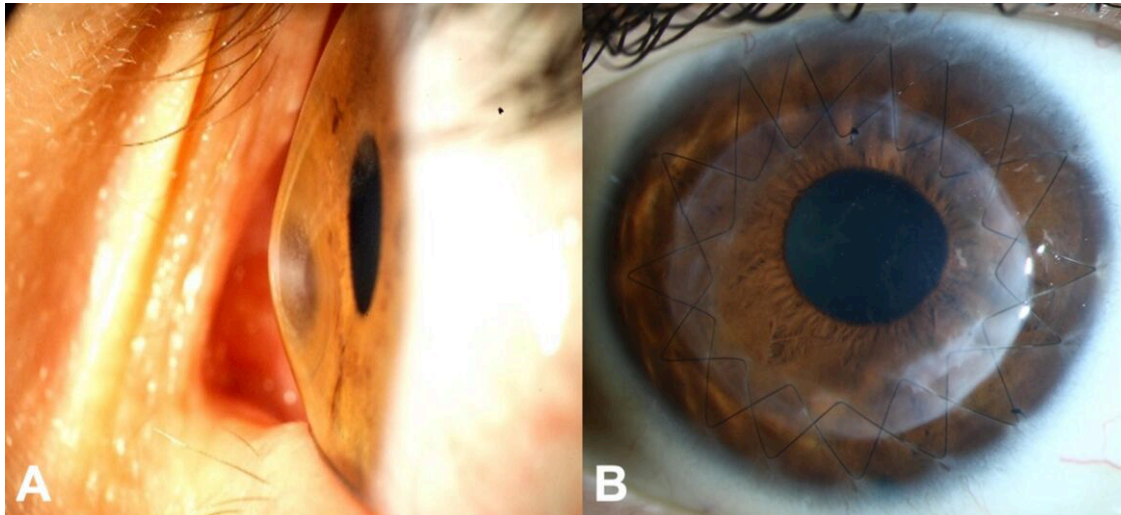
Künftig werden Methoden der Zellbiologie erforderlich sein, um Endothelzellübertragungen dahingegen zu entwickeln, dass Gewebe mit hohem Anteil an Endothelzellen verfügbar ist und insbesondere diese Zellverbände nicht durch operative Eingriffe und Techniken beeinträchtigt werden. Hierzu bestehen Bestrebungen zur Anzüchtung von endothelialen Zellen oder im Hinblick auf den Transport ganzer Schichten auf geeigneten Matrizen [174]. Bis dato mussten Zellverbände immer enzymatisch behandelt werden, um sie von ihrem Untergrund zu separieren [174]. Durch Temperatursenkungen können eventuell schonende Prozesse zur Gewinnung von Zellverbänden in funktionellem Zustand angestrebt werden. Experimentelle Transplantation und vorherige Züchtung eines Rasens aus menschlichem Kornealepithel wurde mittlerweile möglich [174]. Am klinischen Einsatz wird noch eingehend geforscht. Am Übergangsbereich des cornealen Gewebes von der Konjunktiva zur Cornea besteht ein Randbezirk, der als Limbus bezeichnet wird. Hier ließen sich Stammzellen finden, die eine Regeneration der Oberflächenstruktur nach Traumata bewirken können. Für Tissue-Engineering-Prozesse wurden bereits derartige Zellen angewandt. Weitere Forschungsbestrebungen diesbezüglich bestehen. Auch mit Amnionmembranen, die zur Anzüchtung und zur Transplantation von Zellen verwendet werden [174] wird gearbeitet. So soll langfristig eine unabhängige Vorgehensweise von Spendergeweben erreicht werden.

Zusammenfassend gilt die corneale Transplantation als Goldstandard zur Versorgung einer cornealen Eintrübung und hilft somit, Erblindung zu verhindern. Die Vielzahl von Transplantaten weist auf, wie sicher und schonend sie mittlerweile einzuschätzen ist. Es bestehen intensive Bestrebungen im Bereich des Tissue-Engineerings im Hinblick

auf die Hornhautchirurgie. Eine wichtige Rolle spielen endotheliale und epitheliale Zellen sowie Stammzellgewebe.

#### **4. Keratoplastik bei Keratokonus**

In älteren Arbeiten wird für Keratokonuspatienten ein Risiko von annähernd 10-20 % beschrieben, sich jemals einer Hornhauttransplantation unterziehen zu müssen [106, 175]. In aktuelleren Arbeiten wird eine deutliche Abnahmerate an perforierender Keratoplastik im internationalen Trend dargestellt [176]. Hierfür werden Fortschritte hinsichtlich der Versorgung mit Kontaktlinsen [177] und die vermehrte Anwendung von Crosslinking als hornhautstabilisierende Intervention dargestellt. Als Hauptindikationen für die perforierende Keratoplastik bei Keratokonuspatienten sind sehr unzureichender, niedrig ausgeglichener Visus sowie mangelnde Verträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen [121, 178, 179]. In retrospektiven Arbeiten [179, 180] konnten im Hinblick auf eine Keratoplastik folgende als Risiko erhöhende Faktoren herausgefiltert werden: ein Visus mit einer Bestkorrektur unter 20/40 im jeweiligen Auge, eine deutliche Aufsteilung der Hornhaut in der Keratometrie ( $> 55$  Dioptrien) sowie ein junges Patientenalter (unter 30 Jahre). Die Langzeitprognose im Hinblick auf eine Keratoplastik gilt im Vergleich mit anderen Konditionen, die eine Keratoplastik erfordern, als hervorragend [37, 106, 181, 182]. Uiters et al. 2001 belegen im Hinblick auf die subjektive Zufriedenheit nach Keratoplastik, dass Keratokonuspatienten die größte Zufriedenheit postoperativ aufwiesen [77]. Die Überlebensrate des Transplantates liegt durchschnittlich bei über 90 % nach fünf bis 12 Jahren [37, 181, 182]. Je nach Studie erreichen 66,7 – 78 % der Betroffenen nach erfolgreicher Rehabilitation des Visus eine bestkorrigierte Sehkraft von  $> 0,5$  [37, 121, 181, 182]. Nach Keratokonus zeigt sich häufig ein deutlicher Astigmatismus, dessen irreguläre Anordnung eine Korrektur mittels Brille nicht möglich macht [121]. Sind die Fäden komplett entfernt, stabilisiert sich die Refraktion in der Regel, wobei der Astigmatismus noch Jahre lang nach Keratoplastik auftreten kann und zum großen Teil viele Patienten auf formstabile Kontaktlinsen angewiesen sind [121].



**Abbildung 13:**

**A: Postoperatives Bild nach DALM bei Keratokonus, junger Patient**

**B: Stromale Hornhautnarbe im Zentrum der Hornhaut bei einem Keratokonuspatienten [183]**



**Abbildung 14: Primäres Transplantatversagen [184]**

## **2.12 Behandlungsalgorithmus für Keratokonus**

Derzeit existieren spezifischen Guidelines im Hinblick auf das Management des Keratokonus. Es gibt eine Stadiengerechte Therapie des Keratokonus [171]. Die Auswahl im Hinblick auf die optimale Therapieform hängt von den cornealen Parametern der Patienten und der Geschwindigkeit der Keratokonusprogression ab. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Formen von Keratokonus (Stadium IV nach Amsler-Krumeich) werden derzeit die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik oder die perforierende Keratoplastik durchgeführt [13, 185, 186]. Wie bereits dargestellt, finden

einige Parameter, wie zum Beispiel corneale Dicke, corneale Steilheit, Dysfunktion der endothelialen Zellen, kristalline Trübungen der Linse, Patientenalter und Narbenbildung auf der Cornea hierfür Berücksichtigung [185]. Für weniger ausgeprägte keratokonische Fälle (Dicke über 400 Mikrometer liegend mit transparenter Cornea, d.h. Stadium I, II, III nach Amsler-Krumeich) basiert das Behandlungskonzept auf den folgenden vier Faktoren: Alter, Stabilität der Erkrankung, Toleranz gegenüber Brille oder Kontaktlinsen und Ausmaß der cornealen Unregelmäßigkeit. Wenn die Sehfunktion mit Brille oder Kontaktlinsen als ausreichend zu betrachten ist, wird keine chirurgische Intervention durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch dahingehend angewiesen werden, Augenreiben zu vermeiden und topische Antihistaminika sollten zum Einsatz kommen. Es empfiehlt sich, Patienten regelmäßig einer gründlichen ophthalmologischen Evaluation zu unterziehen (einschließlich cornealer Topographie). Hierfür ist ein Zeitraum von jeweils sechs Monaten veranschlagt, insbesondere bei jungen Patienten, bei denen die Erkrankung durch ein rascheres Fortschreiten charakterisiert ist [14]. Falls jedoch Unverträglichkeiten gegenüber Kontaktlinsen oder Brille vorliegen, beispielsweise aufgrund von einem irregulärem Astigmatismus, einer Anisometropie oder ausgeprägten Refraktionsfehlern etc., wird als optimale Behandlung derzeit eine Kombination von Crosslinking mit transepithelialer phototherapeutischer Keratektomie (t-PTK) und/ oder topographiegeführter photorefraktiver Keratektomie empfohlen, um die corneale Oberfläche zu glätten, ohne den Krankheitszustand zu destabilisieren [39, 145]. Als Alternative hierzu können corneale Irregularitäten chirurgisch entfernt werden, indem ein intrastromaler cornealer Ring eingeführt wird. Dies ist vor allem für Patienten mit irregulärem Astigmatismus und cornealer Verdickung (die nicht suffizient ablatiert werden kann) empfehlenswert. Dem gegenüber stehen ältere Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, ohne refraktive Fehler und irregulären Astigmatismus, die phake intraokulare Linsen erhalten [126, 187].

Die phake intraokulare Linsenimplantation gilt als zufriedenstellend bei Augen mit stabilem mildem oder moderatem Keratokonus [188]. In Fällen, wo die Progression der Erkrankung sich aufgrund topographischer Darstellung zeigt und in denen eine corneale Ausdünnung vorhanden ist, wird ein Crosslinking vorgeschlagen, um die Krankheit zu stabilisieren. Bei Patienten mit ausgeprägten cornealen Irregularitäten und einer Unverträglichkeit gegenüber Kontaktlinsen oder Brille wird eine Kombination aus einem Crosslinking und zusätzlichen refraktiven Prozeduren möglich, diese ist

jedoch noch nicht vollständig etabliert und bisher nicht in den Standard der stadiengerechten Keratokonustherapie aufgenommen. Die Durchführung dient zum einen der Optimierung der cornealen Stabilität und zum anderen der Verbesserung des funktionalen Sehens. Das Crosslinking kann mit t-PTK und/ oder PRK kombiniert werden, wobei die corneale Irregularität sich mittels Laserablationstechniken optimieren lässt. Die Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass nach der Ablation und vor dem Crosslinking die corneale Dicke stabil über 400 Mikrometer bleibt [39, 145]. Der Goldstandard bei einer Progression der Erkrankung bleibt das Crosslinking. Bei einer Narbenbildung kann nach einem Crosslinking die oben beschriebene DALK durchgeführt werden. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass ein Rezidiv des Keratokonus auf einer Keratoplastik erfolgen kann. Als Alternative hierfür kann bei Patienten, die die Sicherheitskriterien nicht erfüllen im Hinblick auf die corneale Dicke, die Implantation intrastromaler cornealer Ringsegmente angewandt werden, um die refraktiven Fehler zu reduzieren, die durch ein Crosslinking entstehen können [151]. Bei Fällen mit ausgeprägten Refraktionsfehlern (Myopie und irregulärer Astigmatismus) kann das Crosslinking durch Einsetzen von phaken intraokularen Linsen gefolgt sein, wobei hier ein Intervall von sechs bis 12 Monaten vorliegen sollte. Als Voraussetzung sollte ein stabiler Befund bestehen. Außerdem ist zu beachten, dass eine geringe Drehung einer torischen intraokularen Linse bereits einen deutlichen Refraktionsfehler bewirken kann, welcher nicht mehr durch Kontaktlinsen korrigiert werden kann. Torische Linsen sind in diesem Zusammenhang nicht zu empfehlen [142, 143].

### **2.13 Zukunftsaussichten**

Im therapeutischen Management des Keratokonus haben technologischen Fortschritte einen neuen Trend hin zu nicht-invasiven Prozeduren hervorgerufen. Das ultimative Ziel wären nahtlose Interventionen und weniger intra- und postoperative Komplikationen, die eine corneale Glättung und visuelle Rehabilitation erlauben. Ein vielversprechender Ansatz hierfür besteht in der einer gepulsten Behandlung während eines beschleunigten Crosslinkings. Diese erlaubt, dass Sauerstoff während Bestrahlungspausen ins Stroma einströmen kann. Vorläufige Resultate von Peyman et al. und Mazzotta et al. wecken Hoffnungen [189, 190]

### **2.13.1 Epi-on Crosslinking**

Es bestehen zudem Bestrebungen hin zu einem effektiven Crosslinking unter Beibehaltung des Epithels. Hierfür wird Riboflavin mit Zusätzen von Komponenten, die die Cornea verstärken sollen, wie Benzalkoniumchlorid, Tetracain etc. angewandt [191, 192]. Alternative Wege wurden ebenfalls vorgeschlagen [13]. Hierbei gelten Iontophorese-assistierte-Crosslinking-Techniken als nicht-invasiver Ansatz, bei dem ein Verfahren der Elektrotherapie niedriger Intensität das Eindringen von Riboflavin ins Stroma erleichtert und hierdurch Diffusionsvorgänge vereinfacht [193]. Allerdings zeigte sich die Demarkationslinie nach Iontophorese als schwächer und weniger tief ausgeprägt als nach traditionellen, epithelienentfernenden Techniken [194].

### **2.13.2 Crosslinking und UV-A-Energie-Emission, topographisch gesteuert**

Hierbei handelt es sich um die Idee, dass die Crosslinking-Formierung in der Cornea besser kontrolliert werden kann durch UV-A-eliminierende Muster, die darauf abzielen, die schwächsten Regionen der Hornhaut zu behandeln, anstatt die der zentralen Hornhaut, wie bislang üblich. Hierzu bestehen Forschungsergebnisse von Mazzotta et al., bei denen 24 Augen nach UV-A-Emission kombiniert mit einem Crosslinking unter topographischer Kontrolle untersucht wurden und die hier im Ein-Jahres-Verlauf günstige Resultate zeigen konnten [189].

### **2.13.3 Transplantation der Bowman-Membran**

Die ersten Ansätze zur Transplantation der Bowman-Membran wurden durchgeführt, um persistierende Schleier („haze“) nach Ablation mit dem Excimer-Laser zu therapieren [195]. Daraus entwickelte sich die Idee, den Progress des Keratokonus durch Bowman-Membran-Transplantationen einzugrenzen [196].

Die Rationale hinter dieser Vorgehensweise liegt darin, dass die Fragmentation der Bowman-Membran als pathognomonisch bei fortgeschrittenem Keratokonus gilt. Darüber hinaus kann ein stabilisierender Effekt im Hinblick auf die Ektasie durch Inzision der Bowman-Membran und durch die Wundheilungsreaktion zwischen dem

Stroma des Empfängers und des Transplantats entstehen. Van Dijk et al. 2015 führten diese Technik bei 21 Augen von 19 Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus durch. Sie beschrieben eine Abnahme der keratometrischen Indizes einen Monat nach dem chirurgischen Eingriff und eine Verbesserung der anderen Scores, ohne Veränderungen der Dichte der endothelialen Zellen hervorzurufen. Im Follow Up stabilisierte sich Erkrankung bei 90 % der untersuchten 22 Augen mit fortgeschrittenem Keratokonus durch Bowman-Membran-Transplantation. Die Autoren folgern daraus, dass die Prozedur als sicher und effizient zur Stabilisierung von Keratokonus angesehen werden kann und daher ausgeführt werden sollte, um gegebenenfalls perforierende oder tiefe anteriore lamelläre Keratoplastiken hinauszuzögern bzw. zu vermeiden [197]. All diese Verfahren sind aktuell in der Erprobung, da bisher Langzeitergebnisse noch ausstehen.

## **2.14 Keratokonus-Management**

Zusammenfassend hat sich das Management des Keratokonus signifikant im Verlauf der letzten Jahre verbessert. So ist es möglich geworden, im Hinblick auf die Cornea eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten durchzuführen, die den Krankheitsfortschritt bremsen können und die Oberfläche der Cornea auf sichere und effiziente Weise modifizieren. Hierdurch sind optimale visuelle Resultate bei Keratokonuspatienten greifbar geworden. Weitere Entwicklungen müssen folgen, um die Sicherheit und Effizienz dieser Therapien zu verbessern und zu evaluieren. Dies insbesondere, da die bisherigen Arbeiten meist an kleinen Studiengruppen durchgeführt wurden und Langzeitdaten noch fehlen [13].

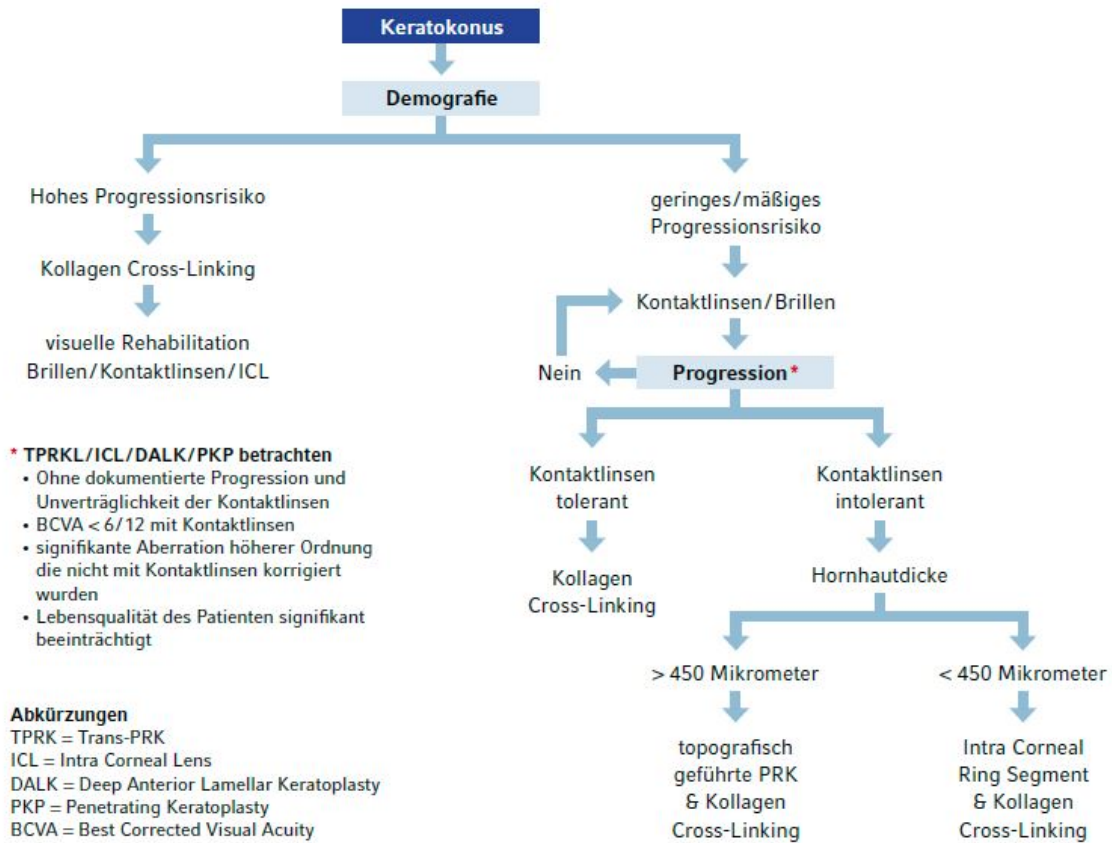


Abb. 7: Managementleitfaden für Keratokonus nach Current review and a simplified „five-point management algorithm“ for keratoconus von Shetty et al.

## Abbildung 15: Algorithmus Management Keratokonus [198]

## 2.15 Zusammenfassung / Fazit

Keratokonius kann heute bereits im frühen Stadium diagnostiziert werden und so gut wie kaum andere Erkrankungen der Cornea einer guten, stadiengemäßen therapeutischen Behandlung zugeführt werden. Das ABCD-Grading-System nach Belin kann als einfache Klassifikation zur genauen Eingrenzung des Schweregrades und zur Dokumentation des Krankheitsverlaufes angewandt werden. Mittel der Wahl sind nach wie vor sauerstoffdurchlässige, formstabile Kontaktlinsen zur Korrektur der Refraktion. Crosslinking nimmt einen sehr wichtigen Stellenwert bei der Stabilisierung des Keratokonius mit nachgewiesenem Progress und noch akzeptablem Visus ein. Der Femtosekunden-Laser unterstützt die ITRS-Implantation und stellt eine Nischenbehandlung bei mäßiggradigem Keratokonius, einer klaren zentralen Cornea und Intoleranz gegenüber Kontaktlinsen dar. Eine Keratoplastik ist bei akutem Keratokonius nicht als Erstmaßnahme empfohlen. Hier empfehlen sich tief-stromale Nähte zur Kompression mit Einbringung von Luft (Lufttamponade). Die DALK stellt im weiteren Verlauf eine Option dar, wenn das Endothel intakt ist, damit Visusergebnisse von 0,8 – 1,0 möglich sind. Die zentral runde 8,0 bzw. 8,5 mm perforierende Keratoplastik mit fortlaufender doppelter Kreuzstichnaht nach Hoffmann, stellt derzeit immer noch die Therapie der ersten Wahl bei fortgeschrittenem Keratokonius, insbesondere nach akuten Verläufen, dar. Als Ultima ratio kann bei bilateralem Keratokonius mit maximal peripherer cornealer Ausdünnung und Intoleranz gegenüber skleralen Linsen eine 12 mm Corneaplastik die bestmögliche visuelle Rehabilitation darstellen [10].

### **3 Material und Methoden**

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die Probandenauswahl und der Ablauf der Studie, sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe beschrieben. Außerdem werden die Untersuchungsmethoden und die standardisierten Fragebögen aufgezeigt. Danach soll noch einmal auf die statistische Auswertung eingegangen werden.

Die statistische Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik) der Universitätsmedizin Mainz durch Herrn Dr. Daniel Wollschläger.

#### **3.1 Probandenauswahl**

Die Probanden werden innerhalb der Keratokonussprechstunde in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz ausgewählt.

Es werden Probanden beider Geschlechter, sowie jeder ethnischer Herkunft eingeschlossen. Das Mindestalter der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, beträgt 18 Jahre. Es werden keine Probanden aufgenommen bei fehlender Einwilligungsfähigkeit und bei Zweifel an der Einsichtsfähigkeit des Patienten. Es ist notwendig für den Einschluss in die Studie, dass die Patienten einen Keratokonus haben, der entweder beobachtet oder behandelt wird. Es werden Patienten mit Keratokonus Grad 1 – 4 eingeschlossen.

Die infrage kommenden Probanden werden auf Ausschlusskriterien überprüft. Diese Kriterien sind folgende:

- Sicca-Syndrom aufgrund der Zerstörung der konjunktivalen Becherzellen oder Vernarbung in der Anamnese
- Alle relevanten Anomalien am Auge außer Sicca-Syndrom und Glaukom, die sich am Auge auswirken, einschließlich Trauma, Keratitis nach Strahleneinwirkung, Stevens-Johnsons-Syndrom, Hornhautulkus etc. in der Anamnese

- anomale Lidanatomie, Anomalien des nasolakrimalen Abflusssystemes oder Blinzelfunktion in einem der Augen
- aktive Herpes-Keratitis oder Augenherpes in der Anamnese
- Trauma oder Infektion (z.B. Uveitis, Skleritis, periphere ulzerative Keratitis)
- Patienten mit schwerer Blepharitis und / oder Meibom-Drüsen-Dysfunktion
- Patienten mit aktiver Rosazea und / oder progressivem Pterygium
- Augenallergie (einschließlich saisonaler Konjunktivitis) oder chronische Konjunktivitis außer Sicca-Syndrom in der Anamnese
- alle vorhergehenden refraktiven Eingriffe (d. h. LASIK, LASEK, PRK usw.), sowie vorhergehende UV-Vernetzungstherapie
- Laseranwendungen und operative Eingriffe am Auge in den letzten 90 Tagen vor Studienbeginn
- topische Anwendung von Augentropfen außer Tränenersatzmitteln

Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung über die Studieninhalte und darauffolgendem schriftlichem Einverständnis der Probanden wird eine Eingangsuntersuchung durchgeführt, um diese Kriterien zu überprüfen und die Eignung für die Studie festzustellen. Bei erfolgreicher Prüfung werden die Probanden in die Studie aufgenommen, es erfolgt keine Vorbehandlung oder Therapieänderung.

### **3.2 Ablauf der Studienuntersuchung**

Der Ablauf der Studie soll in diesem Abschnitt dargestellt werden. Hierzu wird zuerst der Ablauf bei Probanden mit stabiler Keratokonuserkrankung, die beobachtet wird und daher keiner Therapie bedürfen, dargestellt. Folgend wird der Studienablauf für die Patienten mit progressivem Keratokonus, die eine UV-Vernetzungsbehandlung zur Stabilisierung des Befundes benötigen, aufgezeigt.

### 3.2.1 Ablauf der Studie für die Kontrollgruppe

Die Prüfung der Tauglichkeit für die Studie erfolgt wie oben beschrieben innerhalb der Keratokonussprechstunde der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz. Ist der Einschluss des Patienten in die Studie möglich und gibt dieser sein schriftliches Einverständnis, wird die Eingangsuntersuchung durchgeführt.

Diese besteht aus:

- einer Allgemeinanamnese
- einer Augenanamnese mit Erhebung okulärer Begleitmedikation
- der erneuten Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- demographische Informationen
- dem Fragebogen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- einer Spaltlampenuntersuchung, die zur klinischen Routine gehört
- der Visusprüfung ohne Korrektur und mit bestmöglicher Korrektur
- der Hornhauttopografie (Pentacam®)
- der Pachymetrie (Pentacam®)
- der Non-Kontakt-Endothelzellzahlbestimmung (Endothelmikroskop Specular microscope SP-3000 der Firma Topcon Corporation, Tokyo, Japan)
- und abschließend der Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Alle Teile der Eingangsuntersuchung gehören zur klinischen Routine, außer der Erhebung der Fragebögen und die Untersuchung der Blendempfindlichkeit mittels Nyktometer, Oculus Mesotest® II.

Ist die Untersuchung durchgeführt, wird mit dem Probanden ein Termin in sechs Monaten zur erneuten Kontrolle des Keratokonus vereinbart. Dieser Termin ist ebenfalls klinische Routine, sodass der Proband nicht ausschließlich für die Studie in die Augenklinik kommen muss. Nach 180 – 240 Tagen wird die oben genannte Untersuchung wiederholt und auf diesem Wege wird der Verlauf der Lebensqualität im Follow-Up erhoben.

Die zweite Untersuchung besteht aus:

- jetzige Anamnese
- Augenanamnese mit okulärer Begleitmedikation

- Fragebogen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- Spaltlampenuntersuchung
- Visusprüfung ohne Korrektur und mit bestmöglicher Korrektur
- Hornhauttopografie (Pentacam®)
- Pachymetrie (Pentacam®)
- Non-Kontakt-Endothelzellzahlbestimmung
- Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Mit dem Abschluss dieser klinischen Untersuchung ist die Studie für die Probanden der Kontrollgruppe abgeschlossen und die Daten können ausgewertet werden.

### **3.2.2 Ablauf der Studie für die Interventionsgruppe**

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe weist die Interventionsgruppe mehr Messzeitpunkte nach der Operation auf. Dennoch wird auch hier zu Beginn eine Eingangsuntersuchung zur Teilnahmeeignung an der Studie durchgeführt. Dies ist dieselbe Untersuchung wie in der Kontrollgruppe und beinhaltet (1 – 90 Tage präoperativ):

- eine Allgemeinanamnese
- eine Augenanamnese mit Erfragung okulärer Begleitmedikation
- die erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- demographische Informationen
- die Fragebögen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- eine Spaltlampenuntersuchung, die zur klinischen Routine gehört
- die Visusprüfung ohne Korrektur und mit bestmöglicher Korrektur
- die Hornhauttopografie (Pentacam®)
- die Pachymetrie (Pentacam®)
- die Non-Kontakt-Endothelzellzahlbestimmung (Endothelmikroskop Specular microscope SP-3000 der Firma Topcon Corporation, Tokyo, Japan)

- und abschließen die Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Diese Untersuchung stellt die Ausgangssituation der Patienten dar und kann mit dem Outcome nach UV-Vernetzungsbehandlung gut mit den postoperativen Untersuchungen verglichen werden.

Als nächstes folgt die Operation, die Crosslinking-Behandlung, mit 0,1 % Riboflavin des progredienten Auges zur Stabilisierung des Keratokonus.

In den folgenden Tagen wird der Patient täglich gesehen, um eine Infektion der Kornea auszuschließen, dies wird prophylaktisch mit antibiotischen Augentropfen und einer täglichen Jodspülung behandelt. Das Infektionsrisiko ist hier vorhanden, da die Hornhaut aufgrund der UV-Bestrahlung in der Operation, immunsupprimiert ist.

Eine Untersuchung bezüglich der Studie findet am 1. Tag post OP mit folgendem Inhalt statt:

- jetzige Anamnese
- Fragebögen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- Spaltlampenuntersuchung
- Visusprüfung ohne Korrektur und / oder mit bestmöglicher Korrektur
- Jodspülung, Verbandswechsel

Eine Woche nach OP stellt sich der Patient erneut vor, dies ist eine Abschlusskontrolle zur Wundheilung. Zu diesem Zeitpunkt werden erneut für die Studie Daten erhoben:

- jetzige Anamnese
- Fragebogen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- Spaltlampenuntersuchung
- Visusprüfung ohne Korrektur und / oder mit bestmöglicher Korrektur
- Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Bei dieser Kontrolle werden in der Regel die antibiotischen Augentropfen abgesetzt und der Patient beginnt Kortison topisch als Augentropfen zu verwenden, um den entstandenen Haze zu reduzieren. Am Ende der Kortisongabe ist eine Wiedervorstellung des Patienten geplant, um die Reduktion des Haze zu kontrollieren. Dieser Zeitpunkt ist in der Regel vier Wochen post OP, sodass das

Untersuchungsintervall auf 28 – 42 Tage post OP festgelegt wurde. Die Datenerhebung der Studie beinhaltet:

- Jetzige Anamnese
- Fragebögen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- Spaltlampenuntersuchung
- Visusprüfung ohne Korrektur und / oder mit bestmöglicher Korrektur
- Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Nach drei Monaten (75 – 110 Tage) wird ein Zwischenstand für die Studie erhoben. Da dies nur wegen der Studie erfolgt und die Lebensqualität erfragt werden soll, wird dieser Termin telefonisch oder per E-Mail vom Probanden wahrgenommen. Zu diesem Zeitpunkt wird die Anamnese und die Fragebögen (NEI-VFQ, EQ-5D und VisQoL) erhoben.

Nach sechs Monaten (180 – 240 Tage) wird der Patient abschließend zur UV-Vernetzungsbehandlung kontrolliert. Bei diesem Termin ist die Durchführung der Hornhauttopografie erneut vorgesehen, um den Effekt der Behandlung zu bestätigen. Die Untersuchung umfasst:

- jetzige Anamnese
- Augenanamnese mit okulärer Begleitmedikation
- Fragebögen zur Lebensqualität (NEI-VFQ, EQ-5D-5L und VisQoL)
- Spaltlampenuntersuchung
- Visusprüfung ohne Korrektur und mit bestmöglicher Korrektur
- Hornhauttopografie (Pentacam®)
- Pachymetrie (Pentacam®)
- Non-Kontakt-Endothelzellzahlbestimmung
- Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendempfindlichkeit

Nach dieser Untersuchung ist die Studie für den Probanden der Interventionsgruppe beendet. Der Patient wird weiter in regelmäßigen Abständen kontrolliert, um einen Stillstand der Keratokonuserkrankung zu belegen und gegebenenfalls eine Progression des anderen Auges zu entdecken und behandeln zu können

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Untersuchungen</b>
<i>U 1</i>	Erstuntersuchung	1-90 Tage prä OP	Anamnese Fragebögen Spaltlampe Visusprüfung Topografie Pachymetrie Endothelmessung Nyktometer
		Operation	
<i>U 2</i>		1 Tag post OP	Anamnese Fragebögen Spaltlampe Visusprüfung Verbandswechsel
<i>U 3</i>		1 Woche post OP	Anamnese Fragebögen Spaltlampe Visusprüfung Nyktometer
<i>U 4</i>		28-42 Tage post OP	Anamnese Fragebögen Spaltlampe Visusprüfung Nyktometer
<i>U 5</i>		75-110 Tage post OP	Anamnese Fragebögen
<i>U 6</i>	180-240 Tage nach der Erstuntersuchung	180-240 Tage post OP	Anamnese Fragebögen Spaltlampe Visusprüfung Topografie Pachymetrie Endothelmessung Nyktometer

**Tabelle Studienablauf beider Gruppen als Übersicht**

### **3.3 Fragebögen zur Lebensqualität**

Folgend werden die standardisierten Fragebögen, die zur Erhebung der Lebensqualität genutzt wurden, erläutert. Die Fragebögen NEI-VFQ, EQ-5D-5L, sowie die VisQoL werden in deutscher Sprache benutzt.

#### **3.3.1 NEI-VFQ: National Eye Institute Visual Function Questionnaire**

Die Testgrundlage wurde in der amerikanischen Originalversion mittels Fokusgruppen entwickelt. Dabei wurden jeweils 8 – 10 Patienten mit gleichen Erkrankungen des Auges gebeten, die Konsequenzen der Erkrankung zu beschreiben. Daraufhin wurden die Ergebnisse aller 26 Fokusgruppen, mit insgesamt sechs Erkrankungsgruppen, genutzt, um alltagsrelevante Items zu formulieren und in den Fragebogen einzubringen.

Ziel der Untersuchung ist die konkrete Erfassung alltagsrelevanter Einschränkungen des Sehvermögens für die betroffenen Patienten.

Die deutsche Übertragung wurden mittels Vor- und Rückübersetzung erstellt. Wir entnahmen die deutsche Übersetzung, welche bereits in verschiedenen Studien von Mangione et al. erprobt worden waren [67]. Sowohl die 39 Items als auch die analoge Einteilung in zwölf Skalen wurde beibehalten. Allerdings variieren die Antwortkategorien teilweise je nach Skala.

Die Items des Fragebogens werden wie folgt gegliedert:

- 1) Allgemeiner Gesundheitszustand (2 Items; 1 = ausgezeichnet bis 5 = schlecht)
- 2) Allgemeine Sehkraft (2 Items; 1 = ausgezeichnet bis 6 = vollständig blind)
- 3) Augenschmerzen (2 Items)
- 4) Nahsicht (6 Items; 1 = keine Schwierigkeiten bis 6 = aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse)
- 5) Fernsicht (6 Items)
- 6) Soziale Funktionsfähigkeit (3 Items)

- 7) Psychisches Befinden (5 Items)
- 8) Ausübung sozialer Rollen (4 Items)
- 9) Abhängigkeit von anderen (4 Items)
- 10) Probleme mit dem Autofahren (3 Items)
- 11) Farbsehen (1 Item)
- 12) Peripheres Sehen (1 Item)

Die Testdurchführung beruht auf der standardisierten Instruktion auf dem Fragebogen, sodass die Durchführungsobjektivität gewährleistet ist. Die Items sind transparent formuliert und weisen direkten Bezug zu Alltagsaktivitäten der Patienten auf. Die Beantwortung der Fragen dauert etwa 10 – 15 Minuten, daher kann die Testdauer als zumutbar kategorisiert werden. Da diesem Test eine Selbstbeurteilung zugrunde liegt, ist eine nicht wahrheitsgemäße bzw. verfälschte Aussage der Daten möglich. Die Störanfälligkeit kann durch optimale Testbedingungen reduziert werden.

Die Testverwertung beinhaltet die Punkte Objektivität, Reliabilität, Validität, Normierung, Bandbreite, Informationsausschöpfung, sowie Änderungsintensität. Die Durchführungsobjektivität ist durch standardisierte Instruktionen gegeben. Die Auswertung erfolgt durch Bildung von Skalenwerten von 0 bis 100, wobei die 100 keine Einschränkungen und ein normales Sehvermögen darstellt. Zur Interpretationsobjektivität können Werte zum Vergleich aus der Literatur unterschiedlicher Stichproben herangezogen werden. Die Reliabilität des Tests liegt zwischen  $\alpha = 0,58$  (Skala 3) und  $\alpha = 0,92$  (Skala 9). Die Normierung ist nicht möglich, da keine Normwerte des deskriptiven Fragebogens existieren. Das Verfahren ist geeignet dazu, die alltagsrelevanten Seheinschränkungen von verschiedensten Patienten mit unterschiedlichsten Erkrankungen des Auges zu erfassen. Alle Items, bis auf drei, werden zur Bildung der oben genannten 12 Skalen herangezogen. Die Änderungssensitivität konnte bei einer Wiederholungsdurchführung drei Monate nach einem operativen Eingriff bestätigt werden, welches die Benutzung in dieser Studie bestätigt.

Die Evaluation des Fragebogens wird durch Ökonomie und Fairness beschrieben. Der NEI-VFQ erfasst mit 39 Items ökonomisch zentrale alltagsrelevante Bereiche von Einschränkungen des Sehvermögens.

Wir entschieden uns im Verlauf der Studie für eine Aufteilung des Fragebogens, anstatt die Gesamtsumme zu bewerten. Hierfür kalkulierten wir die Langzeit Skala der

Sehfunktion (folgend Lfvfs) und die Langzeit Skala für Sozioemotionalität (Lfses) auf der Basis von Pesudovs et al. [199]. Diese Auswertung ist die Rasch-Analyse. Beim Rasch-Modell wird davon ausgegangen, dass die Fähigkeit einer Person und die Schwierigkeit des Items auf einer zugrunde liegenden Skala gemessen werden. Somit sollte die Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses berechnet werden können. Durch die Umwandlung der Daten in Skalen besteht die Möglichkeit die einzelnen Ergebnisse genau zu vergleichen und eine bessere Auswertung für die Studie zu erzielen [200]. Der NEI-VFQ wurde in der Studie von Marella et al. auf seine psychometrische Validität untersucht. Hier zeigte sich, dass diese Validität im Zwei-Faktoren-Modell, die Aufteilung in Lfvfs und Lfses, im Vergleich zur Betrachtung aller 12 Subskalen deutlich verbessert ist [201]. Die Erstellung der Langzeit Skalen führte zu einer Neugestaltung des NEI-VFQ 25, um die empirische Auswertung besser verständlich darstellen zu können. In den Long-Form-Visual-Functioning-Scale (Lfvfs) wurden zunächst vierzehn Elemente des NEI-VFQ 25 übernommen. In der weiteren Überarbeitung wurden weitere sechs Items entfernt, sodass acht Items zur Auswertung verblieben. Daraufhin war die empirische Auswertung des Lfvfs im Vergleich zur Einzelauswertung passend. Äquivalent wurde im Bereich des Long-Form-Socio-Emotional-Scale (Lfses) verfahren. Hier wurden zunächst elf Items integriert, eine Prüfung ergab den Ausschluss eines Item, um die Auswertung passend zur Einzelauswertung zu halten [199]. Wir entschieden uns schlussendlich zu dieser Aufteilung, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu erreichen. So konnte festgelegt werden, dass ein höherer Score ein schlechteres Ergebnis barg. Die Evaluation erfolgte wie in der Studie von Nickels et al. [202].

Insgesamt ist der Test für die vorliegende prospektive beobachtende monozentrische Studie geeignet und kann die alltäglichen Schwierigkeiten der Probanden angemessen abbilden.



### 3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt mittels SPSS 23. Zur korrekten Bedienung des Programms wurde vom Auswerter ein Kurs besucht. Dieser Kurs, der vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde, umfasste die Bedienung, die Dateneingabe und die graphische Ausgabe des Programms.

Die Auswertung wurde vom statistischen Berater PD Dr. Daniel Wollschläger unterstützt und weitestgehend mitdurchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurden statistische Überlegungen angestellt. Die Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den Studiengruppen bzw. innerhalb der Kontrollgruppe erfolgt unter Anwendung verschiedener statistischer Methoden, wie Durchführung des gepaarten t-Tests.

Es handelt sich dabei um eine explorative vergleichende Studie. Die statistische Analyse soll alle gewonnenen Daten von allen Versuchspersonen und allen Zeitpunkten berücksichtigen. Da es sich um eine explorative vergleichende Studie handelt, ist die gewählte Gruppengröße nicht basiert auf einer formalen Power-Analyse, da der zu erwartende Effekt für jeder Gruppe und die zugehörige Standardabweichung bei einer solchen explorativen Studie nicht a priori sinnvoll geschätzt werden kann. Deshalb wird eine Gruppengröße von 30 Teilnehmern pro Gruppe vorgeschlagen.

Die Patientendaten werden in pseudonymisierter Form verwendet.

Wir nutzten die deskriptive Statistik Mediane, Mittelwerte, Quartile, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte von kontinuierlichen Variablen aufzuzeigen. Zu den kontinuierlichen Variablen gehören die in der Studie zu allen Zeitpunkten gemessenen Werte, hierzu zählen die Keratokonus-Indices, die Hornhautdicke, der bestkorrigierte Visus, sowie die Bewertung der Lebensqualität.

Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten in Interventions- und Kontrollgruppe führten wir mit Hilfe von t-Tests durch. Diese wurden in Bezug auf unabhängigen Gruppen durchgeführt.

Wenn wir die Mittelwertunterschiede innerhalb einer Gruppe, jedoch zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten verglichen, erfolgte dies mittels t-Tests für abhängige Variablen.

Zeigten sich die p-Werte kleiner als 0,05 werteten wir dies als statistisch signifikant.

Die p-Werte der Mehrfachtests wurden nicht angepasst, da es sich um eine prospektive explorative vergleichende Studie handelte.

Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Referenznummer: 837.481.16; Genehmigung: 08. Februar 2017).

## **4 Ergebnisse**

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die Ergebnisse der monozentrischen prospektiven Studie dargelegt, sowie eine Probandenvorstellung durchgeführt.

### **4.1 Probandenvorstellung**

Die Interventionsgruppe bestand aus 31 Patienten, welche ein Crosslinking aufgrund einer progredienten Keratokonuserkrankung erhielten.

Es wurden 31 Augen von diesen Patienten in die Studie nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden bereits im Teil Methoden erwähnt.

29 der 31 Probanden waren unter 40 Jahre alt, lediglich zwei Probanden waren älter als 40.

Außerdem waren 24 der 31 Probanden männlich, 7 von 31 Probandinnen waren weiblich.

Die Kontrollgruppe bestand aus 37 Patienten, es wurden aus diesen Patienten 37 Augen in die Studie inkludiert. Die Auswahl der Patienten erfolgte in der Keratokonusprechstunde der Universitätsmedizin Mainz. Die Patienten, welche zur Teilnahme zustimmten, wurden anschließend bei stabilisiertem Keratokonus in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Zeigte sich ein fortschreitender Keratokonus und die Notwendigkeit einer UV-Vernetzungsbehandlung, wurden die Patienten anschließend in die Interventionsgruppe aufgenommen. Da sich wie zuvor beschrieben, der Keratokonus ab dem 40. Lebensjahr zumeist spontan stabilisiert, achteten wir darauf, in die Kontrollgruppe ebenfalls Patienten ähnlichen Alters einzuschließen. Somit konnten wir erreichen, dass 85% der Probanden das 40. Lebensjahr noch nicht beendet hatten.

In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass 30 Probanden unter 40 Jahre alt waren, 7 Probanden das 40. Lebensjahr bereits beendet hatten.

31 der 37 inkludierten Probanden in der Kontrollgruppe waren männlichen Geschlechts, 6 Probandinnen waren weiblich,

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Fragebögen zur Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von den Probanden ausgefüllt und anschließend in die Auswertung inkludiert.

Gruppe	Geschlecht	KK 1/1-2	KK 2/2-3	KK 3/3-4	KK 4
Intervention (n = 31)	(w) n = 7	1	5	1	0
	m (n = 24)	0	8	14	2
Kontrolle (n = 37)	w (n = 6)	2	2	2	0
	m (n = 31)	5	15	10	1

**Tabelle 1: Gemeinsame Häufigkeiten zwischen Geschlecht und Keratokonusstadium nach Amsler (KK)**

## 4.2 EQ-VAS

Die EQ-VAS ist eine numerische Analogskala, welche den allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 – 100 bewertet. 0 Punkte entsprechen dem schlechtmöglichsten, hingegen 100 Punkte dem bestmöglichen subjektiven Gesundheitszustand [82]. Um den EQ-VAS der Organisation EuroQoL zu benutzen, führten wir eine entsprechende Anmeldung bei der EuroQoL durch und erlangten die Erlaubnis.

In der Kontrollgruppe betrug die Baseline der visuellen Analogskala zur Lebensqualität des allgemeinen Gesundheitszustandes zum Termin der Erstuntersuchung  $81,7 \pm 10,8$ , mit einem  $p = 0,3$ . Der EQ-VAS-Score blieb in dieser Gruppe zum Kontrolltermin nach 6 Monaten ohne statistisch signifikanten Unterschied stabil. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 79,7 mit einer Standardabweichung von 10,6,  $p = 0,7$ . (Tabelle 3). Somit zeigte sich keine Änderung der subjektiven Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Die Interventionsgruppe zeigte zum Beginn der Studie in der Erstuntersuchung einen vergleichbaren Mittelwert. Dieser betrug  $78,5 \pm 15,2$ , mit einem  $p = 0,3$ . Hier jedoch zeigte sich am ersten Tag nach dem erfolgten Crosslinking zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ein deutlicher Abfall des EQ-VAS-Score auf 56,4. Bei einem  $p \leq 0,0001$  war dies deutlich statistisch signifikant. Nach wenigen Tagen stieg die Lebensqualität der Befragten im Mittel wieder auf den Ausgangswert an (80,5). In den weiteren Verlaufskontrollen blieb die Messung der allgemeinen Lebensqualität ohne weiteren signifikanten Unterschied. (Tabelle 3). Jedoch zeigt sich im Verlauf von der ersten Untersuchung bis zur Nachkontrolle nach 6 Monaten ein Anstieg in der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes, dieser ist mit  $p = 0,01$  statistisch signifikant. (Tabelle 4). Ein Anstieg der Sehschärfe konnte jedoch in keiner Gruppe nachgewiesen werden. (Tabelle 5).

In Tabelle 2 wird jeweils die Erstuntersuchung, das heißt in der Interventionsgruppe präoperativ, sowie die Nachuntersuchung nach 6 Monaten bezüglich der EQ-VAS dargestellt. Hier wurden nochmals verschiedene Untergruppen beleuchtet. Zu diesen zählt die Aufteilung nach Geschlecht, Augenseite, Alter, dem bestkorrigierten Visus, der Hornhautdicke, des Keratokonusstadiums, sowie der maximalen Krümmung der

Hornhautvorderfläche. Zusätzlich sind die Signifikanzen angegeben. Hier zeigt sich, dass kein Wert sich als statistisch signifikant unterschiedlich erwiesen hat. Dies bestätigt das Ergebnis aus Tabelle 2 und 3, dass lediglich der Abfall der EQ-VAS direkt postoperativ statistisch signifikant war. Die Mittelwerte der EQ-VAS in der Kontrollgruppe liegen zwischen 77,14 und 85,00. In der Interventionsgruppe wurden Werte aufgenommen zwischen 68,33 und 87,00. In Betrachtung der Untergruppe der Pachymetrie zeigt sich eine deutliche Ungleichverteilung der Patientenzahlen, sodass es zu auffälligen Unterschieden der Mittelwerte kommen kann. Bei geringen Patientenzahlen, wie beispielsweise in der Untergruppe der Pachymetrie  $< 400 \mu\text{m}$  wird der Mittelwert ähnlich den Werten der geringen Patientenzahlen haben, eine Gaußsche Normalverteilung ist unwahrscheinlich.

Zu jeder Untergruppe (Geschlecht, Auge, Alter etc.) berechneten wir ein Signifikanzniveau, welches in jedem Berechnung  $p > 0,05$  war. Dies bestätigt, dass die Werte der EQ-VAS innerhalb der Untergruppen keinen signifikanten Unterschied zeigten. Beispielsweise war der EQ-VAS der Kontrollgruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern nicht statistisch signifikant unterschiedlich, da  $p = 0,838$  berechnet wurde.

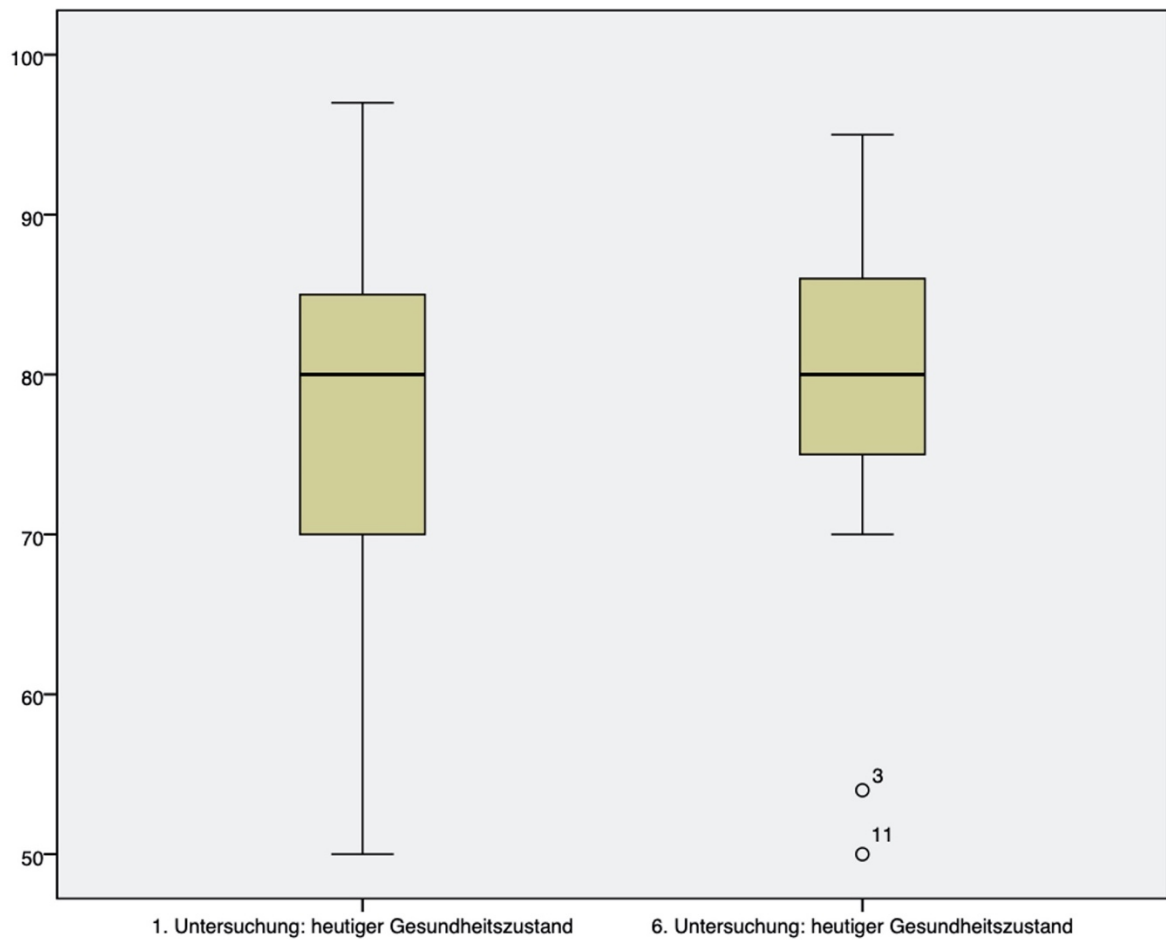
Die detaillierte Darstellung ist Tabelle 2 zu entnehmen.

<b>EQ-VAS Analyse zum Untersuchungszeitpunkt 1 (U1) von Keratokonspatienten ohne CXL</b>														
	Geschlecht		Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	männlich	weiblich	rechts	links	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	31	6	24	13	30	7	25	11	34	3	20	17	18	19
EQ-VAS (VAS 0-100)	81,84	80,83	82,21	80,69	82,73	77,14	82,32	79,00	81,38	85,00	82,10	81,18	81,78	81,58
Signifikanz	0,838		0,690		0,224		0,401		0,586		0,800		0,956	
<b>EQ-VAS Analyse zum Untersuchungszeitpunkt 6 (U6 - nach 6 Monaten) von Keratokonspatienten ohne CXL</b>														
	Geschlecht		Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	männlich	weiblich	rechts	links	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	22	5	18	9	24	3	19	8	25	2	14	13	15	12
EQ-VAS (VAS 0-100)	81,09	73,80	79,39	80,44	80,96	70,00	81,00	76,75	79,20	86,50	83,00	76,23	83,07	75,58
Signifikanz	0,171		0,813		0,093		0,353		0,361		0,099		0,068	
<b>EQ-VAS Analyse zum Untersuchungszeitpunkt 1 (U1 - präoperativ) von Keratokonspatienten mit CXL</b>														
	Geschlecht		Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	männlich	weiblich	rechts	links	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	24	7	18	13	29	2	11	20	25	6	7	24	6	25
EQ-VAS (VAS 0-100)	78,21	79,29	79,39	77,15	78,00	85,00	81,45	76,80	80,88	68,33	83,57	76,96	76,50	78,92
Signifikanz	0,872		0,694		0,538		0,425		0,069		0,320		0,733	
<b>EQ-VAS Analyse zum Untersuchungszeitpunkt 6 (U6 - 6 Monate postoperativ) von Keratokonspatienten mit CXL</b>														
	Geschlecht		Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	männlich	weiblich	rechts	links	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	17	7	15	9	22	2	13	11	21	3	8	16	6	18
EQ-VAS (VAS 0-100)	86,24	80,71	84,93	84,11	84,50	86,00	86,46	82,45	85,19	80,67	87,00	83,44	82,33	85,39
Signifikanz	0,194		0,840		0,833		0,304		0,444		0,389		0,499	

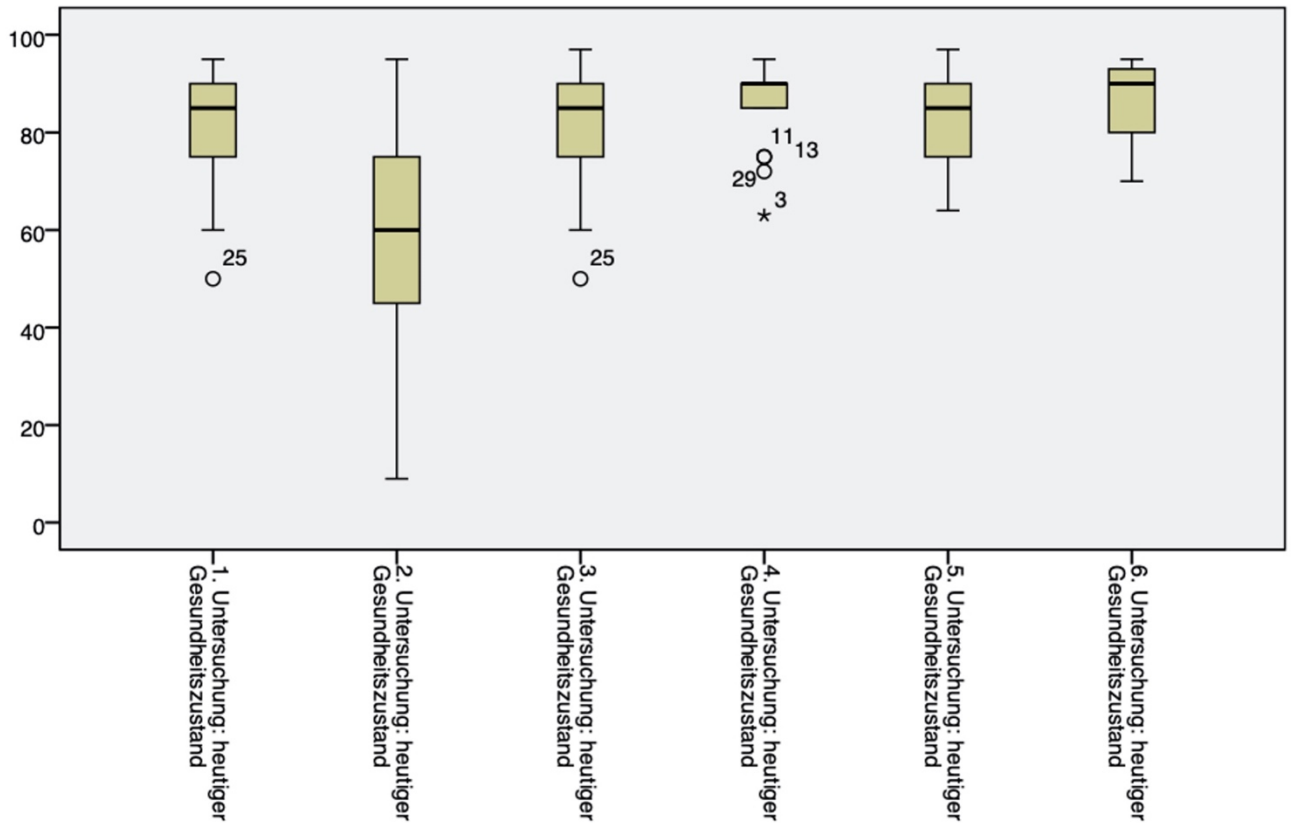
Tabelle 2: Analyse EQ-VAS (U1-U6) von Keratokonspatienten der Kontroll- und Interventionsgruppe mit Signifikanzen innerhalb der Untergruppen

	LFVFS				LFSES				EQVAS				EQ 5D 5L			
	m	w	p	alle	m	w	p	alle	m	w	p	alle	m	w	p	alle
Anzahl der Patienten	31	6		37	31	6		37	31	6		37	31	6		37
Kontrolle U1	75,1	76,1	0,9	75,2	89,8	100,0	0,000004	91,1	81,8	80,8	0,9	81,7	0,942	0,966	0,4	0,945
Kontrolle U6	77,9	72,4	0,5	76,8	88,0	94,3	0,2	89,1	81,1	73,8	0,3	79,7	0,931	0,922	0,6	0,929
Anzahl der Patienten	24	7		31	24	7		31	24	7		31	24	7		31
Intervention U1	68,7	64,3	0,6	67,7	86,0	96,2	0,05	87,6	78,2	79,3	0,9	78,5	0,915	0,870	0,6	0,904
Intervention U2	58,5	54,3		57,4	83,7	100,0		85,4	56,6	55,8		56,4	0,608	0,516		0,589
Intervention U3	68,3	72,3		69,3	81,7	99,0		84,3	80,9	79,3		80,5	0,913	0,929		0,916
Intervention U4	70,3	75,5		71,6	90,2	89,3		90,0	82,6	85,3		83,2	0,943	0,960		0,946
Intervention U5	71,6	79,2		73,5	85,5	82,3		84,9	84,6	78,0		83,0	0,937	0,956		0,942
Intervention U6	78,7	75,9	0,6	77,9	92,0	98,5	0,03	93,5	86,2	80,7	0,1	84,6	0,962	0,884	0,3	0,941

Tabelle 3: Vergleich Kontroll- und Interventionsgruppe in allen Tests in Abhängigkeit vom Geschlecht



**Abbildung 16: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte der Kontrollgruppe zur EQ-VAS zum Untersuchungszeitpunkt 1 (U1) und Untersuchungszeitpunkt 6 (U6 – nach 6 Monaten)**



**Abbildung17: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte der Interventionsgruppe zur EQ-VAS zum Untersuchungszeitpunkt 1 (U1 – präoperativ), Untersuchungszeitpunkt 2 (U2 – 1 Woche postoperativ), Untersuchungszeitpunkt 3 (U3 – 4 Wochen postoperativ), Untersuchungszeitpunkt 5 (U5 – 3 Monate postoperativ) und Untersuchungszeitpunkt 6 (U6 – 6 Monate postoperativ)**

Die Daten der Tabelle 3 werden in den verschiedenen Kapiteln erklärt. Die Ergebnisse LFVFS und LFSES sind im Abschnitt 4.3 für den NEI-VFQ zu finden, die entsprechende Erläuterung zur EQ VAS in Abschnitt 4.2 und diejenige für die EQ-5D-5L für im Kapitel 4.4.

p =		U1 vs U2	U1 vs U3	U1 vs U6
LFVFS	Kontrolle	n.a.	n.a.	0.1
	Intervention	0.008*	0.9	0.002*
LFSES	Kontrolle	n.a.	n.a.	0.4
	Intervention	0.5	0.3	0.01*
EQ-VAS	Kontrolle	n.a.	n.a.	0.7
	Intervention	0.00003*	0.4	0.01*
EQ5D5	Kontrolle	n.a.	n.a.	0.1
L	Intervention	0.000001*	0.6	0.01*

Gepaarter t-test, \*Unterschiede zwischen den Untergruppen sind signifikant ( $p < 0.05$ )

p =	Intervention vs. Kontrolle U1	Intervention vs. Kontrolle U6
LFVFS	0.1	0.8
LFSES	0.4	0.2
EQ-VAS	0.3	0.09
EQ5D5L	0.1	0.7

Welch two sample t-test

**Tabelle 4: Signifikanzangaben zu allen Tests mit dem gepaarten t-Test**

	Geschlecht	n	Mean	Med	Min	Max	SD
Kontrolle U1	m	31	0,60	0,63	0,20	1,00	0,23
	w	6	0,69	0,80	0,40	0,80	0,18
	alle	37	0,61	0,63	0,20	1,00	0,22
Kontrolle U6	m	31	0,59	0,50	0,16	1,00	0,23
	w	6	0,57	0,50	0,40	0,80	0,15
	alle	37	0,59	0,50	0,16	1,00	0,22
Intervention U1	m	24	0,39	0,40	0,05	1,00	0,23
	w	7	0,51	0,63	0,16	0,80	0,22
	alle	31	0,41	0,40	0,05	1,00	0,23
Intervention U2	m	24	0,21	0,16	0,05	0,63	0,16
	w	7	0,18	0,10	0,00	0,50	0,18
	alle	31	0,20	0,16	0,00	0,63	0,16
Intervention U3	m	24	0,33	0,32	0,10	0,80	0,19
	w	7	0,36	0,32	0,125	0,63	0,15
	alle	31	0,34	0,32	0,10	0,80	0,18
Intervention U4	m	24	0,41	0,40	0,10	0,80	0,22
	w	7	0,37	0,40	0,20	0,63	0,14
	alle	31	0,40	0,40	0,10	0,80	0,21
Intervention U5	m	*)	*)	*)	*)	*)	*)
	w	*)	*)	*)	*)	*)	*)
	alle	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U6	m	24	0,38	0,32	0,05	0,80	0,22
	w	7	0,68	0,80	0,32	0,80	0,18
	alle	31	0,47	0,50	0,05	0,80	0,25

\*) keine Daten zum Untersuchungszeitpunkt

**Tabelle 5: Analyse Kontroll- und Interventionsgruppe in Abhängigkeit zum bestkorrigierten Visus (BCVA)**

### 4.3 NEI-VFQ 25

Die Einschränkungen der Patienten in ihrem alltäglichen Leben werden mit Hilfe des NEI-VFQ 25 eingeschätzt.

Wie zuvor beschrieben können Untergruppen erstellt werden. Die Untergruppen beziehen sich wie in Tabelle 6 – 9 zu sehen auf Lebensbereiche, welche mit verschiedenen Fragen erörtert werden.

Diese sind wie folgt:

- allgemeiner Gesundheitszustand (Frage 1, A1)
- allgemeines Sehvermögen (Frage 2, A2)
- Augenschmerzen (Frage 4, 19)
- Aktivitäten in der Nähe (Frage 5, 6, 7, A3, A4, A5)
- Aktivitäten in der Ferne (Frage 8, 9, 14, A6, A7, A8)
- Sozialfunktion (Frage 11, 13, A9)
- Psychische Gesundheit (Frage 3, 21, 22, 25, A12)
- Schwierigkeiten in Rollenaufgaben (Frage 17, 18, A11a, A11b)
- Abhängigkeit (Frage 20, 23, 24, A13)
- Autofahren (Frage 15c, 16, A10)
- Farbsehen (Frage 12)
- Peripheres Sehen (Frage 10)

Hier zeigten sich insbesondere für das allgemeine Sehvermögen niedrige Werte. Aber auch die Untergruppe „Autofahren“ zeigt niedrigere Werte als der Rest (Tabelle 6).

In der Interventionsgruppe gaben die Probanden einen Basiswert des allgemeinen Sehvermögens von 58,9 bei den männlichen und 62,9 bei den weiblichen Teilnehmerinnen an. In der Kontrollgruppe waren ähnliche Werte zu eruieren, für die männlichen Patienten ergab sich 62,3 und für die weiblichen Patientinnen 63,3.

Im weiteren Verlauf bewerteten die Patienten der Interventionsgruppe ihr allgemeines Sehvermögen gebessert.

Im Bereich des Autofahrens gaben die männlichen Patienten in der Erstuntersuchung einen Wert von 67,9 und die weiblichen Patientinnen einen Wert von 55,4 an. In der sechsmonatigen Kontrolle ergaben sich hier für die Männer 74,9 und für die Frauen

63,9, welches auf eine Besserung hinweist, es konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

In der Auswertung der Kontrollgruppe gab es hingegen keinen Unterschied. Der Basiswert des allgemeinen Sehvermögens betrug bei den männlichen Probanden 71,3 und bei den weiblichen 62,9. Im Follow Up lagen diese bei 68,0 bzw. 63,0.

In Untergruppe Autofahren in der Kontrollgruppe verhielt es sich ähnlich. Der Basiswert bei den männlichen Patienten betrug 78,4, bei den weiblichen 67,4. Nach 6 Monaten stellten sich Werte von 77,9 und 57,9 dar.

In Tabelle 6 – 9 werden die 12 Subskalen des NEI-VFQ 25 der Interventions- und Kontrollgruppe zum ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass die Subskalen einen ähnlichen Mittelwert in den verschiedenen Gruppen, sowie zu den verschiedenen Zeitpunkten aufweisen. Lediglich ist in der Subskala allgemeines Sehen, welcher sich auf die visusbezogene Lebensqualität bezieht, auffällig, dass der Mittelwert geringer als in den restlichen Subskalen erscheint. Dies ist auch mäßig in der Subskala Autofahren zu erkennen, welches sich ebenfalls auf die visusbezogene Lebensqualität bezieht. Alle anderen Subskalen, besonders im Bereich allgemeine Gesundheit und psychosoziale Aktivitäten scheinen stabil zu bleiben. Die detaillierte Aufstellung ist den Tabellen zu entnehmen.

Anschließend erfolgte noch die Einteilung jeder Gruppe in Untergruppen LFSES (Long Form Socioemotional Scale) und LFFVS (Long Form Visual Functioning Scale), welche sich aus dem NEI-VFQ berechnet.

NEI-VFQ	Geschlecht	Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax		
		m	w	rechts	links	< 40 µm	≥ 40 µm	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D
Anzahl der Patienten	24	7	18	13	29	2	11	20	25	6	7	24	6	25
allg. Gesundheit	72,4	62,5	71,7	68,1	70,3	68,8	71,4	69,5	70,7	67,9	66,1	71,4	70,4	70,1
allg. Sehen	58,9	62,9	60,4	58,8	60,3	52,5	60,0	59,6	62,2	50,0	58,6	60,1	54,2	60,6
Augenschmerzen	74,0	73,2	72,9	75,0	73,3	81,3	85,2	67,5	75,0	68,8	83,9	70,8	81,3	72,0
Aktivitäten Nähe	74,3	71,4	73,1	74,1	74,4	62,5	76,1	72,2	76,0	63,2	71,7	74,1	62,5	76,3
Aktivitäten Ferne	77,1	72,0	75,5	76,6	76,7	64,6	81,4	72,9	78,7	64,6	77,4	75,5	68,7	77,7
Sozialfunktion	85,5	84,5	84,8	85,9	85,4	83,3	90,2	82,6	88,2	73,6	88,1	84,5	83,3	85,8
Psy. Gesundheit	73,7	68,9	70,9	74,8	72,6	72,5	71,8	73,0	74,7	64,2	77,1	71,3	73,3	72,5
Rollenschwierigkeit	71,1	75,9	67,2	78,8	72,7	65,6	73,9	71,3	76,4	55,2	81,2	69,5	71,9	72,3
Abhängigkeit	88,3	93,8	86,1	94,2	89,2	93,8	92,6	87,8	91,0	83,3	95,5	87,8	87,5	90,0
Autofahren	67,9	55,4	66,4	63,8	66,2	54,2	73,5	60,4	70,5	47,2	66,4	65,2	56,4	67,6
Farbensehen	99,0	92,9	98,6	96,2	97,4	100,0	95,5	98,8	97,0	100,0	92,9	99,0	95,8	98,0
Peripheres Sehen	82,3	75,0	79,2	82,7	81,9	62,5	84,1	78,8	80,0	83,3	82,1	80,2	79,2	81,0

Tabelle 6: Analyse NEI-VFQ (U1) von Keratokonuspatienten der Interventionsgruppe

NEI-VFQ	Geschlecht	Augen		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax		
		m	w	rechts	links	< 40 U	≥ 40 U	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D
Anzahl der Patienten	17	7	15	9	22	2	13	11	21	3	8	16	6	18
allg. Gesundheit	77,2	63,2	74,4	70,8	72,4	80,0	74,8	70,8	73,0	73,3	74,4	72,4	72,5	73,2
allg. Sehen	67,1	70,0	68,3	67,2	68,9	57,5	71,2	64,1	69,5	56,7	71,9	65,9	66,7	68,3
Augenschmerzen	80,1	71,4	75,8	80,6	77,8	75,0	84,2	70,5	77,4	79,2	82,8	75,0	72,9	79,2
Aktivitäten Nähe	83,1	81,0	82,5	82,4	84,5	60,4	86,9	77,3	83,5	75,0	84,9	81,3	76,4	84,5
Aktivitäten Ferne	82,1	83,9	83,1	81,9	84,1	66,7	88,5	75,8	83,7	75,0	88,0	80,0	82,6	82,6
Sozialfunktion	90,2	95,2	89,4	95,4	92,8	79,2	94,2	88,6	92,1	88,9	95,8	89,6	93,1	91,2
Psy. Gesundheit	77,6	79,3	77,7	78,9	77,5	85,0	80,4	75,5	79,5	68,3	86,3	74,1	80,0	77,5
Rollenschwierigkeit	79,8	85,7	78,7	86,1	82,5	71,9	87,5	74,3	83,2	70,8	87,5	78,6	80,2	82,4
Abhängigkeit	91,2	92,0	90,8	92,4	91,8	87,5	91,4	91,5	91,4	91,7	93,0	90,6	85,4	93,4
Aufahren	74,9	63,9	69,4	76,8	75,2	41,7	72,6	71,2	75,6	50,0	71,4	72,4	64,7	74,7
Farbensehen	98,5	96,4	98,3	97,2	97,7	100,0	96,2	100,0	97,6	100,0	96,9	98,4	100,0	97,2
Peripheres Sehen	83,8	89,3	81,7	91,7	87,5	62,5	86,5	84,1	85,7	83,3	90,6	82,8	83,3	86,1

Tabelle 7: Analyse NEI-VFQ (U6) von Keratokonuspatienten der Interventionsgruppe

NEI-VFQ	Geschlecht		Auge		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	m	w	rechts	links	< 40 µ	≥ 40 µ	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	31	6	24	13	30	7	25	11	34	3	20	17	18	19
allg. Gesundheit	71,3	62,9	69,5	70,8	70,6	67,1	70,7	67,0	69,6	73,3	71,8	67,8	69,9	70,0
allg. Sehen	62,3	63,3	64,1	59,4	63,3	58,8	61,1	63,8	61,4	73,3	61,1	64,0	63,2	61,7
Augenschmerzen	77,4	89,6	79,2	79,8	77,9	85,7	79,0	78,4	80,5	66,7	75,6	83,8	72,9	85,5
Aktivitäten Nähe	79,5	81,2	81,0	77,5	79,9	79,1	76,9	84,6	78,8	90,3	79,6	80,0	80,1	79,5
Aktivitäten Ferne	82,7	81,9	83,4	81,1	83,8	77,4	80,5	85,6	81,8	91,7	82,5	82,6	84,0	81,2
Sozialfunktion	89,8	94,4	91,3	89,1	91,1	88,1	89,0	93,2	90,2	94,4	90,8	90,2	91,7	89,5
Psy. Gesundheit	74,0	84,2	77,3	72,7	76,2	73,6	74,6	75,9	75,6	76,7	75,0	76,5	74,4	76,8
Rollenschwierigkeiten	81,0	85,4	82,8	79,8	81,7	82,1	82,3	79,0	82,0	79,2	82,5	80,9	85,4	78,3
Abhängigkeit	95,2	92,7	97,7	89,4	93,5	100,0	93,5	97,2	94,3	100,0	96,6	92,7	100,0	89,8
Autofahren	78,4	67,4	77,3	75,6	78,9	67,5	74,9	78,7	75,2	94,4	75,3	78,3	78,7	74,9
Farbensehen	98,4	95,8	96,9	100,0	97,5	100,0	97,0	100,0	97,8	100,0	96,3	100,0	97,2	98,7
Peripheres Sehen	86,3	91,7	85,4	90,4	88,3	82,1	83,0	95,5	86,0	100,0	85,0	89,7	84,7	89,5

Tabelle 8: Analyse NEI-VFQ (U1) von Keratokonuspatienten der Kontrollgruppe

NEI-VFQ	Geschlecht		Auge		Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	m	w	rechts	links	< 40 $\mu$	$\geq$ 40 $\mu$	$\geq$ 0,5	< 0,5	$\geq$ 400 $\mu$ m	< 400 $\mu$ m	$\leq$ II	> II	< 53 D	$\geq$ 53 D
Anzahl der Patienten	22	5	18	9	24	3	19	8	25	2	14	13	15	12
allg. Gesundheit	70,5	52,0	65,7	69,9	68,9	52,5	68,0	64,6	66,6	76,3	69,6	64,4	70,1	63,3
allg. Sehen	68,0	63,0	68,3	64,3	68,2	58,3	67,4	66,3	66,4	80,0	71,0	63,1	71,0	62,5
Augenschmerzen	81,6	90,0	81,9	85,6	83,1	83,3	84,9	78,4	82,0	100,0	83,5	82,7	82,9	83,3
Aktivitäten Nähe	83,8	78,3	82,2	83,8	83,7	75,0	82,9	82,5	82,0	91,7	83,6	81,8	84,2	81,0
Aktivitäten Ferne	83,9	84,2	83,8	84,4	84,9	76,4	85,7	79,9	83,6	89,6	85,7	81,9	86,4	80,7
Sozialfunktion	88,5	91,7	88,0	91,7	89,9	83,3	90,4	85,7	88,7	100,0	90,4	87,8	91,1	86,8
Psy. Gesundheit	77,2	80,0	77,5	78,3	78,9	68,3	79,2	73,7	77,2	90,0	76,2	79,2	76,5	79,2
Rollenschwierigkeiten	83,2	81,3	81,3	85,9	84,6	68,8	85,9	75,4	82,0	96,9	87,1	78,4	86,7	78,1
Abhängigkeit	94,1	92,5	95,8	89,1	94,0	91,7	95,7	88,4	93,5	100,0	95,2	92,3	95,5	91,7
Autofahren	77,9	57,9	74,5	74,8	78,3	69,4	77,4	67,7	74,8	75,0	75,6	73,6	76,2	72,7
Fardensehen	98,8	95,0	97,1	100,0	98,9	91,7	97,4	100,0	97,9	100,0	96,2	100,0	96,4	100,0
Peripheres Sehen	84,5	85,0	83,3	87,5	87,0	66,7	85,5	82,1	84,0	100,0	84,6	84,6	85,7	83,3

Tabelle 9: Analyse NEI-VFQ (U6) von Keratokonuspatienten der Kontrollgruppe

### 4.3.1 LFSES

Die LFSES wurde in beiden Gruppen nur in geringem Ausmaß beeinflusst. Sie ist eine Skala für die sozioemotionale Einschränkung innerhalb des NEI-VFQ 25.

In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Basiswert zum ersten Untersuchungszeitpunkt von 91,1, sowie nach 6 Monaten einen Endwert von 89,1 mit einem  $p = 0,4$ . Dies wird in den Tabellen 2 und 3 oben gezeigt.

In der Interventionsgruppe konnte postoperativ keine Verschlechterung festgestellt werden. Hier waren die Werte zum 1. Untersuchungszeitpunkt, welcher zeitlich präoperativ war, 87,7. Die zweite Untersuchung einen Tag postoperativ lag bei 85,4 und die dritte Erhebung, 1 Woche postoperativ, bei 84,3.

Bei der letzten Nachuntersuchung der Interventionsgruppe 6 Monaten postoperativ zeigte sich jedoch ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,01$ ). Die Darstellung der Ergebnisse ist in den oben abgebildeten Tabellen 3 und 4 hinterlegt.

In Tabelle 10 wird die LFSES deskriptiv in Untergruppen dargestellt. Die Unterteilung in Abhängigkeit von dem bestkorrigierten Visus ist interessant zu betrachten. In der Kontrollgruppe sind die Werte zur Sozioemotionalität bei einem BCVA  $> 0,5$  größer als 90, hingegen in der Gruppe  $< 0,5$  auch kleiner als 90. In der Interventionsgruppe gestaltet sich dies ähnlich, ausgenommen von der sechsmonatigen Kontrolle. Dies entspricht auch der Erkenntnis, dass die Patienten der Kontrollgruppe sich signifikant in der EQ-VAS gebessert haben, auch unabhängig vom bestkorrigierten Visus. Alle weiteren detaillierten Werte sind Tabelle 10 zu entnehmen.

LFSES	Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 µm	< 400 µm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	30	7	25	11	34	3	20	17	18	19
Kontrolle U1	90,7	93,3	92,3	87,7	91,6	86,8	91,8	90,4	90,8	91,6
Kontrolle U6	89,3	87,0	91,6	82,6	88,8		93,2	85,8	93,0	85,2
Anzahl der Patienten	29	2	11	20	25	6	7	24	6	25
Intervention U1	88,8	77,9	93,1	85,1	89,8	69,3	92,7	85,8	91,6	86,6
Intervention U2	84,7		79,7	86,1	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U3	84,8	79,5	89,2	83,7	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U4	91,3	79,6	93,2	88,2	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U5	85,9	77,8	*)	*)	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U6	95,1	81,9	96,3	90,4	96,0	82,2	96,3	92,0	95,2	93,0
*)	zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben									

**Tabelle 10: Analyse von Keratokonuspatienten mit und ohne Crosslinking in LFSES**

#### 4.3.2 LFFVS

Der LFFVS hingegen ist eine Skala innerhalb des NEI-VFQ 25, welcher sich mit der Einschränkung der visusbezogenen Funktionalität beschäftigt.

In der Auswertung des LFFVS zeigte sich ein verringerter Wert über den gesamten Zeitraum im Vergleich zur LFSES. Dieser lag in der Kontrollgruppe bei 75,2 und blieb im Zeitraum der Nachuntersuchung von 6 Monaten stabil bei 76,8.

Die Werte der Interventionsgruppe waren in der Basislinie (U1 – präoperativ) etwas niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Ausgangswert betrug 67,7. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant mit einem  $p = 0,1$ .

In der Interventionsgruppe sank der LFFVS signifikant unmittelbar postoperativ (U2 – 1 Tag postoperativ) auf 57,4 mit einem  $p = 0,002$ . Eine Woche nach der Intervention (U3) stieg er jedoch erneut an auf den Basiswert auf 69,3. Daraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,9$  zwischen dem ersten und dritten Untersuchungszeitpunkt der Interventionsgruppe (U1 vs. U3).

Zum letzten Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten (U6) ergab sich ein signifikanter Anstieg der LFVFS auf 77,9 ( $p = 0,002$ ).

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 nachzuvollziehen.

Im Vergleich zu LFSES haben wir auch eine Tabelle bezüglich des LFVFS erstellt. Die Funktionalität wird im Vergleich zur Sozioemotionalität deutlich schlechter seitens unserer Probanden eingeschätzt. Hier zeigen sich deutlich niedrigere Werte in den einzelnen Untergruppen. Dennoch zeigt sich auch hier, wie oben bereits beschrieben, ein Anstieg der Lebensqualität zwischen dem ersten und letzten Untersuchungstermin.

Die Werte sind in Tabelle 11 nachzuvollziehen.

LFVFS	Alter		BCVA		Pachymetry		Stadium		Kmax	
	< 40 J	≥ 40 J	≥ 0,5	< 0,5	≥ 400 μm	< 400 μm	≤ II	> II	< 53 D	≥ 53 D
Anzahl der Patienten	30	7	25	11	34	3	20	17	18	19
Kontrolle U1	75,3	74,9	73,5	77,6	74,2	85,9	75,1	75,4	76,4	74,1
Kontrolle U6	78,5	64,1	76,3	78,2	76,1		77,9	75,6	78,3	74,9
Anzahl der Patienten	29	2	11	20	25	6	7	24	6	25
Intervention U1	68,8	52,9	72,0	65,0	70,3	57,5	64,3	68,5	59,8	69,7
Intervention U2	59,7			56,7	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U3	70,4	53,3	75,7	67,6	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U4	72,7	57,4	79,8	67,7	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U5	75,3	53,0	*)	*)	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U6	79,9	56,2	81,8	73,3	78,7	71,9	81,6	76,0	74,6	79,0
*)	zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben									

**Tabelle 11: Analyse von Keratokonuspatienten mit und ohne Crosslinking in LFVFS**

#### **4.4. EQ-5D-5L**

Der EQ-5D-5L ist eine Fragebogen welcher den subjektiven Gesundheitsstatus des Befragten darstellt. Die Berechnung und Darstellung erfolgt über einen Algorithmus der Organisation EuroQoL, eine Erlaubnis zur Benutzung des Fragebogens lag vor.

Die Basiswerte des EQ-5D-5L der Kontrollgruppe waren geringfügig erhöht im Vergleich zur Interventionsgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,1$ ).

Die Kontrollgruppe bewertete den Score im Verlauf der sechsmonatigen Beobachtungszeitraum als stabil, also ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Basiswert und dem Endwert,  $p = 0,1$ .

Am ersten postoperativen Tag zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion des EQ-5D-5L mit einem  $p < 0,0001$ . Jedoch bereits eine Woche postoperativ blieb der statistisch signifikante Unterschied zum Basiswert aus,  $p = 0,6$ .

Im Vergleich des Basiswertes zum letzten Nachbeobachtungszeitraum konnten wir einen Anstieg des EQ-5D-5L nachweisen, der sich jedoch als nicht statistisch signifikant erwies ( $p = 0,1$ ). (Tabelle 3 und 4).

#### **4.5 Sonstige Parameter**

Zunächst wird Bezug auf den Mesotest zur Untersuchung der Nachtsehfähigkeit und der Blendempfindlichkeit genommen, welcher auch in ophthalmologischen Gutachten Anwendung findet (vgl. Kapitel 3.4).

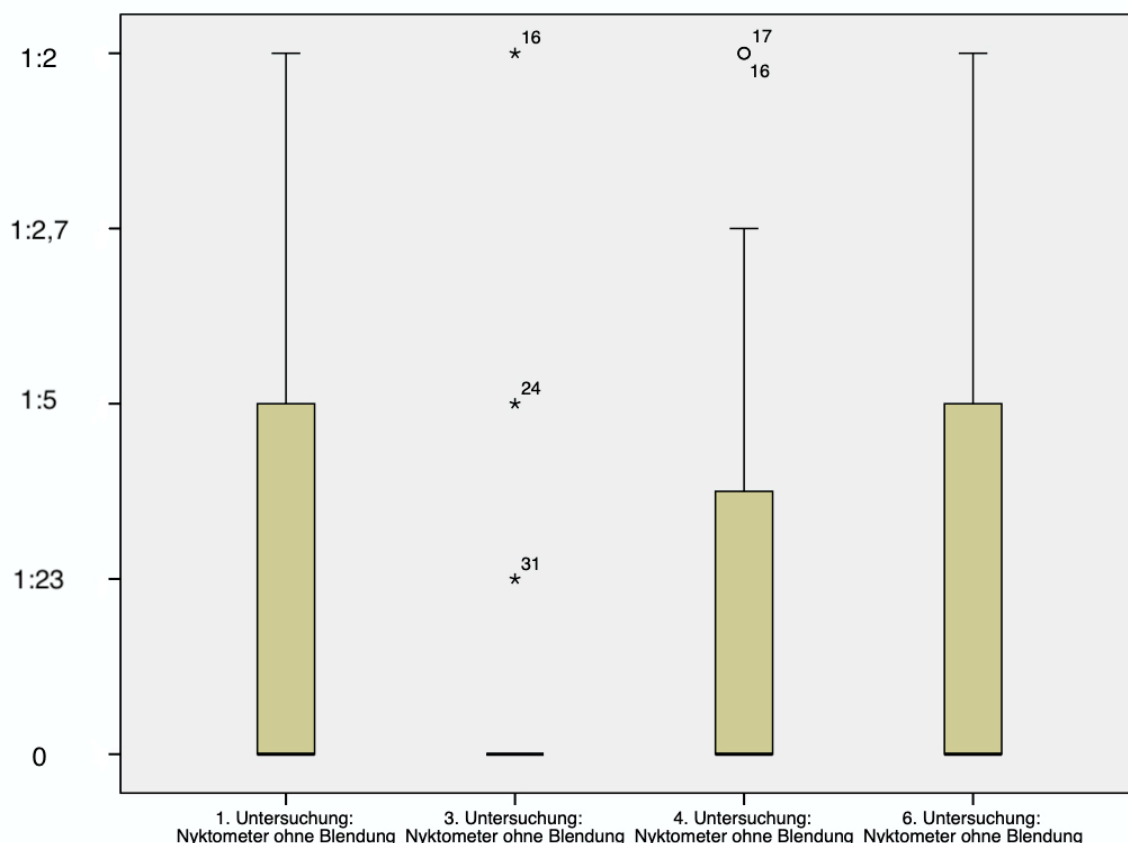
Insgesamt zeigten alle Patienten (Kontroll- und Interventionsgruppe) eine verringerte Nachtsehfähigkeit, insbesondere in Kombination mit Blendung. Der Test in Kombination mit Blendung war in der Gesamtgruppe reduziert mit einem Median von 0 und einer Standardabweichung von  $\pm 1,5$  Testeinheiten.

In der Abbildung 18 ist der Medianwert von 0 mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,6$  in der Interventionsgruppe dargestellt. Jedoch ist auch zu erkennen, dass die Spannweite der Ergebnisse 0 bis 1:2 betrug.

Besonders auffällig ist hier die Untersuchung eine Woche postoperativ, in der der Median ebenfalls bei 0 liegt, es aber nur vereinzelte Ausreißer nach oben gab. Die Standardabweichung betrug hier  $\pm 0,8$  Einheiten.

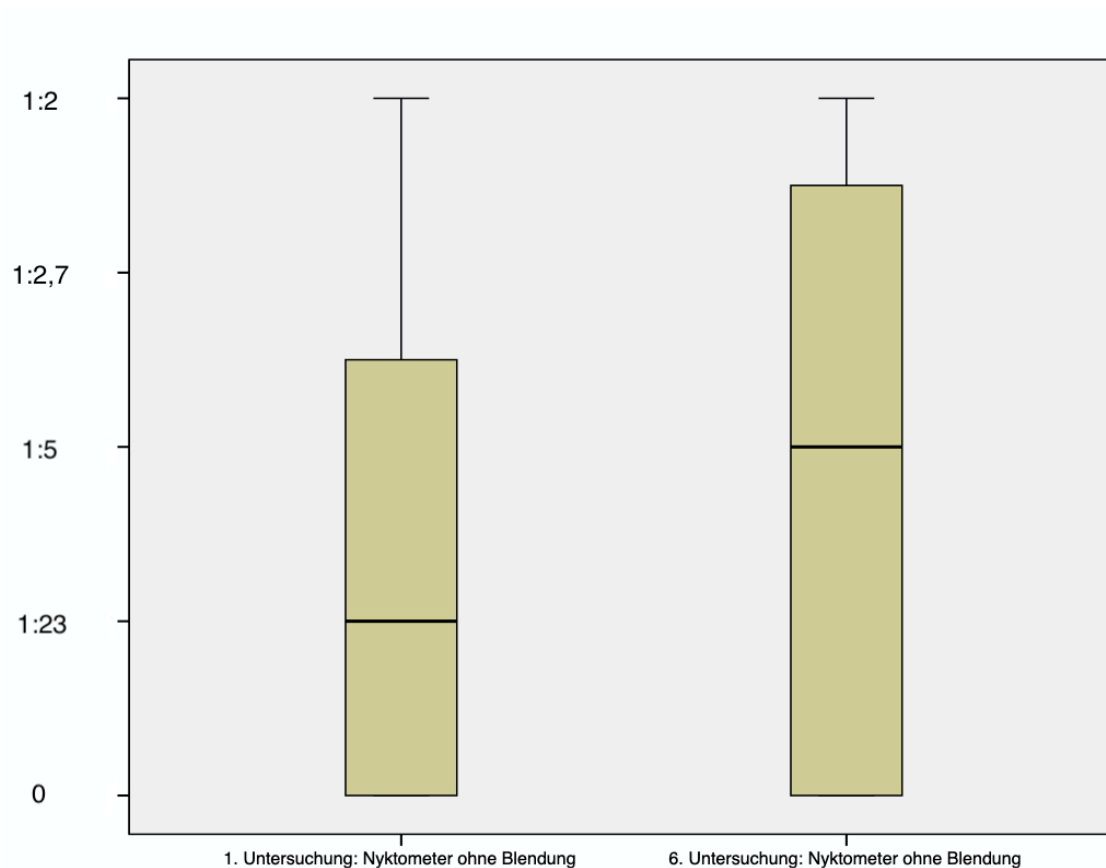
In der Kontrollgruppe zeigten sich, wie in Abbildung 19, ein geringfügig besserer Median, jedoch auch mit einer Spannweite von 0 bis 1:2.

Somit schneiden Keratokonuspatienten schlechter ab in der Testung der Nachtsehfähigkeit und der Blendempfindlichkeit, da der Median beider Gruppen kleiner als 1:5 ist, welche die Forderung für das Führen eines Kraftfahrzeuges ist.



**Abbildung 18: Boxplot der Nyktometrie ohne zusätzliche Blendquelle der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten 1. Untersuchung – U1 präoperativ, 3.**

**Untersuchung – U3 1 Woche postoperativ, 4. Untersuchung – U4 4 Wochen postoperativ, 6. Untersuchung – U6 6 Monate postoperativ**



**Abbildung 19: Boxplot der Nyktometrie ohne zusätzliche Blendquelle der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 1. Untersuchung – U1 und 6. Untersuchung – U6 nach 6 Monaten**

In Tabelle 1 und 12 ist die Verteilung des Keratokonusgrad in der Gesamtpatientengruppe dargestellt.

In der Kontrollgruppe zeigten sich in der Pentacamuntersuchung ein Basiswert von 20 Patienten in einem Keratokonusgrad kleiner zwei und bei 17 Patienten wurde ein Keratokonusgrad größer zwei nachgewiesen.

Zum Nachbeobachtungszeitraum nach 6 Monaten zeigten sich ähnliche Werte. Hier waren 15 Patienten in der Einteilung eines Grades kleiner zwei und 13 Patienten präsentierten einen Keratokonusgrad größer zwei.

Die Basisverteilung der Interventionsgruppe gestaltet sich unterschiedlich. Hier waren 7 Patienten in der Gruppe kleiner als Keratokonusgrad II. Jedoch 24 Patienten zeigten einen Keratokonusgrad größer zwei.

In der Enduntersuchung zeigten sich ähnliche Werte. 8 Patienten hatten einen Keratokonusgrad kleiner zwei und 16 Patienten größer zwei.

	Geschlecht	n	KC < II	KC > II
Kontrolle U1	männlich	31	17	14
	weiblich	6	3	3
	alle	37	20	17
Kontrolle U6	männlich	23	12	11
	weiblich	5	3	2
	alle	28	15	13
Intervention U1	männlich	24	2	22
	weiblich	7	5	2
	alle	31	7	24
Intervention U6	männlich	17	3	14
	weiblich	7	5	2
	alle	24	8	16

**Tabelle 12: Analyse der Keratokonuspatienten in Abhängigkeit vom Keratokonusgrad**

In Tabelle 13 und den Abbildungen 20 und 21 wird der bestkorrigierte Visus aller Patienten dargestellt.

In der Kontrollgruppe war der Median des bestkorrigierten Visus zum ersten Untersuchungszeitpunkt 0,63. Dieser blieb im Vergleich zur Untersuchung nach 6 Monaten stabil bei 0,5. In Tabelle 13 ist dies jeweils auch nochmal in Unterscheidung der Geschlechter angegeben.

In der Interventionsgruppe war der Median des Visus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 0,4. Hier zeigt sich im Verlauf, dass der Visus am ersten postoperativen Tag deutlich abfällt bei einem Median von 0,16 und ab der ersten

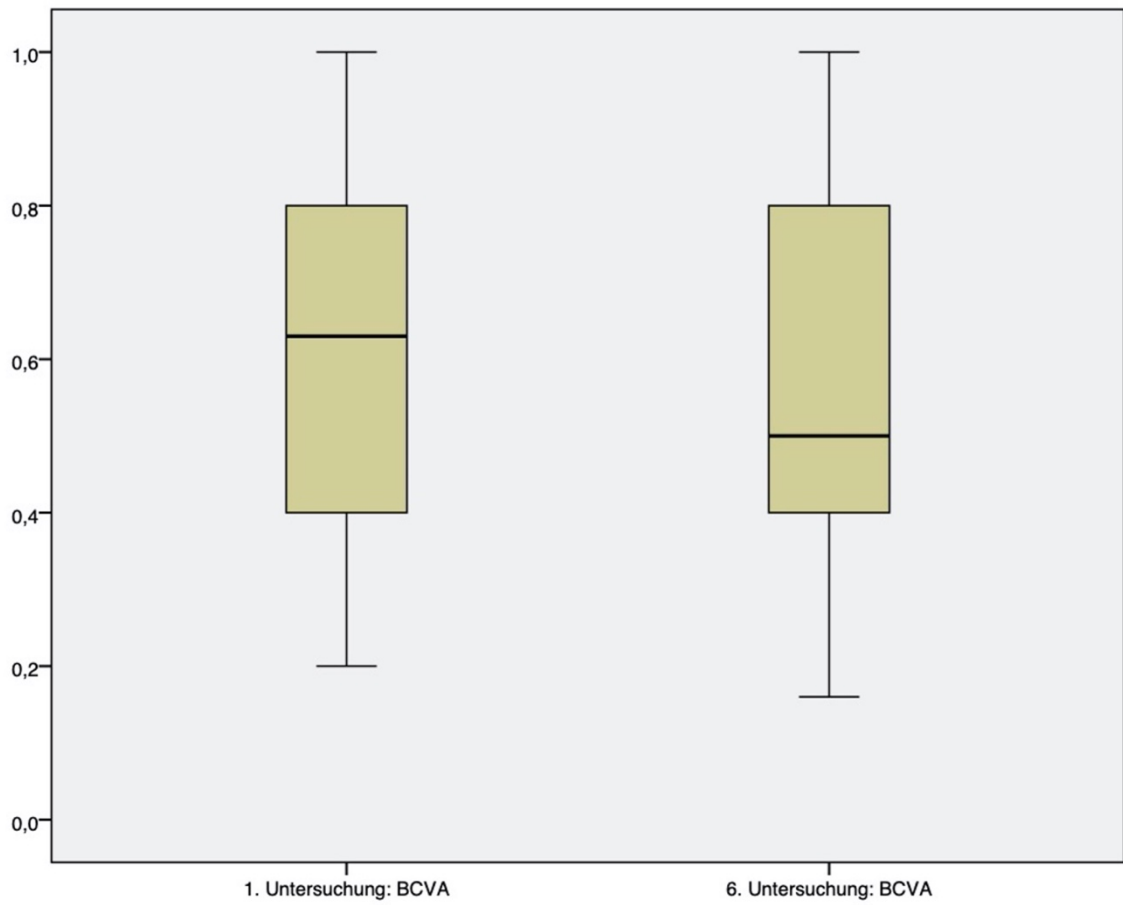
Woche postoperativ wieder ansteigt (0,32). Er stabilisiert sich dann nach 4 Wochen und 6 Monaten wieder im Vergleich zum Basiswert auf 0,4 bzw. 0,5.

Abbildung 20 und 21 verdeutlichen den Verlauf nochmals in Darstellung von Boxplots.

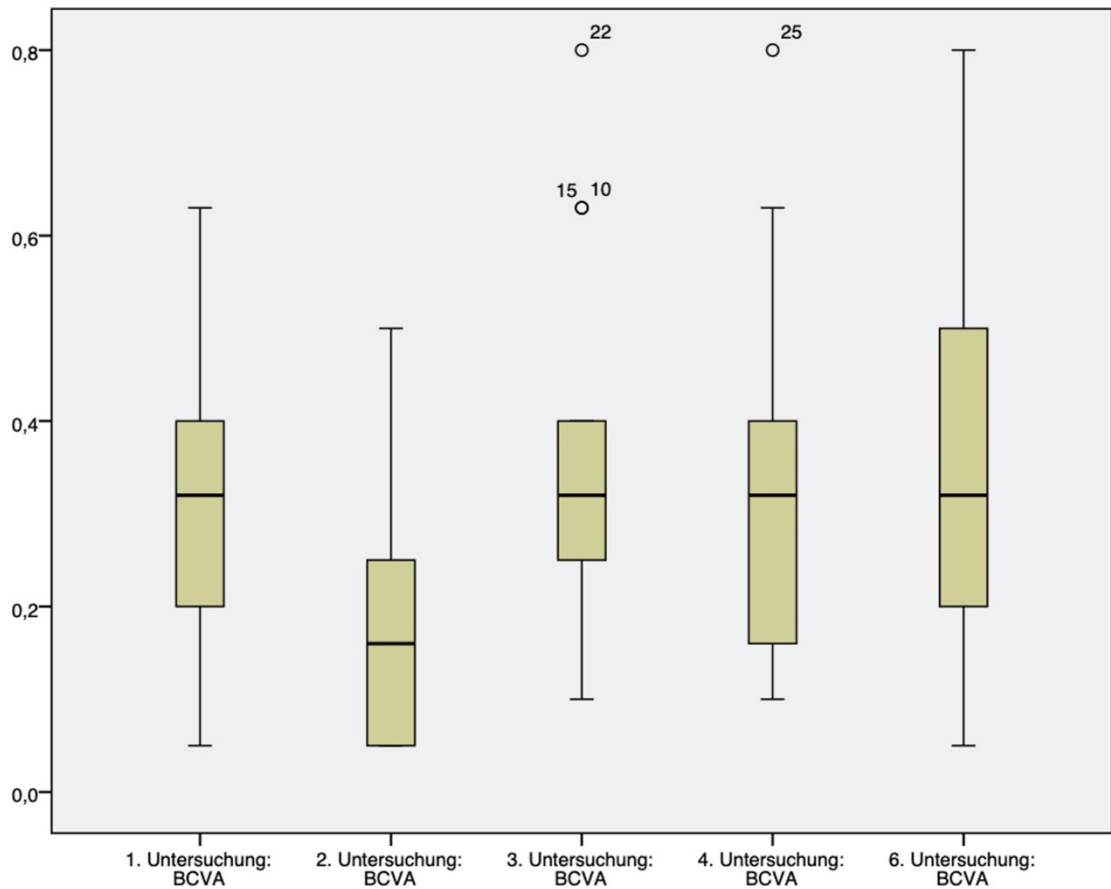
Die Spannweite beträgt in beiden Gruppen 0,05 bis 1,0.

	Geschlecht	n	Mean	Med	Min	Max	SD
Kontrolle U1	m	31	0,60	0,63	0,20	1,00	0,23
	w	6	0,69	0,80	0,40	0,80	0,18
	alle	37	0,61	0,63	0,20	1,00	0,22
Kontrolle U6	m	31	0,59	0,50	0,16	1,00	0,23
	w	6	0,57	0,50	0,40	0,80	0,15
	alle	37	0,59	0,50	0,16	1,00	0,22
Intervention U1	m	24	0,39	0,40	0,05	1,00	0,23
	w	7	0,51	0,63	0,16	0,80	0,22
	alle	31	0,41	0,40	0,05	1,00	0,23
Intervention U2	m	24	0,21	0,16	0,05	0,63	0,16
	w	7	0,18	0,10	0,00	0,50	0,18
	alle	31	0,20	0,16	0,00	0,63	0,16
Intervention U3	m	24	0,33	0,32	0,10	0,80	0,19
	w	7	0,36	0,32	0,125	0,63	0,15
	alle	31	0,34	0,32	0,10	0,80	0,18
Intervention U4	m	24	0,41	0,40	0,10	0,80	0,22
	w	7	0,37	0,40	0,20	0,63	0,14
	alle	31	0,40	0,40	0,10	0,80	0,21
Intervention U5	m	*)	*)	*)	*)	*)	*)
	w	*)	*)	*)	*)	*)	*)
	alle	*)	*)	*)	*)	*)	*)
Intervention U6	m	24	0,38	0,32	0,05	0,80	0,22
	w	7	0,68	0,80	0,32	0,80	0,18
	alle	31	0,47	0,50	0,05	0,80	0,25
*)	zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben						

**Tabelle 13: Analyse der Keratokonuspatienten in Zusammenhang mit dem bestkorrigierten Visus**



**Abbildung 20: Boxplot des bestkorrigierten Visus in der Kontrollgruppe**



**Abbildung 21: Boxplot des bestkorrigierten Visus in der Interventionsgruppe**

Die Hornhautdicke blieb in beiden Gruppen stabil. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Wert von  $477 \mu\text{m} \pm 47 \mu\text{m}$  in der ersten Untersuchung und ein stabiler Verlauf von  $475 \mu\text{m} \pm 48 \mu\text{m}$  mit. (Tabelle 14).

In der Interventionsgruppe verhielt sich dies ähnlich. Hier zeigte sich ein Wert zum ersten Zeitpunkt von  $453 \mu\text{m} \pm 45$  und zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung von  $445 \mu\text{m} \pm 47$ . (Tabelle 14).

Tabelle 14 zeigt des Weiteren ebenfalls eine Aufteilung in die Geschlechter.

Pachymetrie		n	Mean	Med	Min	Max	SD
Kontrolle U1	männlich	31	471	483	345	555	48
	weiblich	6	459	477	381	501	43
	alle	37	469	477	345	555	47
Kontrolle U6	männlich	31	470	476	349	573	53
	weiblich	6	467	467	443	494	20
	alle	37	470	475	349	573	48
Intervention U1	männlich	24	438	443	375	528	43
	weiblich	7	485	471	453	541	33
	alle	31	449	453	375	541	45
Intervention U6	männlich	24	432	427	344	525	47
	weiblich	7	473	465	434	534	37
	alle	31	444	445	344	534	47

**Tabelle 14: Analyse der Keratokonuspatienten in Abhängigkeit von der Pachymetrie**

In Tabelle 15 präsentieren sich die Dioptrien der maximalen Krümmung an der Hornhautvorderfläche (Kmax in D).

Die Kontrollgruppe zeigte hier einen Median von 53,2 D  $\pm$  6,7 D bzw. 52,9 D  $\pm$  6,1.

In der Interventionsgruppe lag die maximale Krümmung bei 57,8 D  $\pm$  9,3 D bzw. 57,1 D  $\pm$  9,4.

In beiden Gruppen zeigten sich die Werte stabil.

Kmax		n	Mean	Med	Min	Max	SD
Kontrolle U1	männlich	31	54,6	52,9	47,9	78,6	6,5
	weiblich	6	55,2	54,1	47,6	69,5	8,1
	alle	37	54,7	53,2	47,6	78,6	6,7
Kontrolle U6	männlich	31	54,6	52,9	47,5	79,0	6,5
	weiblich	6	53,2	51,9	49,3	58,3	3,7
	alle	37	54,3	52,9	47,5	79,0	6,1
Intervention U1	männlich	24	62,0	58,2	50,5	86,9	9,6
	weiblich	7	54,1	52,2	49,5	61,1	4,0
	alle	31	60,2	57,8	49,5	86,9	9,3
Intervention U6	männlich	24	61,8	59,3	49,4	82,3	9,9
	weiblich	7	54,0	52,0	49,3	61,9	4,9
	alle	31	59,5	57,1	49,3	82,3	9,4

**Tabelle 15: Analyse der Keratokonuspatienten in Abhängigkeit zu Kmax (in Dioptrien)**

Zum Abschluss führten wir weitere Korrelationsanalysen beider Gruppen durch. Hier lag der Schwerpunkt auf Korrelation zu Schmerzen und Einschränkung des täglichen Lebens (Tabelle 4).

Insbesondere sind hier Frage 4 und 19 des NEI VFQ zu nennen, worin die Patienten ihre Augenschmerzen einschätzten (Tabelle 6-9). Die restlichen Fragen wurden bereits im Unterpunkt 4.3 genauer beschrieben.

Die Mehrzahl der Patienten gab über den gesamten Studienzeitraum leichte bis mäßige Schmerzen an (90,3 %). Keine bis mäßigen Einschränkungen der alltäglichen Routine oder alltäglicher Aufgaben wurden von 61,3 % der Patienten angegeben.

Es bestanden jedoch keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Ergebnissen der oben genannten Fragen des NEI VFQ. Ebenfalls gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Korrelationsanalysen der visuellen Analogskala, des EQ-5D-5L, sowie des aufgespaltenen NEI VFQ (LFSES und LFVFS), Vergleich Tabelle 4.

## 5 Diskussion

In der durchgeführten Studie untersuchten wir die Lebensqualität von Patienten mit einer Keratokonuserkrankung. Dies ist insbesondere wichtig, da es sich in aller Regel um junge Patienten handelt, die Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen deutlich zu spüren bekommen, da sie mitten im Leben stehen. Häufig sind die Patienten im Studium, einer Ausbildung oder zeitlich eingebunden in ihrem Beruf, sodass ein Ausfall oder eine Arbeitsunfähigkeit den Probanden sehr ungelegen kommt. Zudem ist die Zunahme einer Sehverschlechterung eine deutliche Behinderung in einem aktiven Alltag. Um dies in Relation zu setzen und zu quantifizieren, führten wir die beschriebene prospektive Studie durch.

Die Analyse betrachtete die allgemeine Lebensqualität und die Lebensqualität der visuellen Funktion.

Außerdem beleuchteten wir den Einfluss der Vernetzungsbehandlung (Crosslinking) auf die Lebensqualität.

Hierfür verwendeten wir unterschiedliche Messinstrumente, welche bereits in Studien etabliert waren, sodass Vergleiche zur Allgemeinbevölkerung möglich sind.

Wir nutzten den EQ-VAS, welche überwiegend die Einschränkung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigte, sowie den EQ-5D-5L, dieser erfasst die allgemeine Lebensqualität [204]. Zusätzlich führten wir noch eine Befragung mittels des NEI-VFQ 25 durch, der sowohl sehfähigkeitsbedingte als auch allgemeine Lebensqualität erfasst. Der NEI-VFQ 25 ist ein etablierter Fragebogen in der Augenheilkunde, welcher bereits in den verschiedensten Studien Verwendung fand [38, 205-208].

Der NEI-VFQ 25 kann auf unterschiedliche Art und Weise ausgewertet und zur Analyse hinzugezogen werden. Einerseits ist es möglich, jede einzelne Frage zu betrachten, andererseits ist die Einteilung in zwei Untergruppen möglich. Hierfür wird jede Frage einer der beiden Untergruppen zugeteilt und bewertet. Diese Unterteilung wurde bereits bei Pesudovs et al. [199] verwendet. Wir stellten in den Ergebnissen die deskriptive Statistik der Fragen dar, zugeordnet zu den Themen, eine Zuordnung der Fragen zu den Themen findet sich im Ergebniskapitel. Wir entschieden uns ebenfalls für die Untergruppierung, um Unterschiede und eine Prüfung auf Signifikanz

durchzuführen, da unser Hauptaugenmerk auf der Gesamtbeeinträchtigung der Lebensqualität lag.

In diesem Falle werden Subskalen für Funktionalität (LFVFS - Long Form Visual Functioning Scale) und Sozioemotionalität (LFSES - Long Form Socioemotional Scale) erstellt. Daraus ist abzuleiten, dass die sehfähigkeitsbezogene Lebensqualität durch die Untergruppe LFVFS analysiert wird.

Somit wurde die sehfähigkeitsbezogene Einschränkung mittels der Subskala LFVFS gemessen und die allgemeinen Beeinträchtigungen durch den EQ-5D-5L, die EQ-VAS und die Subskala LFSES.

Die zentrale Frage unserer Studie war: Wie lange und wie ausgeprägt bestand oder besteht die Beeinträchtigung von Patienten mit Keratokonus?

Zunächst fällt auf, dass gutes Sehen für die Einschätzung der eigenen Lebensqualität eine große Bedeutung zu haben scheint [209]. Schon geringe Einschränkungen, wie beispielsweise Blendempfindlichkeit, Beeinträchtigung im Farbsehen oder Kontrastverminderung können im Hinblick auf einen eingeschränkten Gesamtvisus, eine Abnahme der sehfähigkeitsbezogenen Lebensqualität bewirken [50, 51]. In Bezug auf dessen ist in der Literatur in verschiedenen Arbeiten eine Minderung der Lebensqualität bezogen auf die visuelle Funktion häufig. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren visuellen Einschränkung bis zu 2,7-mal häufiger eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen als diejenigen Patienten mit einer mäßigen Einschränkung des Sehens [56-59]. Hieraus leiteten die Autoren ab, dass Alltagsaktivitäten aufgrund des abnehmenden Visus eingeschränkt werden könnten. Dadurch könnte es zu einer negativen Beeinflussung des sozioökonomischen Status kommen, wodurch ein schlechteres Wohlbefinden und somit eine Lebensqualitätsminderung induziert wird, dies wird dann als sehfähigkeitsbezogen beschrieben [60]. Für diese Quantifizierung und Qualifizierung der Einschränkung erwiesen sich die o.g. Messinstrumente als praktikabel [51, 52, 55, 66, 69].

Bei der Beantwortung des NEI-VFQ durch Keratokonuspatienten zeigte sich eine Einschränkung der sehfähigkeitsassoziierten Lebensqualität in allen Bereichen [52, 55, 70, 71]. Besonders seien hier die Auswertungen der Items „allgemeine Gesundheit“, „allgemeine Sehfunktion“, „Augenprobleme“, „psychisches Befinden“ und „Ausüben sozialer Rollen“ mit einem niedrigeren Ergebnis betroffen [72].

Hierbei ist zu bedenken, dass die betroffenen Patienten den Keratokonus üblicherweise bereits im Jugendalter entwickeln und somit in einem hochaktiven Lebensabschnitt betroffen sind. Eine Auswirkung durch das Wissen über den möglich progressiven Verlauf auf die Beurteilung der Lebensqualität ist nicht auszuschließen [210].

Bei einem Krankheitsprogress wird dann die operative Stabilisierung empfohlen, welches ebenfalls ein Belastungsgefühl auslösen kann. Zudem ist es möglich, dass die eingeschränkte visuelle Funktion auch durch Kontaktlinsen nicht vollständig ausgeglichen werden kann. Jedoch zeigen Kontaktlinsenträger mit Keratokonus bei Bestkorrektur eine deutlich bessere Angabe der Lebensqualitätsscores [52, 53, 66, 70, 76].

Im Rahmen der operativen Therapie kommt es dann in der perioperativen Phase zu Schmerzen und Sehfunktionsbeeinträchtigungen. Außerdem darf im Heilungsprozess für vier Wochen postoperativ keine Kontaktlinse am behandelten Auge getragen werden. Aufgrund der o.g. Verbesserung der Lebensqualität durch Tragen von Kontaktlinsen, erwarteten wir, dass eine Erniedrigung derselbigen für 4 Wochen postoperativ bestehen würde.

Zur Verkürzung der Schmerzphase empfahlen wir in den ersten postoperativen Tagen das Tragen einer Augenklappe, um den Epithelverschluss zu beschleunigen, welcher dann zur Beendigung der Schmerzen führte [12].

Außerdem verwendeten wir einen Mesotest, welcher die Nachtsehfähigkeit überprüft. Werden die Ergebnisse unserer Studie betrachtet, liegt der Median mit und ohne Blendung bei einem „Nicht-Erkennen“, sodass viele Keratokonuspatienten empfohlen werden sollte, Autofahren in der Dämmerung oder nachts zu vermeiden.

All diese Punkte können vorstellbar zur Beeinflussung der allgemeinen und vor allem der sehfunktionsbezogenen Lebensqualität führen.

In unserer Studie stellten wir wider Erwarten fest, dass die Durchführung der Vernetzungstherapie nur zu einer geringen Beeinflussung der allgemeinen Lebensqualität führte. Wir gingen primär davon aus, dass die zu erwartenden Schmerzen dies hervorrufen würden. Jedoch zeigte sich lediglich eine signifikante Verringerung der sehfähigkeitsbezogenen Lebensqualität. Auch dieser Zeitraum erwies sich als kurz, meist war die Verringerung der Lebensqualität bezogen auf die

visuelle Funktion auf eine Woche begrenzt, wobei in den ersten vier Wochen noch mit vermehrter Blendempfindlichkeit und eine Trübung der Hornhaut, einem Haze, zur rechnen war.

Im Hinblick darauf, dass die allgemeine Lebensqualität sich kaum beeinträchtigt zeigte, wenden wir uns der Lebensqualität bezüglich der visuellen Funktion zu.

Hierfür verwendeten wir, wie oben genannt, das Messinstrument LFFVS des NEI-VFQ 25.

In der Kohortenstudie Gutenberg Health Study (GHS) wurden Daten für den NEI-VFQ 25, und somit für den LFSES und LFFVS, erhoben. Diese Studie untersuchte > 15.000 Personen in der Region Mainz/Mainz-Bingen in Deutschland [202]. Diese Stichprobe ist eine repräsentative Darstellung der Gesamtbevölkerung dieser Region und kann somit auf Gesamt-Deutschland hochgerechnet werden.

Wir verglichen dann die Werte der GHS-Kohorte mit den Werten unserer Patienten, interessant war hier der LFFVS-Score. Die GHS-Kohorte wies höhere Werte sowohl für Männer als auch für Frauen nach. Die Männer lagen im Schnitt bei 92,8, die Frauen bei 90,5. Vergleichsweise konnten wir bei unseren Patienten 75,1 und 68,7 und bei unseren Patientinnen 76,1 und 74,3 zu Beginn unserer Studie auswerten. Dies zeigt, dass der LFFVS-Score durch die Erkrankung Keratokonus verringert wird.

Bezüglich des EQ-VAS besteht für die deutsche Gesamtbevölkerung bei Huber et al ein Wert zwischen 87,1 und 95,7 [211]. Weitere Studien ergaben Werte zwischen 80,4 und 89,7 [212]. Hier wurden Gruppen im studienrelevanten Alter betrachtet, Probanden zwischen 18 und 49 Jahren. Dies ist für die Aussagekraft wichtig, da der EQ-VAS mit zunehmendem Alter abnimmt. Hierfür verantwortlich sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselstörungen und psychische Erkrankungen [211, 213-215]. In Betracht zu ziehen ist hier jedoch auch die Abnahme der Sehschärfe in fortschreitendem Alter aufgrund von Augenerkrankungen. Die Erkrankung Keratokonus ist eine schwere ophthalmologische Krankheit, die bereits bei jungen Patienten zu einer Sehbeeinträchtigung führen kann.

Wir konnten in unserer Studiengruppe einen EQ-VAS von 81,7 in der Kontrollgruppe (stabiler Erkrankung) und 78,5 in der Interventionsgruppe (progressive Erkrankung) darstellen. Dies ist im Vergleich zur Studie von Huber et al [211] erniedrigt, jedoch im Vergleich zu Studie von Encheva et al [212] nicht signifikant verringert. In diesen

beiden Studien wurden grundlegende Werte für den EQ-5D-5L in der deutschen und bulgarischen Bevölkerung erarbeitet.

Eine Ursache hierfür könnte die guten Ausgleichsmöglichkeiten der eingeschränkten Sehfunktion mit formstabilen Kontaktlinsen sein.

Im Vergleich unserer studieninternen Gruppen (Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe) analysierten wir, dass der EQ-VAS zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in der Kontrollgruppe einen gering höheren Wert (81,7) als in der Interventionsgruppe (78,5) aufwies. Dies konnten wir jedoch nicht statistisch signifikant nachweisen, da  $p = 0,3$  betrug.

## **6 Zusammenfassung**

Unsere prospektive Studie über die Lebensqualität von Keratokonuspatienten mit und ohne UV-Vernetzungsbehandlung konnte folgendes nachweisen:

Die allgemeine Lebensqualität zeigte sich im Vergleich zur Normal-/Gesamtbevölkerung nicht reduziert.

Auch die operative Behandlung, die zur Stabilisierung der progressiven Erkrankung in der Interventionsgruppe durchgeführt werden musste, berichtete keine Verringerung der allgemeinen Lebensqualität trotz erheblicher Schmerzen perioperativ.

Hingegen waren die sehfunktionsbezogenen Analysen der Lebensqualität im Vergleich zur Normal-/Gesamtbevölkerung verringert mit Einschränkung von alltäglichen Aktivitäten aufgrund der verminderten visuellen Funktion.

Die UV-Vernetzungsbehandlung führte zwar zu einer Reduktion der sehfunktionsbezogenen Lebensqualität, jedoch nur zeitlich begrenzt.

Zudem zeigte sich, dass die Patienten sogar einen Anstieg der Lebensqualität in der sechsmonatigen Verlaufskontrolle nach erfolgter operativer Behandlung verspürten, dies ist womöglich auf eine psychische Minderbelastung der Betroffenen zurückzuführen.

Somit konnten wir nachweisen, dass sich die Belastung durch die postoperativen Schmerzen und die Reduktion der sehfähigkeitsbezogenen Lebensqualität unserer jungen Patientengruppe auf etwa 1 Woche postoperativ beschränkte. Eine Arbeitsunfähigkeit bestand somit für die meisten Patienten für den Zeitraum einer Woche. Ausnahmen bildete eine Gruppe, welche bei der Arbeit auf Kontaktlinsen angewiesen war, da diese für 4 Wochen nicht getragen werden dürfen. Hier bestand eine verlängerte Arbeitsunfähigkeit.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Godefrooij, D., et al., *Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study*. Am J Ophthalmol, 2017. **175**: p. 169-172.
2. Torres Netto, E., et al., *Prevalence of keratoconus in pediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia*. Br J Ophthalmol 2018. **102**: p. 1436-1441.
3. Marx-Gross, S., et al., *Impact of Cross-Linking Procedure on Perioperative Quality of Life in Keratoconus Patients*. J Clin Med, 2023. **12**(11).
4. Sharif, R., et al., *Prolactin-induced protein is a novel biomarker for keratoconus*. Exp Eye Res, 2019. **179**: p. 55-63.
5. Stachon, T., et al., *Urea, uric acid, prolactin and fT4 concentrations in aqueous humor of keratoconus patients*. Curr Eye Res, 2017. **42**: p. 842-846.
6. Stachon, T., et al., *Arginase activity, urea concentration and hydroxyproline secretion are reduced in keratoconus keratocytes*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017. **255**: p. 91-97.
7. Mas Tur, V., et al., *A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics*. Surv Ophthalmol, 2017. **62**(6): p. 770-783.
8. Stachon, T., et al., *Increased NF- $\kappa$ B and iNOS expression in keratocytes of keratoconus patients - evidence of an inflammatory component?*. Klin monthly ophthalmology 2019.
9. Hanet, M., et al., *Keratoconus-like tomographic changes in a case of recurrent interstitial keratitis*. J Ophthalmic Inflamm Infect 8, 2018. **4**.
10. Seitz, B., et al., *Stadiengerechte Therapie des Keratokonus*. Ophthalmologe, 2021. **118**: p. 1069-1088.
11. Duarte, R., et al., *Health-Related Quality of Life Associated With Pain Health States in Spinal Cord Stimulation for Chronic Neuropathic Pain*. Neuromodulation, 2021. **24**(1): p. 142-9.
12. Soeters, N., et al., *Prospective 3-arm study on pain and epithelial healing after corneal crosslinking*. Journal of cataract and refractive surgery, 2020. **46**(1): p. 72-7.
13. Andreados, K.D., et al., *Keratoconus Treatment Algorithm*. Ophthalmol TherDec, 2017. **6**: p. 245-62.
14. Gomes, J. and e. al., *Global consensus on keratoconus and ectatic diseases*. Cornea, 2015. **34**(4): p. 359-69.
15. Zadnik, K., et al., *Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(13): p. 2537-46.
16. Moeslinger, T., et al., *Urea induces macrophage proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis*. Kidney Int, 1999. **56**: p. 581-588.
17. Caldwell, R., et al., *Arginase: an old enzyme with new tricks*. Trends Pharmacol Sci 2015. **36**: p. 395-405.
18. Koshiyama, Y., et al., *Expression and localization of enzymes of arginine metabolism in the rat eye*. Curr Eye Res, 2000. **20**: p. 313- 321.
19. Collier, S., *Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrixmetalloproteinases?* Clin Experiment Ophthalmol, 2001. **29**: p. 340-344.
20. Choy, C., et al., *Water-soluble antioxidants in human tears: effect of the collection method*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**: p. 3130-3134.
21. Jager, K., et al., *Enzymes of urea synthesis are expressed at the ocular surface, and decreased urea in the tear fluid is associated with dry-eye syndrome*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Mar, 2013. **251**: p. 1995-2002.
22. Berardi, A., et al., *Thyroid hormones increase collagen I and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) expression in vitro human tenocytes*. Muscles Ligaments and Tendons. J, 2014. **4**: p. 285-29.
23. Karamichos, D., et al., *Tear metabolite changes in keratoconus*. Exp Eye Res, 2015. **132**: p. 1-8.
24. Gatinel, D., *Challenging the "No Rub, No Cone" Keratoconus Conjecture*. Int J Kerat Ect Cor Dis 7, 2018: p. 66-81.

25. Schünke, M., et al. *Aufbau der Hornhaut (Cornea)* [eref.thieme.de, Auszug aus Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. 2009.]. 2009 [cited 11.05.2020; Available from: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00080/4-10073>].
26. Georgiou, T., et al., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*. Nature, 2004. **18**: p. 379-83.
27. Gordon-Shaag, A., et al., *The genetic and environmental factors for keratoconus*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 795738.
28. Matthews, F., et al., *Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus*. Experimental Eye Research, 2007. **84**(6): p. 1125-1134.
29. Buhren, J., G. Bischoff, and T. Kohnen, [*Keratoconus: clinical aspects, diagnosis, therapeutic possibilities*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2011. **228**(10): p. 923-40; quiz 941-2.
30. Kenney, M. and D. Brown, *The Cascade Hypothesis of Keratoconus*. Contact Lens and Anterior Eye, 2003. **26**(3): p. 139-146.
31. Kahán, I.L., et al., *The Possible Role of Tear Fluid Thyroxine in Keratoconus Development*. Exp. Eye Res., 1990. **50**: p. 339-43.
32. Sideroudi, H., et al., *Risk factors for keratoconus progression in children compared with young and middle-aged adults*. Stuttgart: Thieme, 2023. **In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**.
33. Flockerzi, E., et al., *Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center*. Br J Ophthalmol, 2020.
34. Kosekahya, P., et al., *Longitudinal Evaluation of the Progression of Keratoconus Using a Novel Progression Display*. Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice, 2019. **45**(5): p. 324-330.
35. Belin, M. and J. Duncan, *Keratoconus: the ABCD Grading System*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2016. **233**: p. 701-707.
36. Wittig-Silva, C., et al., *A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results*. Ophthalmology, 2014. **121**(4): p. 812-21.
37. Choi, J., M. Lee, and M.-S. Kim, *Long-term outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus: analysis of the factors associated with final visual acuities*. International Journal of Ophthalmology, 2014. **7**(3): p. 517-521.
38. Kanellopoulos, A., *The impact of keratoconus treatment with the Athens Protocol (partial topography-guided photorefractive keratectomy combined with higher-fluence corneal collagen cross-linking) on quality of life: a long-term study*. Clin Ophthalmol, 2019. **13**: p. 795-803.
39. Kanellopoulos, A., *Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus*. J Refract Surg. , 2009. **25**: p. 812-8.
40. Kanellopoulos, A. and V. Skouteris, *Secondary ectasia due to forceps injury at childbirth: management with combined topography guided partial PRK and collagen cross-linking (Athens protocol) and subsequent phakic IOL implantation*. J Refract Surg., 2011. **27**: p. 635-6.
41. Barsam, A., et al., *Acute corneal hydrops in keratoconus: a national prospective study of incidence and management*. Eye, 2016. **29**.
42. Seitz, B., et al., *Muraine-Nähte bei akutem Keratokonus*. Ophthalmo-Chirurgie, 2020. **32**: p. 267-275.
43. Rajaraman, R., et al., *Efficacy and safety of intracameral perfluoropropane (C3F8) tamponade and compression sutures for the management of acute corneal hydrops*. Cornea, 2009. **28**: p. 317-320.
44. Wesemann, W., *Die Grenzen der Sehschärfe, Teil4: Wie misst man die Sehschärfe richtig? Regeln und Probleme*. DOZ, 2002. **2**: p. 32-38.
45. *Landoltring*.
46. Augustin, A., *Augenheilkunde*. 2007.
47. Grehn, F., *Augenheilkunde*. Springer Verlag, 2008.

48. Bullinger, M., [Methodological basis and aspects of quality of life]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131(19 Suppl 1)**: p. S5-7.
49. WHO, *Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June – 22 July 1946*. 1946.
50. Hirneiss, C., *Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde*. Aachen: Shaker Verlag, 2010.
51. Hirneiss, C., et al., *Bestimmung der Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde [Measuring patient's quality of life in ophthalmology]*. Ophthalmologe, 2003. **Dec. 100(12)**: p. 1091-7.
52. Aydin Kurna, S., et al., *Vision related quality of life in patients with keratoconus*. J Ophthalmol, 2014.
53. Ortiz-Toquero, S., et al., *The influence of the refractive correction on the vision-related quality of life in keratoconus patients*. Qual Life Res, 2016. **25**: p. 1043–1051.
54. Sahebjada, S., et al., *Impact of keratoconus in the better eye and the worse eye on vision-related quality of life*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55(1)**: p. 412-6.
55. Kymes, S., et al., *Changes in the Quality of Life of People with Keratoconus*. American journal of ophthalmology, 2008. **145(4)**: p. 611-617.
56. Yibekal, B., et al., *Vision-Related Quality of Life among Adult Patients with Visual Impairment at University of Gondar, Northwest Ethiopia*. J Ophthalmol, 2020: p. 9056097.
57. Finger, R., et al., *The impact of vision impairment on vision-specific quality of life in Germany*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jun 1, 2011. **52(6)**: p. 3613-9.
58. Broman, A., et al., *The impact of visual impairment and eye disease on vision-related quality of life in a Mexican American population: Proyecto VER*. Investigative ophthalmology & visual science, 2002. **43**: p. 3393-8.
59. Tran, H., et al., *Quality of life and visual function in Nigeria: findings from the national survey of blindness and visual impairment*. British Journal of Ophthalmology, 2011. **95(12)**: p. 1646–1651.
60. Brown, R. and A. Barrett, *Visual impairment and quality of life among older adults: an examination of explanations for the relationship*. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2011. **May;66(3)**: p. 364-73.
61. du Toit, R., et al., *The impact of reduced distance and near vision on the quality of life of adults in Timor-Leste*. Ophthalmology Dec, 2010. **117(12)**: p. 2308-14.
62. Nirmalan, P., et al., *Relationship between vision impairment and eye disease to vision-specific quality of life and function in rural India: the Aravind Comprehensive Eye Survey*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46(7)**: p. 2308-12.
63. Adigun, K., et al., *Quality of life in patients with visual impairment in Ibadan: a clinical study in primary care*. Journal of Multidisciplinary Healthcare, 2014. **7(null)**: p. 173-178.
64. Melese, M., et al., *Indirect costs associated with accessing eye care services as a barrier to service use in Ethiopia*. Trop Med Int Health, 2004. **9(3)**: p. 426-31.
65. Palagyi, A., et al., *Eye care in Timor-Leste: a population-based study of utilization and barriers*. Clinical & Experimental Ophthalmology, 2008. **36(1)**: p. 47-53.
66. Wu, Y., et al., *Rigid gas-permeable contact lens related life quality in keratoconic patients with different grades of severity*. Clin Exp Optom, 2015. **98**: p. 150–154.
67. Mangione, C., et al., *Psychometric Properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)*. Arch Ophthalmol., 1998. **116(11)**: p. 1496-1504.
68. Schein, O., *The measurement of patient-reported outcomes of refractive surgery: the refractive status and vision profile*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2000. **98**: p. 439-469.
69. Vitale, S., et al., *The refractive status and vision profile*. Ophthalmology, 2000. **107(8)**: p. 1529 – 1539.
70. Wagner, H., et al., *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: Methods and Findings to Date*. Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association, 2007. **30(4)**: p. 223-232.

71. Labiris, G., et al., *Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life*. *Cornea*, 2012. **31**(7): p. 734-9.
72. Tatematsu-Ogawa, Y., et al., *The Disease Burden of Keratoconus in Patients' Lives: Comparisons to a Japanese Normative Sample*. *Eye & Contact Lens*, 2008. **34**(1): p. 13-16.
73. Rose, K., et al., *Quality of life in myopia*. *British Journal of Ophthalmology*, 2000. **84**(9): p. 1031-1034.
74. Clemons, T., et al., *Age-Related Eye Disease Study Research Group. National Eye Institute Visual Function Questionnaire in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS Report No. 10*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**: p. 211–217.
75. Brown, G., *Visual loss and quality of life*. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1999. **Vol. XCVII**.
76. Wahrendorf, I., *Leben mit Keratokonus*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2006. **223**(11): p. 877 – 888.
77. Uiters, E., et al., *Patient Satisfaction After Corneal Transplantation*. *Cornea*, 2001. **20**(7): p. 687-694.
78. Kandel, H., K. Pesudovs, and S. Watson, *Measurement of Quality of Life in Keratoconus*. *Cornea*, 2019. **39**(3): p. 386-393.
79. Mukhtar, S. and B. Ambati, *Pediatric keratoconus: a review of the literature*. *International ophthalmology*, 2018. **38**(5): p. 2257–2266.
80. Olivares Jimenez, J., et al., *Keratoconus: age of onset and natural history*. *Optom Vis Sci*, 1997. **74**: p. 147-51.
81. Gothwal, V., et al., *The Refractive Status and Vision Profile: Rasch Analysis of Subscale Validity*. *J Refract Surg.*, 2010. **26**: p. 912-915.
82. Foundation, E.R., *EQ-5D-5L User Guide, 2019 Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument*. 2019.
83. Hinz, A., et al., *The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014. **23**(2): p. 443-7.
84. Gandhi, M., et al., *vision 'bolt-on' increases the responsiveness of EQ-5D: preliminary evidence from a study of cataract surgery*. *Eur J Health Econ*. Jun, 2020. **21**(4): p. 501-511.
85. Gandhi, M., et al., *EQ-5D-5L is More Responsive than EQ-5D-3L to Treatment Benefit of Cataract Surgery*. *Patient*. Aug, 2019. **12**(4): p. 383-392.
86. Peacock, S., et al., *Vision and quality of life: development of methods for the VisQoL vision-related utility instrument*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2008. **15**(4): p. 218-23.
87. Finger, R., et al., *Evaluation of a Vision-Related Utility Instrument: The German Vision and Quality of Life Index*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013. **54**.
88. Guell, J.L., et al., *Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases*. *Ophthalmol Ther*, 2014.
89. Zhang, J. and D. Patel, *The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy--a review of molecular and cellular insights*. *Exp Eye Res*, 2015. **130**: p. 97-105.
90. Kanski, J., *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008.
91. Ishikawa, A., *Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery*. *J Cataract Refract Surg*, 2002. **28** (11): p. 1982-1992.
92. Bourne, W.M., L.R. Nelson, and D.O. Hodge, *Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. **38**: p. 779-782.
93. Yeniad, B., I. Corum, and C. Ozgun, *The effects of blunt trauma and cataract surgery on corneal endothelial cell density*. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2010. **17**: p. 354-358.
94. Sugar, J., J. Mitchelson, and M. Kraff, *The Effect of Phacoemulsification on Corneal Endothelial Cell Density*. *Arch Ophthalmol.*, 1978. **96**(3): p. 446-448.

95. Allers, A., et al., *Intraindividueller Vergleich von Intraokularlinsen aus hochrefraktivem Silikon (Allergan SI40NB) und hydrophobem Acrylat (Alcon Acrysof MA60BM)*. *Der Ophthalmologe*, 2000. **97**: p. 669-75.
96. Bourne, R.R., et al., *Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery*. *Ophthalmology*, 2004. **111** (4): p. 679-85.
97. Lang, G., *Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008: p. 121- 123.
98. Heindl, U.D.D.L.
99. Shkraba, A., *Spaltlampe*.
100. Grehn, F., *Augenheilkunde*. Springer Verlag, 2012.
101. Hashemi, H., et al., *Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet an irradiationfor keratoconus: long-term results*. *Ophthalmology*, 2013. **120**: p. 1515–20.
102. Ambrosio, R., S.D. Klyce, and S.E. Wilson, *Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients*. *J Refract Surg.*, 2003. **19**: p. 24-9.
103. Doctor, K., et al., *Simplifying and understanding various topographic indices for keratoconus using Scheimpflug based topographers*. *Indian J Ophthalmol Dec*, 2020. **68(12)**: p. 2732-2743.
104. Twa, M., *Irregular astigmatism: Diagnosis and treatment* *Optom Vis Sci*, 2009. **86**: p. 1209.
105. Ambrosio, R.J. and M.W. Belin, *Imaging of the cornea: Topography vs tomography*. *J Refract Surg.*, 2010. **26**: p. 847-9.
106. Rabinowitz, Y.S., *Keratoconus*. *Surv Ophthalmol*, 1998. **42**: p. 297-319.
107. *Pentacam*.
108. Upadhyaya, A., et al., *Pentacam – A Corneal Tomography System*. *DJO*, 2020. **31**: p. 90-95.
109. Chen, D. and A. Lam, *Reliability and repeatability of the Pentacam on corneal curvatures*. *Clin Exp Optom* 2009. **92**: p. 110e118.
110. Hashemi, H., et al., *Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results*. *Ophthalmology*, 2013. **120(8)**: p. 1515-20.
111. Ambrosio, R., F. Faria-Correia, and I. Ramos, *Enhanced Screening for Ectasia Susceptibility Among Refractive Candidates: The Role of Corneal Tomography and Biomechanics*. *Curr Ophthalmol Rep*, 2013. **1**: p. 28-38.
112. Correia, F.F., et al., *Topometric and tomographic indices for the diagnosis of keratoconus*. *Int J Kerat Ect Cor Dis*, 2012. **1(2)**: p. 92-99.
113. Arbelaez, M., et al., *Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data*. *Ophthalmology*, 2012. **119**: p. 2231-38.
114. Alio, J.L. and M.H. Shabayek, *Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus*. *J Refract* 2006. **22**: p. 539-45.
115. Buhren, J., C. Kuhne, and T. Kohnen, *Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations*. *Am J Ophthalmol*, 2007. **143**: p. 381e389.
116. *Pentacam Keratoconus*.
117. *Pentacam Keratokonus Darstellung*.
118. Fujimoto, J. and E. Swanson, *The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.Jul 1, 2016. **57(9)**: p. OCT1-OCT13.
119. Rathi, V., P. Mandathara, and S. Dumpati, *Contact lens in keratoconus*. *Indian J Ophthalmol*, 2013. **61(8)**: p. 410-5.
120. Yildiz, E., et al., *Contact lens impact on quality of life in keratoconus patients: rigid gas permeable versus soft silicone-hydrogel keratoconus lenses*. *International Journal of Ophthalmology*, 2015. **8(5)**: p. 1074-107.
121. Parker, J., K. van Dijk, and G. Melles, *Treatment options for advanced keratoconus: A review*. *Survey of Ophthalmology*, 2015. **60(5)**: p. 459 – 480.
122. Heikal, M.A., et al., *Refractive and visual outcomes after Keraring intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus assisted by femtosecond laser at 6 months follow-up*. *Clinical Ophthalmology*, 2016. **11(null)**: p. 81-86.
123. Shetty, R., et al., *Intacs in advanced keratoconus*. *Cornea*, 2008. **27**: p. 1022–9.

124. Shabayek, M. and J. Alió, *Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(9): p. 1643–52.
125. Alio, J.L., et al., *One or 2 Intacs segments for the correction of keratoconus*. *J Cataract Refract Surg* 2005. **31**: p. 943-53.
126. Kanellopoulos, A., et al., *Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications*. *Cornea*, 2006. **25**: p. 29–33.
127. Vega-Estrada, A., et al., *Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment*. *Am J Ophthalmol.*, 2013. **155**(3): p. 575–84.
128. Vega-Estrada, A., J. Alio, and A. Plaza-Puche, *Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: five-year follow-up*. *J Cataract Refract Surg*, 2015. **41**(6): p. 1145–52.
129. Godefrooij, D., et al., *Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking*. *Acta Ophthalmol*, 2016. **94**(7): p. 675–8.
130. Sandvik, G., et al., *Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasties in patients with keratoconus?* *Cornea*, 2015. **34**(9): p. 991–5.
131. Wollensak, G., *Corneal collagen crosslinking: new horizons*. *Expert Rev Ophthalmol*, 2010. **5**: p. 201–15.
132. Zhang, Y., A. Conrad, and G. Conrad, *Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking*. *J Biol. Chem.*, 2011. **286**(15): p. 13011–22.
133. Yam, J., C. Chan, and A. Cheng, *Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia*. *J Refract Surg.*, 2012. **28**(7): p. 475–81.
134. Wollensak, G., E. Sporn, and T. Seiler, *[Treatment of keratoconus by collagen cross linking]*. *Ophthalmologie*, 2003. **100**(1): p. 44-9.
135. Spoerl, E., F. Raiskup-Wolf, and L.E. Pillunat, *Biophysikalische Grundlagen der Kollagenvernetzung*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2008. **225**: p. 131-137.
136. Caporossi, A., et al., *Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study*. *Am J Ophthalmol*, 2010. **149**(4): p. 585-93.
137. Hersh, P., S. Greenstein, and K. Fry, *Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results*. *J Cataract Refract Surg*, 2011. **37**(1): p. 149–60.
138. Vinciguerra, P., et al., *Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking*. *Ophthalmology*, 2009. **116**: p. 369–78.
139. Raiskup, F., et al., *Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: tenyear results*. *J Cataract Refract Surg*, 2015. **41**(1): p. 41–6.
140. Koller, T., M. Mrochen, and T. Seiler, *Complication and failure rates after corneal crosslinking*. *J Cataract Refract Surg*, 2009. **35**(8): p. 1358–62.
141. Kymionis, G., et al., *Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas*. *Am J Ophthalmol.*, 2012. **153**(1): p. 24–8.
142. Kymionis, G., *Corneal collagen cross linking-PLUS*. *Open Ophthalmol J*, 2011. **5**: p. 10.
143. Kymionis, G., et al., *Combined corneal collagen cross-linking and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconus*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011. **42**: p. 22–5.
144. Kanellopoulos, A. and G. Asimellis, *Novel placido-derived topography-guided excimer corneal Ophthalmol Ther 6:245–262 259 normalization with cyclorotation adjustment: enhanced Athen's protocol for keratoconus*. *J Refract Surg.*, 2017. **31**(11): p. 768–73.
145. Kymionis, G., et al., *Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for ectatic disorders: Cretan protocol*. *J Cataract Refract Surg*, 2013. **39**: p. 1939.

146. Alio, J.L., et al., *Crosslinking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation*. J Refract Surg, 2011. **27**: p. 737-43.
147. Cakir, H., et al., *Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus*. Eur J Ophthalmol, 2013. **23(5)**: p. 629–34.
148. Vicente, L. and B. Boxer Wachler, *Factors that correlate with improvement in vision after combined Intacs and trans-epithelial corneal crosslinking*. Br J Ophthalmol, 2010. **94(12)**: p. 1597–601.
149. Ferenczy, P., et al., *Femtosecond-assisted intrastromal corneal ring implantation for keratoconus treatment: a comparison with crosslinking combination*. Arq Bras Oftalmol, 2015. **78(2)**: p. 76-81.
150. Liu, X., et al., *Investigation of the efficiency of intrastromal ring segments with cross-linking using different sequence and timing for keratoconus*. Int J Ophthalmol, 2015. **8(4)**: p. 703–8.
151. Coskunseven, E., et al., *Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus*. J Cataract Refract Surg, 2009. **35(12)**: p. 2084–91.
152. Antonios, R., A. Dirani, and A. Fadlallah, *Safety and visual outcome of Visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus: up to 2 years of follow-up*. J Ophthalmol;2015:514834, 2015.
153. Kymionis, G., et al., *Photorefractive keratectomy followed by same-day corneal collagen cross-linking after intrastromal corneal ring segment implantation for pellucid marginal degeneration*. J Cataract Refract Surg, 2010. **36**: p. 1783–5.
154. Yildirim, Y., et al., *Comparison of accelerated corneal collagen cross-linking types for treating keratoconus*. Curr Eye Res, 2017. **30**: p. 1–5.
155. Tomita, M., M. Mita, and T. Huseynova, *Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40(6)**: p. 1013–20.
156. Ng, A., T. Chan, and A. Cheng, *Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus*. Clin Exp Ophthalmol., 2016. **44(1)**: p. 8–14.
157. Melles, G., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. Cornea, 2006. **25(8)**: p. 987-90.
158. Price, F.J. and M. Price, *Evolution of endothelial keratoplasty*. Cornea, 2013. **32(1)**: p. 28-32.
159. Price, M., R.J. Thompson, and F.J. Price, *Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts*. Arch Ophthalmol., 2003. **121(8)**: p. 1087-92.
160. Dapena, I., et al., *Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty*. Arch Ophthalmol Jan, 2011. **129(1)**: p. 88-94.
161. Bahar, I., et al., *Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty*. Ophthalmology Sep, 2008. **115(9)**: p. 1525-33.
162. Steven, P., et al., *Immunreaktionen nach DMEK, DSAEK und DALK [Immune reactions after DMEK, DSAEK and DALK]*. Klin Monbl Augenheilkd., 2013. **230(5)**: p. 494-9.
163. Heinzlmann, S., et al., *Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Mar, 2016. **254(3)**: p. 515-22.
164. Guerra, F., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss*. Ophthalmology Dec, 2011. **118(12)**: p. 2368-73.
165. Anshu, A., M.O. Price, and F.W.J. Price, *Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**: p. 536-40.
166. Bukowiecki, A., et al., *Wound-Healing Studies in Cornea and Skin: Parallels, Differences and Opportunities*. International Journal of Molecular Sciences, 2017. **18(6)**: p. 1257.
167. Bochmann, F. and I. Schipper, *Correction of post-keratoplasty astigmatism with keratotomies in the host cornea*. J Cataract Refract Surg, 2006. **Jun;32(6)**: p. 923-8.

168. Yokogawa, H., et al., *Corneal Astigmatism Stability in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Corneal Dystrophy*. *Cornea*, 2016. **35**(7): p. 932-7.
169. Ardjomand, N., et al., *Lamellar corneal dissection for visualization of the anterior chamber before triple procedure*. *Eye (Lond)*, 2007. **Sep;21**(9): p. 1151-4.
170. Keane, M., et al., *Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **Jul 22**(7): p. CD009700.
171. Seitz, B., et al., *Stadiengerechte Therapie des Keratokonus*. *Der Ophthalmologe*, 2021. **118**(10): p. 1069-1088.
172. Reinhard, T. and R. Sundmacher, *Therapeutische Strategien bei rezidivierender Erosio Nach mechanischem Trauma, bei epithelialer Basalmembrandystrophie und idiopathischer Genese*. *Ophthalmologe*, 2000. **97**: p. 157–172
173. Bundesärztekammer, *Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung*. 2018.
174. Eberwein, P., et al., *Allogenic limbo-keratoplasty with conjunctivoplasty, mitomycin C, and amniotic membrane for bilateral limbal stem cell deficiency*. *Ophthalmology May*, 2012. **119**(5): p. 930-7.
175. Romero-Jiménez, M. and e. al, *Keratoconus: A review*. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2010. **33**(4): p. 157 – 166.
176. Sarezky, D., et al., *Trends in Corneal Transplantation In Keratoconus*. *Cornea*, 2017. **36**(2): p. 131-137.
177. Downie, L.E. and R.G. Lindsay, *Contact lens management of keratoconus*. *Clin Exp Optom*, 2015. **98**: p. 299– 311.
178. Sray, W., et al., *Factors associated with the Need for penetrating keratoplasty in keratoconus*. *Cornea*, 2002. **21**(8): p. 784-6.
179. Reeves, W. Sherman, and e. al, *Risk Factors for Progression to Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus*. *American Journal of Ophthalmology*, 2005. **140**(4): p. 607.e1 - 607.e6.
180. Gordon, M., et al., *Clek Study Group. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus*. *Am J Ophthalmol Dec*, 2006. **142**(6): p. 923-30.
181. Muraine, M., et al., *Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Mar*, 2003. **241**(7): p. 571-576.
182. Pramanik, S., et al., *Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(9): p. 1633-8.
183. *TIEFE ANTERIORE KERATOPLASTIK: DEEP ANTERIOR LAMELLAR KERATOPLASTY (DALK)*. Hornhaut- & Transplantationschirurgie, LIONS-Hornhautbank.
184. *Primäres Transplantatversagen*.
185. Henein, C. and M. Nanavaty, *Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2017. **40**(1): p. 3–14.
186. Jones, M., et al., *Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United Kingdom*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. **50**: p. 5625–9.
187. Kamiya, K., et al., *Three-year follow-up of posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus*. *Br J Ophthalmol*, 2015. **99**: p. 177–83.
188. Nanavaty, M., D. Lake, and S. Daya, *Outcomes of pseudophakic toric intraocular lens implantation in keratoconic eyes with cataract*. *J Refract Surg.*, 2012. **28**(12): p. 884–9.
189. Mazzotta, C., et al., *Accelerated corneal collagen cross-linking using topography-guided UV-A energy emission: preliminary clinical and morphological outcomes*. *J Ophthalmol.*, 2016. **2016**: p. 2031031.
190. Peyman, A., et al., *Stromal demarcation line in pulsed versus continuous light accelerated corneal cross-linking for keratoconus*. *J Refract Surg*, 2016. **32**: p. 206–8.

191. Armstrong, B., et al., *Biological and biomechanical responses to traditional epithelium-off and transepithelial riboflavin-UVA CXL techniques in rabbits*. J Refract Surg., 2013. **29(5)**: p. 332–41.
192. Kissner, A., et al., *Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/riboflavin corneal collagen cross-linking*. Curr Eye Res, 2010. **35(8)**: p. 715–21.
193. Eljarrat-Binstock, E. and A. Domb, *Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery*. J Controlled Release, 2006. **110(3)**: p. 479–89.
194. Bonnel, S., et al., *Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus*. J Refract Surg., 2015. **31(1)**: p. 36–40.
195. Lie, J., et al., *Isolated Bowman layer transplantation to manage persistent subepithelial haze after excimer laser surface ablation*. J Cataract Refract Surg, 2010. **36(6)**: p. 1036–41.
196. van Dijk, K., et al., *Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132(4)**: p. 495–501.
197. van Dijk, K., et al., *Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus*. Ophthalmology, 2015. **122(5)**: p. 909–17.
198. Schwarz, S., FFAO, Diplomate in Cornea, Contact Lenses and Refractive Technologies, Optometrist / MCOptom.
199. Pesudovs, K., et al., *Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire*. Journal of cataract and refractive surgery, 2010. **36(5)**: p. 718-32.
200. Gittel, L., et al., *Piloting Rasch model scoring of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire in uveitis*. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, 2024. **(2024) 14:16**.
201. Marella, M., et al., *The Psychometric Validity of the NEI VFQ-25 for Use in a Low-Vision Population*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010. **51(6)**: p. 2878-2884.
202. Nickels, S., et al., *The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) - reference data from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS)*. Health and quality of life outcomes, 2017. **15(1)**: p. 156.
203. Drosch, S., et al., *Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr*. Empfehlung der DIG und des BVA Deutschlands, 2019. **7. vollständig überarbeitete Auflage**.
204. Dana, R., et al., *Patient-Reported Burden of Dry Eye Disease in the United States: Results of an Online Cross-Sectional Survey*. American journal of ophthalmology., 2020. **216::** p. 7-17.
205. Kymes, S.M., et al., *Quality of life in keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2004. **138(4)**: p. 527-35.
206. Mahdaviadzad, H., et al., *Vision-Related Quality of Life in Iranian Patients With Keratoconus: National Eye Institute Vision Function Questionnaire-25*. Eye & contact lens, 2018. **44 Suppl 2**: p. S350-s4.
207. Steinberg, J., et al., *Quality of life in stable and progressive 'early-stage' keratoconus patients*. Acta ophthalmologica, 2021. **99(2)**: p. e196-e201.
208. V, S., et al., *Vision-related quality of life and dependency in French keratoconus patients: Impact study*. Journal of cataract and refractive surgery, 2017. **43(12)**: p. 1582-90.
209. Terheyden, J. and R. Finger, *[Vision-related Quality of Life with Low Vision - Assessment and Instruments]*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2019. **236(3)**: p. 261-8.
210. Medeiros, F., et al., *Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients*. Ophthalmology, 2015. **122(2)**: p. 293-301.
211. Huber, M., et al., *Health-Related Quality of Life of the General German Population in 2015: Results from the EQ-5D-5L*. International journal of environmental research and public health, 2017. **14(4)**.
212. Encheva, M., et al., *EQ-5D-5L Bulgarian population norms*. Eur J Health Econ, 2020. **21(8)**: p. 1169-78.
213. Tan, Z., et al., *Health-related quality of life as measured with EQ-5D among populations with and without specific chronic conditions: a population-based survey in Shaanxi Province, China*. PloS one, 2013. **8(7)**: p. e65958.

214. Lee, H., et al., *Health-related quality of life in coronary heart disease in Korea: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2011*. *Angiology*, 2015. **66(4)**: p. 326-32.
215. Golicki, D., et al., *Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire*. *Adv Clin Exp Med*, 2015. **24(1)**: p. 139-46.

## **8 Geräteverzeichnis**

- 1) Endothelmikroskop Specular microscope SP-3000 der Firma Topcon Corporation, Tokyo, Japan
- 2) Pentacam ®, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland
- 3) Oculus Mesotest ® II, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland

## 9 Abkürzungsverzeichnis

IC3D	International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies
NEI-VFQ 25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25
BCVA	bestkorrigierter Visus
SLT	Spaltlampen-Hornhautausdünnung
ACV	Vorderkammervolumen
KMI	Keratokonius-Match-Index
TCTy	dünnsste Hornhautdicke an der vertikalen Achse
BADISTAPEX	Abstand vom Apex zur dünnsten Stelle
SKIAREFLEX	helle Reflexion des nasalen Bereichs des Limbus
ASPA	vordere Asphärität
ASPP	hintere Asphärität
CLEK	Collaborative Longitudinal Evaluation of KC
ORA	Ocular Response Analyzer
TKC	Keratokoniusgrad
DCVA	bestkorrigierter Fernvisus
pKP	perforierende Keratoplastik
OCT	optische Kohärenztomographie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
VrQoL	Vision Related Quality of Life
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
RFVP	Refractive Status and Vision Profile
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQVAS	EQ-Visuelle Analogskala

HUI3	Health Utilities Index 3
VisQoI	Vision-Related-Utility-Instrument
BAD_D	Belin-Ambrósio enhanced ectasia display total deviation value
ART max.	maximum Ambrosios relational thickness index
ART avg	average Ambrosio's relational thickness
ISV	Index of Surface Variance
IVA	Index of Vertical Asymmetry
D	Dioptrien
DALK	tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik
ICRS	intrastromale corneale Ringsegmente
PRK	photorefraktäre Keratektomie
t-PTK	transepithelialer phototherapeutischer Keratektomie
PIOL	phaken intraokularen Linsen
DSAEK	Descement's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DGfG	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik

## 10 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Pfeiffer, sowie meiner Betreuerin Frau Dr. Susanne Marx-Gross für die Übertragung des Themas und der Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Susanne Marx-Gross zusätzlich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mir bei der Erstellung der fertigen Arbeit eine große Hilfe waren, herzlich bedanken. Ebenfalls hat der nicht-wissenschaftliche Teil unsere Zusammenarbeit mich unterstützt und motiviert.

Herrn PD Dr. Daniel Wollschläger danke ich für die Unterstützung der statistischen Auswertung und den freundlichen und kompetenten Erklärungen.

Allen Mitarbeitern der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz, sowie allen Teilnehmern meiner Studie bin ich dankbar für die erfolgreiche Zusammenarbeit.

Meiner leider bereits verstorbenen Mutter Karin Müller-Kröll und meinem Vater Dieter Kröll widme ich diese Arbeit, um die emotionale Unterstützung während meines Studiums und der Erarbeitung zu würdigen.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Kollegin und Freundin Annalena Kochems für die fachliche und sprachliche Unterstützung sowie bei meinen Geschwistern Patricia und Tobias Kröll bedanken, die mich immerwährend gestärkt und motiviert haben.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Angelina Kröll

### Schulbildung

1996 – 2000 Mittelpunktschule Hungen

2000 – 2009 Gymnasium Nidda

Juni 2009 Allgemeine Hochschulreife Gymnasium Nidda

### Studium und Beruf

09/2009 – 05/2010 Pflegepraktikum in der Asklepios Neurologischen Klinik Bad Salzhausen

06/2010 – 09/2010 Pflegehelferin in der Asklepios Neurologischen Klinik Bad Salzhausen

10/2010 – 09/2013 Ausbildung zur Physiotherapeutin an der Physiotherapieschule Hessisch Lichtenau

10/2013 – 04/2015 angestellte Physiotherapeutin in der Asklepios Neurologischen Klinik Bad Salzhausen

04/2015 – 06/2021 Medizinstudentin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

07/2021 – bestehend Assistenzärztin in Weiterbildung im Fach Orthopädie/Unfallchirurgie im Krankenhaus Nordwest Frankfurt

### Dissertation

06/2017 – 2024 Titel: Evaluation der Auswirkung der UV-Vernetzungsbehandlung mit Riboflavin zur Therapie des Keratokonus auf die Lebensqualität: Vergleich der Keratokonuspatienten mit und ohne Behandlung

## 12 Anhang

- (1) Einwilligungserklärung Interventionsgruppe
- (2) Einwilligungserklärung Kontrollgruppe
- (3) Untersuchungsbogen inkl. Mesotest II
- (4) Fragebogen NEI-VFQ 25
- (5) Fragebogen EQ-5D-5L
- (6) EQ-VAS

Seite 1/4

Direktor  
Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer  
  
Dr. Susanne Marx-Gross  
Leitung Keratokonuszentrum  
Augenklinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Telefon: +49 (0) 6131 17-6039  
Telefax: +49 (0) 6131 17-6481  
E-Mail: susanne.marx-gross@uni-mainz.de

Mainz, xxx

### **Klinische Studie:**

Evaluation der Auswirkung der UV-Vernetzungsbehandlung mit Riboflavin zur Therapie des Keratokonus auf die Lebensqualität: Vergleich der Keratokonuspatienten mit und ohne Behandlung

Studienleiter: Dr. Susanne Marx-Gross

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Der folgende Text soll Sie über die Studie informieren. **Bitte lesen Sie die Patientenaufklärung genau durch!**

Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie diese jederzeit dem behandelnden Arzt stellen.

### **Studienzweck:**

Wir möchten Sie bitten an einer klinischen Studie teilzunehmen, die zum Ziel hat, die Auswirkung des Corneal-Crosslinking/der UV-Vernetzungsbehandlung auf die Lebensqualität der Patienten zu bewerten. Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut, die im Laufe des Lebens zu einer irregulären Hornhautverkrümmung mit Hornhautverdünnung führt. Diese Irregularitäten setzen die Sehschärfe herab, die sich häufig nicht mit einer Brille verbessern lässt. Meistens wird der Keratokonus zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr diagnostiziert, nämlich dann, wenn die Irregularität das Zentrum der Hornhaut erreicht. Als Behandlungsmöglichkeit steht die UV-Vernetzungsbehandlung zur Verfügung. Für diese Behandlung wird ultraviolettes Licht therapeutisch genutzt. In Kombination mit Riboflavin-Augentropfen (Vitamin B2-Abkömmling), erfolgt eine photochemische Vernetzung der oberflächlichen Kollagenfibrillen der Hornhaut, wodurch eine Quervernetzung der

Seite 2/4

Kollagenfasern erreicht wird. Dadurch wird die Hornhaut mechanisch stabiler. Das Ziel der UV-Vernetzungsbehandlung ist eine Zunahme der Hornhautverkrümmung aufzuhalten. Diese Behandlung ist bei Ihnen geplant. Diese Studie dient dazu, Erkenntnisse über die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Behandlung zu erfassen. Dabei werden die Informationen über subjektive Empfindung der Patienten in zwei Gruppen (Keatokonuspapienten mit und ohne Behandlung) anhand von Fragebögen gesammelt und verglichen.

**Studienablauf:**

Folgende Untersuchungen/Aufklärungen/Informationen werden im Rahmen Ihrer normalen Untersuchungen vor und nach der Behandlung durchgeführt bzw. erhoben (Dauer ca. 30 Minuten):

1. Schriftliche Aufklärung des Studienteilnehmers.
2. Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.
3. Demographische Informationen (Alter, Geschlecht, Wohnort)
6. Ausfüllen verschiedener Fragebögen (Lebensqualität und Augenbefindlichkeit). Dauer 15 min.
10. Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendung.

Diese Untersuchungen/Befragungen werden vor Planung der Operation, sowie 6 Monate nach der Operation durchgeführt. Am ersten postoperativen Tag sowie nach 1 und 4 Wochen werden diese im Rahmen der kurzen Kontrolluntersuchungen durchgeführt und nach ca 3 Monaten im Rahmen eines Telefontermins mit Ausfüllen der Fragebögen.

**Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig!**

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile befürchten zu müssen ihre Einwilligung widerrufen. Mit der Studienteilnahme ist kein persönlicher Nutzen verbunden.

**Gefährdungshaftung:**

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht

Seite 3/4

abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. In Zweifelsfällen muss dabei der Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert

**Datenschutz:**

Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form, (d.h. kodiert ohne Angaben von Namen, Anschrift, Initialen, oder Ähnliches). Die Daten können Ihrer Person nicht zugeordnet werden. Eine Weitergabe oder Veröffentlichung der Daten und Ergebnisse an Dritte erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. sie sind Ihrer Person nicht mehr zuzuordnen.

Seite 4/4

**Einwilligungserklärung**

Ich erkläre mich bereit an der o.g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.**

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Teilnehmer-Nr. ....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

.....  
Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden Arztes/der Ärztin

Seite 1/4

Direktor  
Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer  
Dr. Susanne Marx-Gross  
Leitung Keratokonuszentrum  
Augenklinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Telefon: +49 (0) 6131 17-6039  
Telefax: +49 (0) 6131 17-6481  
E-Mail: susanne.marx-gross@uni-mainz.de

Mainz, xxx

### **Klinische Studie:**

Evaluation der Auswirkung der UV-Vernetzungsbehandlung mit Riboflavin zur Therapie des Keratokonus auf die Lebensqualität: Vergleich der Keratokonuspatienten mit und ohne Behandlung

Studienleiter: Dr. Susanne Marx-Gross

### **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Der folgende Text soll Sie über die Studie informieren. **Bitte lesen Sie die Patientenaufklärung genau durch!**

Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie diese jederzeit dem behandelnden Arzt stellen.

### **Studienzweck:**

Wir möchten Sie bitten an einer klinischen Studie teilzunehmen, die zum Ziel hat, die Auswirkung des Corneal-Crosslinking/ der UV-Vernetzungsbehandlung auf die Lebensqualität der Patienten zu bewerten. Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut, die im Laufe des Lebens zu einer irregulären Hornhautverkrümmung mit Hornhautverdünnung führt. Diese Irregularitäten setzen die Sehschärfe herab, die sich häufig nicht mit einer Brille verbessern lässt. Meistens wird der Keratokonus zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr diagnostiziert, nämlich dann, wenn die Irregularität das Zentrum der Hornhaut erreicht. Als Behandlungsmöglichkeit einer voranschreitenden Keratokonuserkrankung steht die UV-Vernetzungsbehandlung zur Verfügung. Das Ziel dieser Behandlung ist eine Zunahme der Hornhautverkrümmung aufzuhalten. **Diese Behandlung ist bei Ihnen zwar nicht geplant,** aber durch Ihre Teilnahme gewinnen wir Erkenntnisse über den Einfluss der Therapie auf die

Seite 2/4

Lebensqualität der Patienten. Dabei werden die Informationen über subjektive Empfindung der Patienten anhand von Fragebögen gesammelt.

**Studienablauf:**

Folgende Untersuchungen/Aufklärungen/Informationen werden im Rahmen der Untersuchung/Studie durchgeführt bzw. erhoben (Dauer ca. 30 Minuten):

1. Schriftliche Aufklärung des Studienteilnehmers.
2. Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.
3. Demographische Informationen (Alter, Geschlecht, Wohnort)
6. Ausfüllen verschiedener Fragebögen (Lebensqualität und Augenbefindlichkeit). Dauer 15 min.
10. Nyktometeruntersuchung zur Bestimmung des Nachtsehens und der Blendung.

Alle aufgeführten Untersuchungen werden im Rahmen der normalen Kontrolluntersuchungen der Krankenversorgung durchgeführt.

Diese Untersuchungen werden einmal als Basis, sowie nach 6 Monate durchgeführt.

Studienspezifisch sind die Fragebögen und die Untersuchung des Nachtsehens.

**Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig!**

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile befürchten zu müssen ihre Einwilligung widerrufen. Mit der Studienteilnahme ist kein persönlicher Nutzen verbunden.

**Gefährdungshaftung:**

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. In Zweifelsfällen muss dabei der Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert

**Datenschutz:**

Seite 3/4

Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form, (d.h. kodiert ohne Angaben von Namen, Anschrift, Initialen, oder Ähnliches). Die Daten können Ihrer Person nicht zugeordnet werden. Eine Weitergabe oder Veröffentlichung der Daten und Ergebnisse an Dritte erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. sie sind Ihrer Person nicht mehr zuzuordnen.

Seite 4/4

**Einwilligungserklärung**

Ich erkläre mich bereit an der o.g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.**

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Teilnehmer-Nr. ....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

.....  
Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden Arztes/der Ärztin

# Untersuchungsbogen

Patientencode:  Datum: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_

Patienteninformation und Einwilligung erfolgt

**Anamnese**

Erstdiagnose KK \_\_\_\_\_ (Jahr) \_\_\_\_\_ (Lebensjahr) Symmetrie R L ( $\diamond$ =)

Progression topographisch / anamnestisch: \_\_\_\_\_

Nebendiagnosen \_\_\_\_\_

**RA**

**LA**

**Visus**

CL-Intol. \_\_\_\_\_ / Nichts/ Brille/ wCL/ hCL

sc \_\_\_\_\_ sL \_\_\_\_\_

ccs (Brille/wCL/hCL) \_\_\_\_\_

hCL Karenz \_\_\_\_\_ Tragezeit/d \_\_\_\_\_

BCVA \_\_\_\_\_ ( / / °)

Keratokonus Grad \_\_\_\_\_

Obj. Refraktion \_\_\_\_\_

CL-Intol. \_\_\_\_\_ / Nichts/ Brille/ wCL/ hCL

sc \_\_\_\_\_ sL \_\_\_\_\_

ccs (Brille/wCL/hCL) \_\_\_\_\_

hCL Karenz \_\_\_\_\_ ,Tragezeit/d \_\_\_\_\_

BCVA \_\_\_\_\_ ( / / °)

Keratokonus Grad \_\_\_\_\_

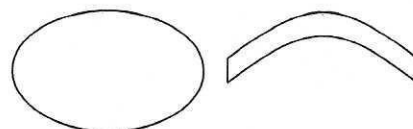
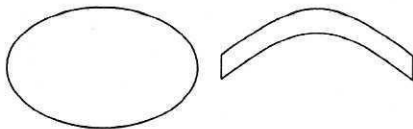
Obj. Refraktion \_\_\_\_\_

**Nyktometeruntersuchung**

Ohne Blendung: \_\_\_\_\_

Mit Blendung: \_\_\_\_\_

**Spaltlampe**



Tensio \_\_\_\_\_ mmHg (letzte Massnahme)

VAA \_\_\_\_\_

- Munson  Vogt-striae  Narben  
 HH-Verdünnung  Fleischer-Ringe

Besonderheiten \_\_\_\_\_

Tensio \_\_\_\_\_ mmHg (letzte Massnahme)

VAA \_\_\_\_\_

- Munson  Vogt-striae  Narben  
 HH-Verdünnung  Fleischer-Ringe

Besonderheiten \_\_\_\_\_

Oculus- Pentacam	RA	LA
Rmin		
Dünnste Stelle		
ISV		
IVA		
KI		
CKI		
IHA		
IHD		
TKC		
Endothel		

Fragebögen

Tel.- Termin Vereinbarung

\_\_\_\_\_

Oberärztin/-arzt

Assistenzärztin/- arzt

## Fragebogen zur Sehkraft

Bitte markieren Sie das Feld, das die Frage für Sie am besten beantwortet.

**1. Wie würden Sie im allgemeinen ihren Gesundheitszustand beschreiben:**

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Mittelmäßig	Schlecht
1	2	3	4	5

**2. Wie würden Sie heute Ihre Sehkraft bewerten, die sie mit Brille oder Kontaktlinsen haben?**

Ausgezeichnet	Gut	Mittelmäßig	Schlecht	Sehr schlecht	Vollständig blind
1	2	3	4	5	6

**3. Wie oft sorgen Sie sich um ihre Sehkraft?**

Niemals	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
1	2	3	4	5

**4. In welchem Ausmaß hatten Sie in der Vergangenheit Schmerzen oder Beschwerden in und um Ihre Augen?**

Gar keine	Leichte	Mittelmäßige	Starke	Sehr starke
1	2	3	4	5

**5. Wie groß sind Ihre Schwierigkeiten beim Lesen einer normal gedruckten Zeitung? Haben Sie...**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen der Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**6. Wie stark sind Ihre Schwierigkeiten, wenn Sie auf Ihrer Arbeit oder beim Ausüben von Hobbies in der Nähe gut sehen müssen, z.B. beim Kochen, Nähen, bei der Hausarbeit, beim Benutzen von Werkzeug. Würden Sie sagen:**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**7. Haben sie aufgrund Ihrer Sehkraft Probleme, etwas in einem unübersichtlichen Regal zu finden?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**8. Wie groß sind Ihre Schwierigkeiten, Straßenschilder oder die Namen von Geschäften zu lesen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**9. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft bei Dämmerung oder in der Nacht Schwierigkeiten, Stufen, Treppen oder den Bordstein herabzusteigen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**10. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Dinge neben sich zu sehen, wenn Sie irgendwo entlang gehen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**11. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten zu sehen, wie andere auf das reagieren, was Sie gerade gesagt haben?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**12. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Ihre eigene Kleidung farblich zusammenzustellen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**13. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, neue Bekannte in deren Wohnung zu besuchen oder auf Partys oder im Restaurant zu erkennen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**14. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, ins Kino oder Theater zu gehen oder Sportveranstaltungen zu besuchen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**15. Nun möchte ich Fragen zum Auto fahren stellen. Fahren Sie zur Zeit, oder wenigstens manchmal, Auto?**

Ja	Nein
1	2

**15.a. Wenn NEIN. Sind Sie bisher nie Auto gefahren oder haben Sie das Auto fahren aufgegeben?**

Bin nie Auto gefahren	Habe das Auto fahren aufgegeben
1	2

**15.b. Wenn Sie das AUTO FAHREN AUFGEGEBEN HABEN. War es hauptsächlich wegen der Sehkraft, gab es andere Gründe, oder war es sowohl wegen Ihrer Sehkraft als auch aus anderen Gründen?**

Hauptsächlich wegen der Sehkraft	Hauptsächlich wegen anderer Gründe	Sowohl wegen der Sehkraft als auch aus anderen Gründen
1	2	3

**15.c. Wenn Sie AUTO FAHREN. Wie starke Schwierigkeiten haben Sie beim Auto fahren, wenn Sie am Tag durch bekannte Gegenden fahren?**

Keine	Wenig	Ziemlich	Starke
1	2	3	4

**16. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, nachts Auto zu fahren?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**Die nächsten Fragen behandeln Dinge, die Sie vielleicht aufgrund Ihrer Sehkraft tun, z.B. bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten im Haushalt, bei der Kinderpflege, in der Schule oder bei gesellschaftlichen Aktivitäten. Bei jeder Frage antworten Sie bitte, ob dies für sie immer zutrifft, meistens, manchmal, selten oder nie.**

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie					
1	2	3	4	5					
17.	Bringen Sie weniger zustande, als Sie sich vorgenommen haben?				1	2	3	4	5
18.	Können Sie nicht so lange arbeiten oder andere Aktivitäten durchführen wie Sie gerne möchten?				1	2	3	4	5

19. Wie stark hindern Sie Schmerzen oder Beschwerden in und um Ihre Augen, wie z.B. Brennen der Augen, Jucken, Schmerzen, daran, das zu tun, was Sie tun möchten? Würden Sie sagen:

Niemals	Manchmal	Die Hälfte	Die meiste Zeit	Immer
1	2	3	4	5

Die nächsten Fragen behandeln Ihr Umgehen mit Ihrem Sehvermögen. Bitte markieren Sie für jede Aussage, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch ist oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch					
1	2	3	4	5					
20.	Wegen meiner Sehkraft	bleibe ich die meiste Zeit zu Hause							
21.	Wegen meiner Sehkraft	bin ich die meiste Zeit gehemmt							
22.	Wegen meiner Sehkraft	habe ich sehr wenig Kontrolle über das, was ich tue							
23.	Wegen meiner Sehkraft	muß ich mich zu sehr auf andere Menschen verlassen							
24.	Wegen meiner Sehkraft	benötige ich viel Hilfe von Anderen							

Bei der folgenden Aussage markieren Sie bitte, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch					
1	2	3	4	5					
25.	Ich mache mir Sorgen darüber, daß ich wegen meiner eingeschränkten Sehkraft mir oder anderen Probleme bereiten werde								

A1. Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala bewerten, bei der 0 die schlechteste mögliche und 10 die bestmögliche Gesundheit bezeichnet.

Schlechteste										Beste
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

A2. Wie würden Sie Ihre heutige Sehkraft auf einer Skala bewerten, bei der 0 die schlechteste mögliche und 10 die bestmögliche Sehkraft bezeichnet.

Schlechteste										Beste
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

**A3. Wenn Sie Ihre Brille oder Kontaktlinsen tragen, wie stark sind Ihre Schwierigkeiten, wenn Sie die kleine Schrift im Telefonbuch, auf einer Arzneiflasche oder auf einem Formular lesen wollen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A4. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten herauszufinden, ob die Rechnung, die man Ihnen ausstellt, korrekt ist?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A5. Haben sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, sich vor dem Spiegel zu rasieren, oder Ihr Haar zu frisieren, oder sich zu schminken?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A6. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Menschen, die Sie kennen, in einem Raum wiederzuerkennen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A7. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten zu joggen oder spazieren zu gehen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A8. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, das Fernsehprogramm zu sehen und sich daran zu erfreuen?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A9. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Freunde und Familienangehörige bei Ihnen zu Hause zu bewirten und zu unterhalten?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

**A10. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, unter schlechten Bedingungen Auto zu fahren, wie bei schlechtem Wetter, in der Hauptverkehrszeit, auf der Autobahn oder im Stadtverkehr?**

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

Die nächsten Fragen behandeln Dinge, die Sie vielleicht aufgrund Ihrer Sehkraft tun, z.B. bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten im Haushalt, bei der Kinderpflege, in der Schule oder bei gesellschaftlichen Aktivitäten. Bei jeder Frage antworten Sie bitte, ob dies für sie immer zutrifft, meistens, manchmal, selten oder nie.

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie					
1	2	3	4	5					
A11a.	Benötigen Sie mehr Hilfe von anderen?				1	2	3	4	5
A11b.	Sind Sie in den Dingen, die Sie tun wollen, eingeschränkt?				1	2	3	4	5

Die nächsten Fragen behandeln Ihr Umgehen mit Ihrem Sehvermögen. Bitte markieren Sie für jede Aussage, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch ist oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch						
1	2	3	4	5						
A12.	Wegen meiner Sehkraft bin ich oft gereizt					1	2	3	4	5
A13.	Wegen meiner Sehkraft gehe ich nicht alleine aus dem Haus					1	2	3	4	5

## Gesundheitsfragebogen nach EQ-5D-5L

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

### **Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

### **Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

### **Alltägliche Tätigkeiten**

#### **(z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)**

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

### **Schmerzen/Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe große Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

### **Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin etwas ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer.

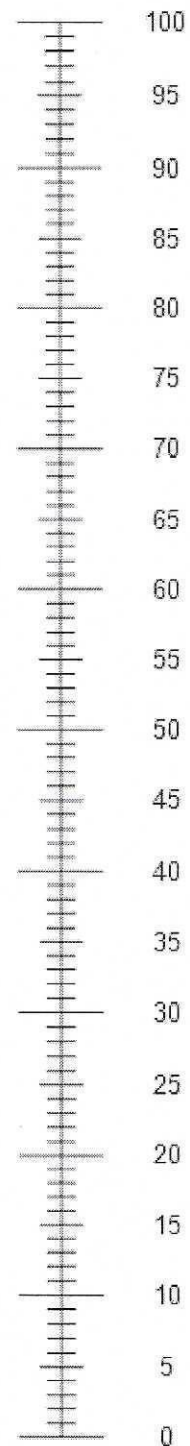
Der bestdenkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist.

Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger Gesundheitszustand:

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können