

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

Einfluss von Crosslinking auf den Astigmatismus bei Keratokonus

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

Vorgelegt von

Anne Julia Winter
aus Stühlingen

Mainz, 2024

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

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 17. September 2024

Gewidmet der lieben Familie für die allzeit unermüdliche und bedingungslose
Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
1 Einleitung	11
2 Literaturdiskussion	14
2.1 Allgemeine anatomische und physiologische Grundlagen des Auges	14
2.2 Die Kornea	15
2.2.1 Funktion.....	15
2.2.2 Form	15
2.2.3 Aufbau und Struktur.....	15
2.2.4 Innervation und Ernährung	19
2.3 Keratokonus	19
2.3.1 Definition und Historie.....	19
2.3.2 Epidemiologie und Ätiologie	21
2.3.3 Symptome und Klinik	24
2.3.4 Diagnostik und Einteilung	26
2.3.5 Therapieoptionen.....	31
2.4 Riboflavin-UVA-Crosslinking (CXL).....	34
2.4.1 Definition und Grundlagen	34
2.4.2 Prinzip des Verfahrens	35
2.4.3 Ablauf des UVA-Crosslinking.....	37
2.4.4 Indikation	40
2.4.5 Kontraindikationen, postoperative Komplikationen und Risiken	40
2.4.6 Behandlungsergebnisse im Vergleich und aktueller Stand der Literatur	41
3 Ziele dieser Arbeit	47
4 Material und Methoden.....	48
4.1 Geräte und Software	48
4.2 Begriffsdefinitionen.....	49

4.2.1	Präzision	49
4.2.2	Wiederholbarkeit.....	49
4.2.3	Reproduzierbarkeit	49
4.3	Studiendesign	49
4.4	Patientenkollektiv	50
4.4.1	Einschlusskriterien.....	50
4.4.2	Ausschlusskriterien.....	51
4.5	Klinische Untersuchungsmethoden.....	51
4.5.1	Präoperative Untersuchungen	51
4.5.2	Postoperative Untersuchungen und Nachsorge	53
4.6	Ablauf des Riboflavin-UVA-Crosslinking in Mainz	54
4.6.1	Crosslinking mit Standard Epi-off Verfahren.....	54
4.6.2	Crosslinking mit partieller (Grid-) Epithelentfernung	55
4.7	Statistische Datenanalyse	56
4.7.1	Deskriptive Statistik	56
4.7.2	Explorative Statistik	57
4.7.3	Auswertung astigmatischer Daten mit dem Astifix®-Programm	58
5	Ergebnisse	61
5.1	Zeitlicher Ablauf	61
5.2	Patientenkollektiv	62
5.3	Präoperativer Verlauf	63
5.3.1	Deskriptive und explorative Statistik	63
5.4	Hauptkohorte mit 12 Monaten postoperativer Beobachtungsdauer	74
5.4.1	Deskriptive und explorative Statistik	74
5.5	Langzeitverlauf mit 3 Jahren postoperativer Beobachtungsdauer.....	86
5.5.1	Patientenkollektiv.....	86
5.5.2	Deskriptive und explorative Statistik	87
5.6	Langzeitverlauf mit 5 Jahren postoperativer Beobachtungsdauer.....	95

5.6.1	Patientenkollektiv	95
5.6.2	Deskriptive und explorative Statistik	96
6	Diskussion.....	103
6.1	Patientenkollektiv	105
6.2	Auswertung der Vektoranalyse des Astigmatismus	106
6.2.1	Stabilität der gesunden Hornhaut als Vergleichsparameter und Variabilität der Messgrößen in Abhängigkeit der Messgenauigkeit der Geräte	106
6.2.2	Interpretation der Ergebnisse	111
6.3	Weitere Ergebnisse	116
7	Zusammenfassung.....	119
7.1	Stärken und Limitationen dieser Arbeit.....	120
7.2	Ausblick.....	121
8	Literaturverzeichnis	123
9	Anhang.....	134
9.1	Anhang 1 Untersuchungsbogen Keratokonus-Sprechstunde.....	134
9.2	Anhang 2 Topographie Corneale Vorderfläche	135
9.3	Anhang 3 Zeitverlauf der Topographie	136
9.4	Anhang 4 Ausgangswert der Stärke des Astigmatismus bei U0	137
10	Danksagung	138
11	Tabellarischer Lebenslauf	139

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: AUFBAU DER HORNHAUT.....	16
ABBILDUNG 2: CONICAL FORMED CORNEA	20
ABBILDUNG 3: KERATEKTASIEN:.....	21
ABBILDUNG 4: STRAHLENGANG BEIM SCHEIMPFLUGPRINZIP.....	27
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UVA-VERMITTELTEN AKTIVIERUNG VON RIBOFLAVIN UND DER BILDUNG VON SINGULETTSAUERSTOFF	36
ABBILDUNG 6 UVA-BESTRAHLUNGSEINHEIT.....	55
ABBILDUNG 7 MATERIAL UND GERÄTE.....	55
ABBILDUNG 8: ZENTRALE ABRASIO DES HORNHAUTEPITHELS: IN WEIß IST DIE ZENTRALE ABRASIO-FLÄCHE UND IN HELLBLAU DER UNVERSEHRTE RAND DES EPITHEL DARGESTELLT.....	56
ABBILDUNG 9: GRID-ABRASIO DES HORNHAUTEPITHELS: IN WEIß DARGESTELLT DIE GITTERNETZARTIGE ENTFERNUNG DES EPITHEL UND IN HELLBLAU DAS UNVERSEHRTE HORNHAUTEPIHEL.....	56
ABBILDUNG 10: AUSGABE ASTIFIX®	59
ABBILDUNG 11 ZEITLICHER ABLAUF DER PRÄ- UND POSTOPERATIVEN UNTERSUCHUNGSZEITRÄUME.....	61
ABBILDUNG 12 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U0 UND U_PRÄ (ZENTRALE ABRASIO).	66
ABBILDUNG 13 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE ZUM ZEITPUNKT U_PRÄ, U0	68
ABBILDUNG 14 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U_PRÄ UND U0 (GRID-ABRASIO).....	69
ABBILDUNG 15 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE FÜR DIE GRUPPE MIT GRID-ABRASIO ZUM ZEITPUNKT U_PRÄ UND U0	71
ABBILDUNG 16 STREUDIAGRAMM FÜR DEN BETRAG DER DIFFERENZ DES KMAX UND DEN BETRAG DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN U0 UND U_PRÄ (ZENTRALE ABRASIO)	72
ABBILDUNG 17 STREUDIAGRAMM FÜR DEN BETRAG DER DIFFERENZ DES KMAX UND DEN BETRAG DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN U0 UND U_PRÄ (GRID-ABRASIO)	73
ABBILDUNG 18 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U1 UND U0 (ZENTRALE ABRASIO).	76
ABBILDUNG 19 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE ZUM ZEITPUNKT U0 UND U1 UND VEKTORIELLE DIFFERENZ FÜR DIE GRUPPE MIT ZENTRALER ABRASIO	78
ABBILDUNG 20 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U0 UND U1 (GRID-ABRASIO).	79
ABBILDUNG 21 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE FÜR DIE GRUPPE MIT GRID-ABRASIO ZUM ZEITPUNKT U0 UND U1	81
ABBILDUNG 22 STREUDIAGRAMM FÜR DEN BETRAG DER DIFFERENZ DES KMAX UND DEN BETRAG DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN U0 UND U1 (ZENTRALE ABRASIO)	82
ABBILDUNG 23 BOXPLOTS DER DIFFERENZBETRÄGE FÜR DIE KMAX-WERTE UND STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ.....	83

ABBILDUNG 24 STREUDIAGRAMM FÜR DEN BETRAG DER DIFFERENZ DES KMAX UND DEN BETRAG DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN U0 UND U1 (GRID-ABRASIO).....	84
ABBILDUNG 25 BOXPLOTS DER DIFFERENZBETRÄGE FÜR DIE KMAX-WERTE UND STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ.....	85
ABBILDUNG 26 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U0 UND U3 (ZENTRALE ABRASIO).	89
ABBILDUNG 27 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE ZUM ZEITPUNKT U0 UND U3 UND VEKTORIELLE DIFFERENZ FÜR DIE GRUPPE MIT ZENTRALER ABRASIO	91
ABBILDUNG 28 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U0 UND U3 (GRID-ABRASIO).	92
ABBILDUNG 29 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE FÜR DIE GRUPPE MIT GRID-ABRASIO ZUM ZEITPUNKT U0 UND U3	94
ABBILDUNG 30 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U5 UND U0 (ZENTRALE ABRASIO)	98
ABBILDUNG 31 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE ZUM ZEITPUNKT U0 UND U5 UND VEKTORIELLE DIFFERENZ FÜR DIE GRUPPE MIT ZENTRALER ABRASIO	100
ABBILDUNG 32 HISTOGRAMM DER STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN U0 UND U5 (GRID-ABRASIO).	101
ABBILDUNG 33 GRAPHISCHE VEKTORANALYSE DER ASTIGMATISCHEN DATEN DER VORDERFLÄCHE ZUM ZEITPUNKT U0 UND U5 UND VEKTORIELLE DIFFERENZ FÜR DIE GRUPPE MIT GRID-ABRASIO	102

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GRADEINTEILUNG NACH AMSLER.....	29
TABELLE 2: STADIENEINTEILUNG NACH KRUMEICH.....	29
TABELLE 3: ABCD-KLASSIFIKATION NACH BELIN.....	31
TABELLE 4: GERÄTE.....	48
TABELLE 5: SOFTWARE.....	48
TABELLE 6 ALTERSVERTEILUNG IN JAHREN ZUM ZEITPUNKT DER OP FÜR DIE AUSGEWERTETEN 73 PATIENTEN	62
TABELLE 7 HÄUFIGKEITSTABELLE ZUR ANALYSE DER OP-METHODE UND DER SEITE DER BEHANDELTEN 91 AUGEN.....	62
TABELLE 8 DESKRIPTIVE STATISTIK DER PRÄOPERATIV ERHOBENEN DATEN.....	64
TABELLE 9: EXPLORATIVE STATISTIK DER PRÄOPERATIV ERHOBENEN DATEN.....	64
TABELLE 10 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER ASTIGMATISCHEN VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₀ UND U _{PRÄ}	66
TABELLE 11 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER ASTIGMATISCHEN VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₀ UND U _{PRÄ}	67
TABELLE 12 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER ASTIGMATISCHEN VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U _{PRÄ} UND U ₀	69
TABELLE 13 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER ASTIGMATISCHEN VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U _{PRÄ} UND U ₀	70
TABELLE 14 KORRELATIONSKOEFFIZIENT NACH SPEARMAN.....	72
TABELLE 15 KORRELATIONSKOEFFIZIENT NACH SPEARMAN.....	73
TABELLE 16 DESKRIPTIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN ZUM ZEITPUNKT U ₀ UND U ₁	74
TABELLE 17 EXPLORATIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN IN TABELLE 16.....	75
TABELLE 18 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₁ UND U ₀	76
TABELLE 19 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₀ UND U ₁	77
TABELLE 20 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₀ UND U ₁	79
TABELLE 21 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₀ UND U ₁	80
TABELLE 22 KORRELATIONSKOEFFIZIENT NACH SPEARMAN.....	82
TABELLE 23 KORRELATIONSKOEFFIZIENT NACH SPEARMAN.....	84
TABELLE 24: HÄUFIGKEITSTABELLE ZUR ANALYSE DER OP-METHODE AUFGETEILT NACH GESCHLECHT U ₃	86
TABELLE 25 DESKRIPTIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN ZUM ZEITPUNKT U ₀ UND U ₃	87
TABELLE 26 EXPLORATIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN IN TABELLE 25.....	88
TABELLE 27 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U ₁ UND U ₃	89

TABELLE 28 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U3	90
TABELLE 29 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U3	92
TABELLE 30 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U3	93
TABELLE 31 HÄUFIGKEITSTABELLE ZUR ANALYSE DER OP-METHODE AUFGETEILT NACH GESCHLECHT U5	95
TABELLE 32 DESKRIPTIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN ZUM ZEITPUNKT U0 UND U5	96
TABELLE 33 EXPLORATIVE STATISTIK DER ERHOBENEN DATEN IN TABELLE 32	97
TABELLE 34 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U5 UND U0.	98
TABELLE 35 ZENTRALE ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U5	99
TABELLE 36 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: STÄRKE DER VEKTORDIFFERENZ IN DIOPTRIEEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U5	101
TABELLE 37 GRID-ABRASIO VEKTORANALYSE: ACHSE DER VEKTORDIFFERENZ IN GRAD ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN U0 UND U5	101
TABELLE 38 STÄRKE DES PRÄOPERATIVEN ASTIGMATISMUS [DPT] ZUM ZEITPUNKT U0.....	137

1 Einleitung

Die Hornhaut ist als Bestandteil des dioptrischen Apparates des Auges für die Sehkraft des Menschen als visuelles Wesen von essenzieller Bedeutung.

Dr. James Wardrop fertigte 1805 unter dem Titel „conical formed Cornea“ eine Zeichnung an, die die Hornhaut mit einer konischen Wölbung nach vorne darstellt (1). 49 Jahre später referierte John Nottingham 1854 mit seiner Publikation: „practical observations on conical cornea“ ausführlich über ein Krankheitsbild, das mit einer kegelförmigen Wölbungsanomalie der Hornhaut einhergeht sowie mit einer fortschreitenden Verdünnung und gilt damit als Erstbeschreiber der Erkrankung des Keratokonus (2).

Obwohl in der Zwischenzeit 170 Jahre vergangen sind, konnten zwar durch intensive Forschung Teilaspekte zur Ätiologie der Erkrankung entschlüsselt werden, aber eine eindeutige Ursache wurde weiterhin nicht identifiziert (3). Man geht daher von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem genetische Faktoren, biochemische Prozesse, biomechanische Aspekte und Umwelteinflüsse eine Rolle spielen (3-7).

Epidemiologische Daten zur Inzidenz des Keratokonus unterliegen starken regionalen Schwankungen. Länder im Mittleren Osten und Asien haben erheblich höhere Fallzahlen als die westlichen Industrieländer (8). Während man anfänglich, möglicherweise aufgrund eingeschränkter technischer Diagnostikmöglichkeiten, von einer seltenen Erkrankung ausging (9), zeigen ganz aktuelle, groß angelegte Untersuchungen wie die „Gutenberg Health Study“, dass die Prävalenz des Keratokonus in überwiegend kaukasischer Bevölkerung etwa zehnmal höher als bisher angenommen ist (10).

Die konservative Behandlung mittels geeigneter Brillengläser und angepasster Kontaktlinsen dient in erster Linie der symptomorientierten Verbesserung des Visus, da der Keratokonus typischerweise mit einer Myopie und einem progressiven, irregulären Astigmatismus einhergeht (11).

Als Therapieoption im eigentlichen Sinne galt in weit fortgeschrittenen Fällen die Keratoplastik lange als einzige Behandlungsmöglichkeit. Da die Lebensdauer eines Spendertransplantats allerdings begrenzt ist, können gerade bei jüngeren Keratokonuspatienten auf die Gesamtlebenszeit bezogen mehrere Transplantationen nötig sein (11).

Spoerl et al. publizierten 1997 erstmals ihre Ergebnisse zu einem neuen, invasiven Verfahren, welches mittels photochemischer Quervernetzung der kollagenen Fasern der Hornhaut deren Stabilität erhöht: das Riboflavin-UVA-Crosslinking (12).

Zunächst noch im Tiermodell erforscht, konnten Wollensak et al. 2003 mit einer prospektiven, nicht-randomisierten, klinischen Studie zeigen, dass das Crosslinking auch beim menschlichen Auge eine effektive Behandlungsmethode ist, um durch die Erhöhung der Hornhautstabilität die Progression des Keratokonus zu stoppen (13).

Das wissenschaftliche Interesse am Krankheitsbild und dessen Behandlung ist groß. Laut unseren Recherchen wurden zwischen 2003 und 2023 über 7000 Artikel auf PubMed® zum Thema Keratokonus veröffentlicht (14). Oftmals steht die Behandlungsmöglichkeit durch das minimal invasive Crosslinking dabei im Fokus der Untersuchungen. War man anfangs noch bemüht mit relativ kleinen Fallzahlen die kurzfristige Effektivität nachzuweisen (15-17), wurden nach und nach auch erste Langzeitergebnisse mit vielversprechenden Resultaten veröffentlicht (18-22).

Nachdem es inzwischen zahlreiche Studien zum Standardverfahren gibt, die die Sicherheit und die Effektivität der Behandlung belegen (18, 19, 23), wurden in den vergangenen Jahren außerdem vermehrt Methoden mit abgeändertem Verfahrensablauf entwickelt, deren Wirksamkeit zum etablierten Standardprotokoll noch bewiesen werden muss (24-42).

Auch in dieser Arbeit wurde eine Untergruppe mit Abänderung des Standardprotokolls untersucht. Der grobe Ablauf des Crosslinkings nach Standardprotokoll umfasst im ersten Schritt die Entfernung (Abrasio) des Hornhautepithels. Danach wird eine 0,1%ige Riboflavin-Lösung appliziert und die Bestrahlung mit UVA-Licht vorgenommen (13). Im Wesentlichen betrifft die Änderung des Protokolls die Art der Epithelentfernung.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gruppe mit standardmäßiger, zentraler Abrasio und eine weitere Gruppe mit einer sogenannten „Grid-Abrasio“ untersucht. Während bei der zentralen Abrasio eine Zone des Hornhautepithels mittig entfernt wird, wird bei der Grid-Abrasio lediglich eine Teilentfernung des Epithels in Form eines Gitters vorgenommen.

Da sich die gewünschten Effekte der Grid-Abrasio, nämlich weniger Schmerzen und schnellerer postoperativer Epithelschluss, klinisch nicht in hinreichendem Maße

zeigten, wurde die Methode jedoch nach wenigen Versuchen wieder verlassen. Die Fallzahl des untersuchten Kollektivs ist daher wesentlich geringer im Vergleich zur Gruppe mit zentraler Abrasio.

Das Hauptthema dieser Arbeit widmet sich der Auswertung der Entwicklung des Astigmatismus bei Keratokonus (12) und dem Einfluss von Crosslinking auf diesen. Wir betrachten den Astigmatismus dabei als zweidimensionalen Vektor mit einer Stärke und einer Richtung (Achse). Im präoperativen Verlauf liegt der Fokus zunächst darauf, inwiefern der Astigmatismus mit Progression des Keratokonus ebenfalls voranschreitet, dazu wird vor allem die Stärke ausgewertet. Die postoperative Analyse soll die Fragestellung klären, wie sich der Astigmatismus nach Crosslinking entwickelt und welchen Einfluss die Behandlung auf die Achsenlage hat. Insbesondere soll zu diesem Zweck auch die graphische Darstellung und Auswertung des Astigmatismus mittels Vektoranalyse mit dem Programm Astifix® erfolgen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Allgemeine anatomische und physiologische Grundlagen des Auges

Strukturell kann das Auge unterteilt werden in den Augapfel (Bulbus oculi) und seinen Hilfsapparat. Letzterer besteht aus den äußeren Augenmuskeln, Lidern, Bindehaut und Tränenapparat und dient größtenteils dem Schutz und der Ausrichtung des Auges (43). Der Augapfel selbst beinhaltet Strukturen, die sowohl lichtbrechende (dioptrische) als auch informationsverarbeitende Funktionen erfüllen.

Die Wand des Augapfels besteht aus drei Schichten:

Die innere Augenhaut (Retina) gliedert sich in einen lichtempfindlichen (Pars optica retinae) und einen lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca retinae). Beide Anteile gehen an der Ora serrata ineinander über. Im lichtempfindlichen Abschnitt (Netzhaut) befinden sich die Sinneszellen (Photorezeptoren), welche für die Umwandlung der elektromagnetischen Strahlen in elektrochemische Signale verantwortlich sind (43).

Die mittlere Augenhaut (Uvea) besteht aus Aderhaut (Choroidea), Regenbogenhaut (Iris) und Strahlenkörper (Corpus ciliare). Die Aderhaut übernimmt hauptsächlich ernärende Funktionen für die umliegenden Strukturen. Durch stromal liegende Muskelfasern der Iris wird die Größe der Pupille und damit die einfallende Lichtmenge reguliert. Das Corpus ciliare produziert das Kammerwasser und über die Zonulafasern ist außerdem die Linse an ihm aufgehängt (44).

Die äußere Augenhaut wird gebildet von der Lederhaut (Sklera). Sie ist eine äußerst robuste Hülle und sorgt für die Formstabilität des Bulbus. Am Limbus corneae geht das Epithel der Lederhaut in das der transparenten Hornhaut (Kornea) über (44).

Im vorderen Teil des Augapfels befindet sich der sogenannte dioptrische Apparat, welcher sich aus Kornea, Kammerwasser, Linse und Glaskörper zusammensetzt. Die Gesamtbrechkraft dieses optischen Systems beträgt in der Ferneinstellung im Durchschnittsauge etwa 59 dpt, wobei die Kornea mit einer Brechkraft von 43 dpt den Hauptanteil dazu beiträgt (45). Der dioptrische Apparat bricht einfallende Lichtstrahlen und erzeugt ein umgekehrtes, verkleinertes Bild auf der Netzhaut. Dort wird via Phototransduktion der optische Reiz in ein neuronales Signal umgewandelt und über den Sehnerv (Nervus opticus) an das Gehirn weitergeleitet.

2.2 Die Kornea

2.2.1 Funktion

Funktionell ist die Kornea sowohl Bestandteil der äußeren Augenhaut als auch des dioptrischen Apparates. Aufbau, Form und Struktur sind dementsprechend an die jeweiligen Funktionen angepasst. Zum einen steht die Kornea in unmittelbarem Austausch mit der Umwelt und dient als strukturelle und physiologische Schutzbarriere der Abwehr von Keimen (46). Zum anderen trägt sie durch ihre Form und Krümmung den Hauptanteil zur Gesamtbrechkraft bei (47). Durch die besondere Anordnung von Strukturproteinen wird ein hohes Maß an Transparenz erreicht. Erst diese macht es möglich, dass einfallende Lichtstrahlen den dioptrischen Apparat passieren können (48).

2.2.2 Form

Die Hornhaut hat in der Limbusebene eine elliptische Form und ist nach vorne gewölbt. Oft wird sie deshalb mit einem Uhrglas verglichen, das am Limbus in die Sklera eingelassen ist (47). Die Ellipse kommt auf Grund unterschiedlicher horizontaler und vertikaler Durchmesser zustande. Beim Erwachsenen beträgt der horizontale Durchmesser im Schnitt 11,71 mm ($\pm 0,42$ mm) (49) und der vertikale 10,71 mm ($\pm 0,42$ mm) (50). Der Grad der Krümmung ist nicht überall gleich. Zentral ist die Hornhaut am stärksten gekrümmt und zum Rand hin abflachend. In der zentralen Zone beträgt der Krümmungsradius etwa 7,5 bis 8 mm. Die Brechkraft von 43 dpt ist das Resultat des Zusammenspiels unterschiedlicher Brechungsindizes von Luft und Kornea, Tränenfilm sowie der Krümmungsradien (48).

Ebenfalls zentral befindet sich die dünnste Stelle der Kornea mit einer Dicke von ca. 0,5 mm. Zur Peripherie hin nimmt die Dicke bis auf 0,7 mm zu (51). Die Hornhautdicke spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung des Keratokonus, einer kegelförmigen Wölbungsanomalie der Hornhaut. Grundsätzlich gilt, je steiler der Konus, desto dünner die Hornhaut.

2.2.3 Aufbau und Struktur

Insgesamt besteht die Hornhaut aus fünf Schichten:

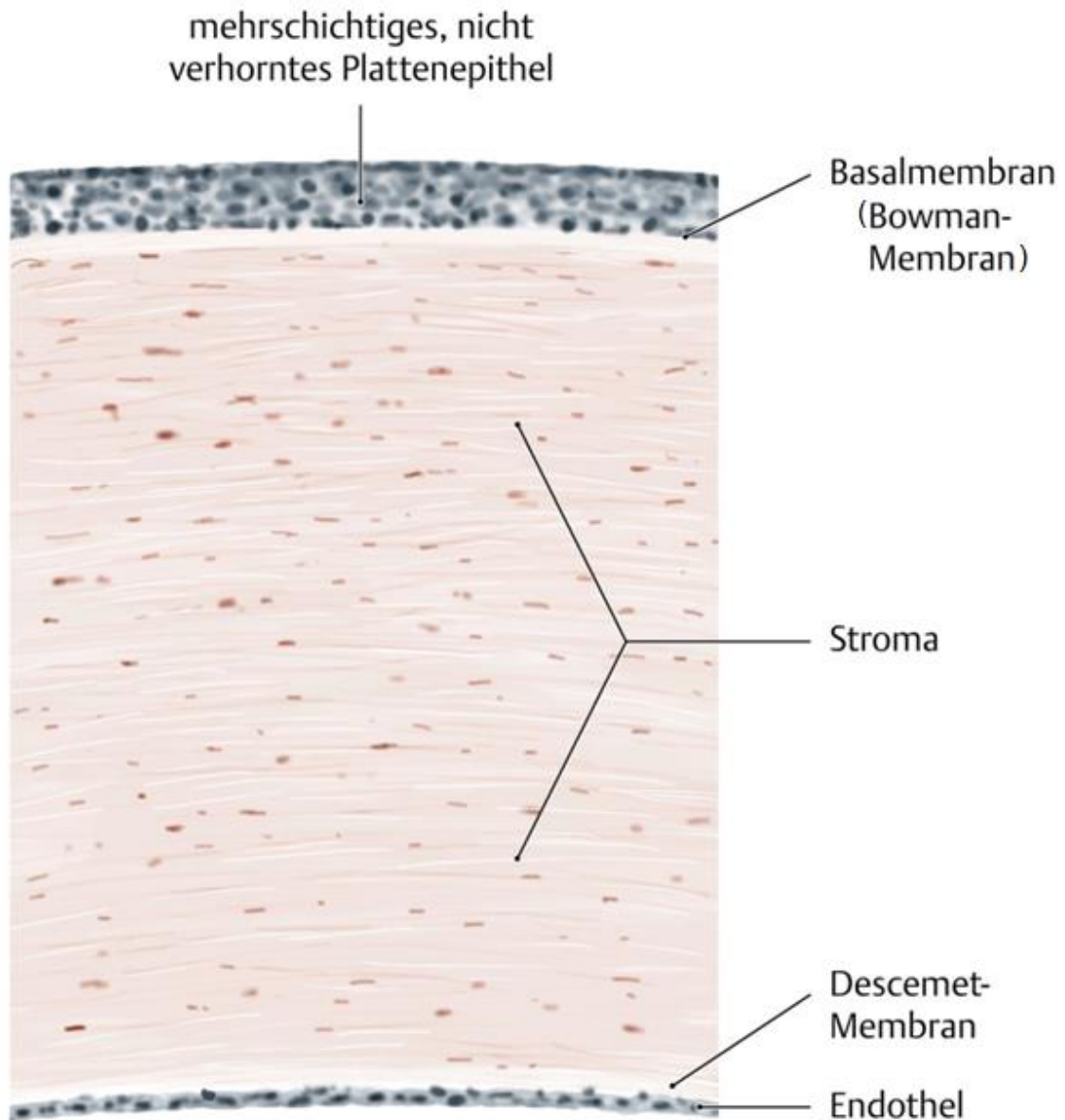


Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut

Quelle: Schünke, M., Prometheus, 2022, S.149 (52)

2.2.3.1 Epithel

Es handelt sich um ein unverhorntes, geschichtetes Plattenepithel, das sich aus dem ektodermalen Keimblatt entwickelt. Das Epithel setzt sich aus mehreren Lagen zusammen und trägt mit einer Dicke von etwa 0,05 mm 10 % zu der Gesamtdicke der Hornhaut bei (48). Die oberflächlichste Schicht wird gebildet von 2-3 Lagen flacher, terminal differenzierter Zellen. Zur Oberflächenvergrößerung sind diese mit Mikrovilli und Mikroplicae ausgestattet. Diese werden ihrerseits von einer ausgeprägten Glykokalix umgeben, die vor allem für die Anlagerung der Muzine des

Tränenfilms von Bedeutung ist (50). Die Interaktion von Epithel und Tränenfilm stellt unter anderem eine glatte Oberfläche der Kornea sicher. Dies ist für das optische System essenziell, da so kleinste Unebenheiten der Epithelschicht ausgeglichen werden können, die ansonsten zu Streuung des einfallenden Lichtes führen würden (50). Tight Junctions bilden als Zell-Zell-Kontakte die Grundlage der Schutz- und Barrierefunktion. Sie verhindern effektiv den Durchtritt von Noxen durch das Epithel und sind an der Regulation des Flüssigkeitsgehaltes im kornealen Stroma beteiligt (53).

Es folgen 2-3 Lagen Flügelzellen, die ihren Namen ihrer Form verdanken. An zahlreichen Zellausläufern sind sie über Desmosomen und Gap junctions miteinander verbunden. Die Flügelzellen sind aus der untersten Schicht des Epithels, den Basalzellen, hervorgegangen und differenzieren sich in einem Zellwanderungsprozess zu den Zellen der oberflächlichsten Schicht (48).

Die unterste Schicht des Epithels wird von einer einzelnen Lage Basalzellen gebildet. Sie sind über Hemidesmosomen mit der darunter befindlichen Basalmembran verbunden. Die Basalzellen sind zur Zellteilung befähigt. Von hier aus wird das Epithel über Teilung und Differenzierung innerhalb von 7 Tagen vollständig erneuert (44). Die Stammzellen, die für einen kontinuierlichen Zellnachschub benötigt werden, sitzen am Rand des Limbus und wandern von dort in die Kornea ein (54).

2.2.3.2 Bowman-Lamelle

Die Bowman-Lamelle befindet sich als zellfreie Schicht zwischen Hornhautepithel und Stroma. Sie besteht aus einem dünnen, zufällig angeordnetem Geflecht kollagener Fibrillen Typ I, III, V und VI (53) und ist nicht regenerationsfähig (48).

2.2.3.3 Stroma

Mit 90 % stellt das Stroma den größten Anteil des gesamten Hornhautgewebes dar. Es hat eine Dicke von etwa 500 µm (47). Ein sehr kleiner Anteil von 2-3 % entfällt hierbei auf die zelluläre Komponente, die Keratozyten. Diese sind an ihren ausgedehnten Zellausläufern über Gap Junctions miteinander verbunden und bilden so ein dreidimensionales Netzwerk (48). Hauptsächlich besteht das Stroma allerdings aus kollagenen Fasern und extrazellulärer Matrix. Die kollagenen Fasern (überwiegend Typ I) zeigen eine konstante Stärke von 25-30 nm. Mehrere Fasern

bilden zusammen eine Lamelle. Die streng parallele Anordnung dieser Lamellen ist für die hohe Transparenz der gesamten Kornea wesentlich (55).

Der Raum zwischen den Lamellen wird von der extrazellulären Matrix gebildet. Diese besteht vor allem aus dem Kornea-spezifischen Lumican, einem Keratansulfat-Proteoglykan. Proteoglykane sind Makromoleküle, die über Glykosaminoglykan-Seitenketten und Hyaluronan zu riesigen Aggregaten verknüpft werden. Mit den kollagenen Lamellen bilden sie Netzwerke und können Wasser binden. Dies ist die Grundlage der Biomechanik des extrazellulären Gewebes (44). Der Wassergehalt und die exakte Anordnung und Ausrichtung der Lamellen bestimmen die Transparenz der Kornea.

2.2.3.4 Descemet-Membran

Die Descemet-Membran dient dem Endothel als Basalmembran. Ihre Dicke variiert zwischen 3 und 10 μm , nimmt mit dem Alter aber beständig zu. Sie ist vornehmlich aus Laminin, Kollagen Typ IV und VIII aufgebaut. Vor allem das Kollagen Typ VIII, welches ein hexagonales Gitter formt, verleiht der Descemet-Membran ihre besondere Widerstandsfähigkeit (48).

2.2.3.5 Endothel

Der Descemet-Membran aufliegend folgt das einschichtige Endothel. Es besteht aus hexagonalen Zellen, die mosaikähnlich angeordnet und über Tight Junctions miteinander verbunden sind. Als innerste Schicht bildet das Endothel eine Diffusionsbarriere gegenüber der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer. Ein gesunder junger Erwachsener hat eine Endothelzelldichte von etwa 3500 Zellen/ mm^2 (47). Betrachtet man die Zellen unter einem Elektronenmikroskop, so weisen ein großer Zellkern und zahlreiche Zellorganellen wie Ribosomen, Golgi-Apparat und Mitochondrien darauf hin, dass sie metabolisch hoch aktiv sind.

Der hohe metabolische Umsatz ist den zahlreichen Pumpen und ATPasen geschuldet, die Ionen aus dem Stroma in die Vorderkammer befördern und somit einen Gradienten erschaffen, dem Wasser osmotisch folgt. Der Wassergehalt des Stromas und damit die Transparenz liegt somit unter der Kontrolle der Pumpfunktion des Endothels (48). Ab einer Zelldichte von weniger als 800 Zellen/ mm^2 ist die Pumpleistung nicht mehr ausreichend und der Wassergehalt des Stromas nimmt zu.

Dies führt zu Eintrübung der Hornhaut und damit verbunden zu einer vermehrten Streuung von einfallendem Licht (47).

Die Zellen des Endothels besitzen keine Regenerationsfähigkeit. Gehen sie durch Verletzung oder Entzündung zugrunde, dehnen sich Nachbarzellen zur Deckung der fehlenden Fläche aus (44). Physiologisch nimmt die Zahl der Endothelzellen mit dem Alter ab.

2.2.4 Innervation und Ernährung

Wegen ihrer Wichtigkeit für die Sehfunktion hat die Hornhaut mehrere Schutzmechanismen. Allgemein bilden die knöchernen Strukturen, die Anatomie der Orbita sowie der Hilfsapparat des Auges eine mechanische Abwehr.

Ihre ausgeprägte Innervation macht die Kornea zu einer der empfindlichsten Oberflächen des gesamten Organismus (44). Die Äste des Nervus nasociliaris, entsprungen aus dem ersten Trigeminasast, ziehen durch die Sklera und münden am Limbus in der Kornea (43). Ihre freien Nervenendigungen bilden subepitheliale und stromale Plexus. Außerdem kommen sympathische Nervenfasern in der Hornhaut vor (50). Kommt es zu einer Schädigung zum Beispiel der Epithelzellen, führt dies in der Regel zu Schmerzen, krampfhaftem Lidschluss und vermehrtem Tränenfluss (47).

Das gesunde Hornhautgewebe ist avaskulär und daher größtenteils auf die Versorgung durch benachbarte Strukturen angewiesen. Außen erfolgt die Ernährung basierend auf Diffusion durch ein in der Sklera liegendes Randschlingennetz von Blutgefäßen. Die Sauerstoffversorgung der Epithelzellen erfolgt über den Tränenfilm. Das Endothel ist fähig, Glukose und Aminosäuren aus dem Kammerwasser aufzunehmen (43).

Immunologisch nimmt die Hornhaut eine Sonderstellung ein. Durch das Fehlen von Blut- und Lymphgefäßen kommt keine klassische Immunantwort zustande. Dies spielt eine große Rolle bei Hornhaut-Transplantationen (56).

2.3 Keratokonus

2.3.1 Definition und Historie

Der Begriff Keratokonus stammt vom Griechischen ab und setzt sich zusammen aus „kéras“ (= das Horn) und „kónos“ (= der Kegel). Er beschreibt also eine kegelförmige

Wölbungsanomalie der Hornhaut einhergehend mit einer fortschreitenden Verdünnung. Zusammen mit der pelluziden marginalen Hornhautdegeneration und dem Keratoglobus gehört der Keratokonus in die Gruppe der nichtentzündlichen Keratektasien (12). Bereits in Schriften aus dem achtzehnten Jahrhundert lassen sich erste Beschreibungen des Krankheitsbildes finden (2). 1805 fertigte Dr. James Wardrop unter dem Titel „conical formed Cornea“ eine Zeichnung an, die rückblickend vermutlich einer der ersten Darstellungen des Keratokonus entspricht (1).

Conical formed Cornea

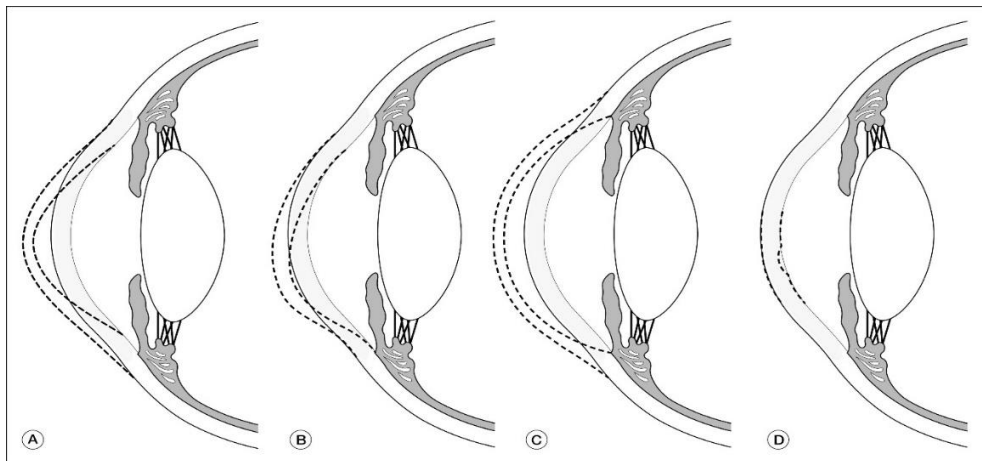


Abbildung 2: Conical formed Cornea

Quelle: Wardrop, J., *The morbid anatomy of the human eye*, 1808, S.158 (1)

Obwohl bereits mehrere Autoren vor ihm einzelne Aspekte des Keratokonus beschrieben hatten, gilt John Nottinghams Publikation: „practical observations on conical cornea“ als Erstbeschreibung des Krankheitsbildes.

Nottingham veröffentlichte seine Arbeit 1854 und beschrieb auf 270 Seiten nicht nur detailliert den Keratokonus, sondern grenzte ihn auch von anderen Keratektasien ab (2).



Mosby items and derived items © 2005 by Mosby, Inc.

Abbildung 3: Keratektasien: A Keratokonus; B pelluzidale marginale Degeneration; C Keratoglobus; D posteriorer Keratokonus

Quelle: Krachmer et al. Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management, 2011 (57)

2.3.2 Epidemiologie und Ätiologie

2.3.2.1 Epidemiologische Daten

Aufgrund hoher regionaler Unterschiede und uneinheitlicher Diagnostikkriterien lässt sich keine allgemeine Aussage zu Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus treffen. Eine aktuelle Metaanalyse, die ein Gesamtkollektiv von 7 158 241 Teilnehmern aus 15 Ländern untersuchte, gibt in Bezug auf diese Studienpopulation eine Prävalenz von 138 pro 100 000 an (58). Betrachtet man hingegen einzelne Länder, so zeichnet sich ab, dass die Fallzahlen im Mittleren Osten und Asien erheblich höher sind als in den westlichen Industrieländern. Für Dänemark und Finnland wird demnach eine Prävalenz von 86 pro 100 000 beziehungsweise 30 pro 100 000 angegeben (59). In Zentralindien liegt sie bei 2300 pro 100 000 (8) und in einigen ländlichen Regionen des Irans sogar bei 4000 pro 100 000 (60).

Für die eklatant höheren Zahlen vor allem in den ländlichen Regionen kommen nicht nur diagnostische Kriterien, ethnische und geographische Faktoren in Frage, sondern auch Blutsverwandtschaft, die für eine familiäre Häufung des Keratokonus verantwortlich sein könnte (60-62).

Obwohl der Keratokonus in jedem Alter auftreten kann, beginnt er häufig bereits in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter (62). Es sind verschiedene Krankheitsverläufe möglich. Nicht bei jedem Patienten verläuft die Erkrankung progressiv. Bei denjenigen wiederum, bei denen eine Progression des Keratokonus vorliegt, kann dieser entweder langsam und stetig oder schubhaft stattfinden.

Uneinigkeit herrscht bei der Frage, ob es eine Geschlechterpräferenz gibt. Manche Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass es ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen gibt (4). In anderen Studien wird mal das männliche (61, 63) und mal das weibliche (12) Geschlecht präferiert.

2.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Histopathologie:

Mikroskopisch fallen bei Betrachtung der Kornea eines Keratokonus-Patienten vor allem die Verschmälerung des Stromas, Veränderungen der Bowman-Lamelle und Ablagerungen von Eisen in der Basalzellschicht des Epithels auf (5). Die strenge Anordnung der Kollagen-Fibrillen in der Matrix ist im Gegensatz zur gesunden Kornea aufgehoben (64). Die Zahl der Keratozyten ist im Vergleich deutlich reduziert.

Ursachen:

Trotz intensiver Forschung gibt es bisher keine eindeutige Ursache, die zur Erkrankung eines Keratokonus führt (3). Vielmehr muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Diskutiert werden neben genetischen Faktoren auch biochemische Prozesse, biomechanische Aspekte und Umwelteinflüsse.

Genetische Faktoren:

Aufgrund der familiären Häufung des Keratokonus spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Ursachenforschung. Eine Studie zu diesem Thema konnte zeigen, dass Keratokonus-Patienten in bis zu 50% der Fälle mindestens einen nahen Verwandten haben, der ebenfalls an der Erkrankung leidet (3). Diese These konnte eine weitere Studie untermauern, indem sie herausfand, dass Verwandte eines Keratokonus-Patienten ein 15- bis 67-faches erhöhtes Risiko haben auch an einem Keratokonus zu erkranken (7).

Molekulargenetisch wurden mehrere Gen-Loci auf verschiedenen Chromosomen (Chromosom: 3, 13, 15, 16, 21) identifiziert, die mit dem Keratokonus assoziiert sein könnten. Allerdings war es bei keinem dieser Loci möglich das tatsächlich ursächliche Gen zu isolieren (4).

Biochemische Prozesse:

Der Keratokonus entsteht als Wölbungsanomalie an einer Schwachstelle der Hornhaut. Die Ursachen, die zur Entstehung dieser Schwachstelle führen, sind

Gegenstand aktueller Forschung und werden diskutiert.

Histopathologische Analysen des kornealen Stromas bei Keratokonus zeigen diverse Enzymveränderungen. So weisen erhöhte Konzentrationen von proteolytischen und lysosomalen Enzymen (6) bei gleichzeitig verminderter Aktivität von Proteaseinhibitoren (3) auf vermehrte Abbauprozesse im Stroma hin.

Des Weiteren wurde herausgefunden, dass Keratokonus-Patienten eine verminderte stromale Konzentration der Aldehyddehydrogenase und der Superoxid-Dismutase aufweisen (65). Beide Enzyme sind an den biochemischen Reaktionen beteiligt, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu entfernen. Folglich lässt sich ein erhöhtes Vorkommen dieser ROS nachweisen, die wiederum zu vermehrtem oxidativem Stress führen und eine Schädigung der Hornhaut verursachen.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Keratokonus-Patienten die Keratozyten bis zu viermal mehr Interleukin-1-Rezeptoren aufweisen im Vergleich zur Normalpopulation (66). Interleukin-1 seinerseits induziert unter anderem den programmierten Zelltod. Eine vermehrte Apoptose sowie gesteigerte Abbauprozesse führen zur Reduzierung des stromalen Gewebes (67).

Biomechanische Aspekte:

Die Stabilität der Hornhaut ist durch Veränderungen des Stromas erheblich herabgesetzt. Im Fokus dieser Veränderungen stehen vor allem die Anordnung kollagener Fibrillen und deren Interaktion mit stromalen Matrixproteinen, den Proteoglykanen. Die Kollagen-Fibrillen sind dabei nicht nur anders angeordnet, sondern ihre Quervernetzung ist ebenfalls vermindert. Dies wird in Verbindung gebracht mit einer von der Norm abweichenden Zusammensetzung der stabilisierenden Matrixproteine (68).

Umwelteinflüsse:

Neben UV-Strahlung, die zur Bildung von noch mehr reaktiven Sauerstoffspezies führt, gelten Mikrotraumen verursachende Einflüsse als weitere Risikofaktoren. Hier wäre das exzessive Augenreiben zu nennen, welches zu traumatischen Veränderungen der Hornhaut führen kann (4).

Weitere Risikofaktoren:

Der Keratokonus als syndromale Form wird bei zahlreichen Erkrankungen

diskutiert. So ist ein Vorkommen von bis zu 15% bei Patienten mit Down-Syndrom beschrieben und bei Betroffenen von Leberscher kongenitaler Amaurose sogar bis zu 30% (3).

Die Ursache für eine erhöhte Prävalenz bei Atopikern ist strittig. Vermutlich ist sie auf ein vermehrtes allergiebedingtes Augenreiben zurückzuführen (4). Ein Zusammenhang mit kollagenen Bindegewebserkrankungen wie dem Ehlers-Danlos- oder dem Marfan-Syndrom konnte weder sicher ausgeschlossen noch bestätigt werden (69, 70).

2.3.3 Symptome und Klinik

2.3.3.1 Beschwerdebild

Die Beschwerden der Keratokonus-Patienten korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung. So zeigen sich zu Beginn kaum bis keine Symptome, weswegen eine Diagnosestellung in diesem Anfangsstadium schwierig ist. Diese subklinische Form wird auch als „forme fruste“ bezeichnet (71).

Erste Hinweise auf einen Keratokonus sind Visus-Beschwerden in Form von Doppelkonturen und verzerrtem Sehen insbesondere bei mäßiger Beleuchtung und daraus resultierender weiter Pupille. Anamnestisch ergeben sich häufige Wechsel der Brillenstärken mit unzufriedenstellendem Korrekturergebnis (15). Verantwortlich für dieses Phänomen ist die bereits vielfach erwähnte Verdünnung der Hornhaut, die zu einer veränderten Wölbung und damit zu einer Myopisierung und einem irregulären Astigmatismus führt (12).

Mit Fortschreiten der Erkrankung klagen die Betroffenen über das Wahrnehmen von Lichteffekten um Leuchtquellen („Halos“), vermehrte Lichtempfindlichkeit mit Blendung und monokulare Doppelbilder (3).

Eine Sonderform ist der akute Keratokonus, der durch einen plötzlich auftretenden, schmerzhaften Visusverlust charakterisiert ist und vornehmlich in sehr fortgeschrittenen Stadien vorkommt. Durch Risse in der Descement-Membran kommt es zum Einströmen von Flüssigkeit und zur Bildung eines Ödems. Dieser Hydrops führt zu einer Transparenzminderung der Hornhaut und erklärt die Abnahme der Sehschärfe. Die kornealen Nervenfasern werden gedehnt und verursachen Schmerzen und Irritationen (72).

2.3.3.1.1 Astigmatismus

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieben (73), bezeichnet der Astigmatismus eine Brechungsanomalie des Auges und gehört neben der Myopie und Hypermetropie zu den drei häufigsten Refraktionsfehlern weltweit (74).

Der Begriff stammt aus dem Griechischen und setzt sich zusammen aus dem Präfix „a“ und dem Wort „stigma“ (= der Punkt). Das „a“ kennzeichnet die Verneinung des darauffolgenden Wortteils, daher bedeutet „Astigmatismus“ übersetzt so viel wie „Punktlosigkeit“.

Dies charakterisiert die Eigenschaft dieses Brechungsfehlers, der zur Folge hat, dass der Einfall paralleler Lichtstrahlen im Auge nicht gebündelt werden kann und die Darstellung eines Punktes zu einer Linie verzogen wird (75). Im Deutschen spricht man daher auch von „Stabsichtigkeit“.

Unterschieden werden der äußere vom inneren Astigmatismus. Während der innere durch Krümmungsfehler der Hornhautrückfläche und der Linsenoberfläche hervorgerufen wird, resultiert der äußere durch ungleiche Krümmung der beiden Hauptmeridiane der Hornhautvorderfläche (76).

Der äußere Astigmatismus kann wiederum unterteilt werden in eine reguläre und irreguläre Form. Beim regulären Astigmatismus stehen die beiden Hauptmeridiane senkrecht zueinander. Im Unterschied dazu weisen sie bei der irregulären Form einen Einschlusswinkel auf, der nicht 90° beträgt. Während die reguläre Form mittels geeigneter Linsen (Zylinder) bzw. mit entsprechend Kontaktlinsen relativ gut korrigiert werden kann, erweist sich die Korrektur des irregulären Astigmatismus als komplex (77).

Der Astigmatismus und das daraus resultierende verzerrte Sehen spielen auch beim Keratokonus eine wesentliche Rolle

2.3.3.2 Klinischer Befund

Wie bereits beschrieben, ist es zu Beginn der Erkrankung schwierig für den Untersucher die Diagnose allein anhand der Klinik zu stellen.

In der Spaltlampenuntersuchung kann in fortgeschritteneren Stadien die Verdünnung der Hornhaut auffallen und die damit einhergehenden Defekte von Basalmembran und Bowman-Lamelle. Des Weiteren können feine vertikale Linien, sogenannte

Vogt'sche Striae und eine vermehrte Zeichnung von Nervenfasern imponieren (47). Es kommt zur Eisenablagerung in der Cornea, was sich als Fleischer-Ring manifestieren kann (78).

In weiter fortgeschrittenen Fällen präsentiert sich das Munson-Zeichen, bei dem die Wölbungsanomalie der Hornhaut zur Verzerrung des Unterlides führt, vor allem wenn der Patient den Blick nach unten richtet (12). Als weiterer Befund kann das Rizzuti-Zeichen erhoben werden. Bei diesem fällt limbusnahe eine starke nasale Aufhellung auf, wenn das Licht von lateral einfällt (3).

2.3.4 Diagnostik und Einteilung

Zur Diagnosestellung kommen verschiedene Untersuchungsmethoden in Frage. Neben den oben genannten Befunden, die vornehmlich in der Spaltlampenuntersuchung erhoben werden können, soll noch die Skiaskopie erwähnt werden. Die höchste Sensitivität bietet allerdings die Hornhauttomographie. Dieser kommt folglich ein besonderer Stellenwert vor allem in der Frühdiagnostik zu.

2.3.4.1 Skiaskopie

Die sogenannte Schattenprobe dient in der Regel bei Kindern zur Ermittlung der Refraktion. Die Pupille wird beleuchtet und bei Bewegung der Leuchtquelle wird die Schattenwanderung begutachtet. Bei Vorliegen eines Keratokonus tritt hierbei ein irregulärer Reflex auf, der als Scheren-Phänomen beschrieben wird (4).

2.3.4.2 Hornhauttopographie und Tomographie

Bei der Topographie wird durch Vermessen der Hornhautvorderfläche eine Topographiekarte erstellt. Diese liefert als charakteristischen Befund eine asymmetrische Hornhautbrechkraft, die im unteren, meist temporalen Abschnitt der Kornea lokalisiert und erhöht ist (79). Die Tomographie berücksichtigt als Schnittbildverfahren die Vorder- und Rückfläche der Hornhaut und vermisst so ihre gesamte dreidimensionale Struktur. Im klinischen Alltag haben sich zwei Methoden etabliert: die placidobasierte Videokeratoskopie und die Tomographie nach dem Scheimpflug-Prinzip.

2.3.4.2.1 Placidobasierte Videokeratoskopie:

Bei diesem Verfahren wird eine Placidoscheibe auf die Vorderfläche der Hornhaut des Patienten projiziert, mittels derer in regelmäßigen Abständen helle und dunkle Ringe auf der Hornhaut generiert werden (80). Eine Kamera nimmt die Reflexion der

Leitfaden Pentacam®/ Pentacam®HR, 3. Auflage (82)). Anhand dieser Messdaten wird ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts erstellt und die Krümmung der Hornhaut berechnet.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass nicht nur die Vorder- sondern auch die Rückfläche der Kornea vermessen wird sowie die Erfassung der Werte für das Hornhautzentrum, welche nicht, wie beim placidobasierten Prinzip, mathematisch interpoliert werden müssen. Des Weiteren liefert die Untersuchung Informationen zur Hornhautdicke (Pachymetrie) und trägt mit der Erstellung von sogenannten Pachymetriekarten zur Früherkennung des Keratokonus bei (83).

Die gleichzeitige Erhebung der Werte für die Hornhauttransparenz (Densitometrie), welche bei Keratokonuspatienten typischerweise erhöht sind, liefert weitere Daten, die für den Langzeitverlauf von Bedeutung sind (84).

Als Untersuchungsergebnis generiert die Pentacam® beziehungsweise die zugehörige Software eine Auswahl an verschiedenen farbkodierten Topografien, sowie eine Vielzahl erhobener Messdaten und Indices auf welche im Abschnitt Material und Methoden noch genauer eingegangen werden soll.

Zwar werden Augenbewegungen während der Untersuchung von einer zweiten Kamera erfasst und entsprechend werden die Daten durch die Software korrigiert, allerdings können starke Bewegungen nicht ausreichend korrigiert werden und zu fehlerhaften Messungen führen, was gerade bei der Untersuchung von Kindern eine wichtige Rolle spielt und eine gewisse Limitation darstellt. (83).

2.3.4.3 Stadieneinteilung

Bereits im Jahre 1946 publizierte der Schweizer Augenarzt Marc Amsler (1891-1968) in seinem Artikel „Kératicône classique et kéatocône fruste; arguments unitaires“ eine Einteilung des Keratokonus in vier Grade (85). Diese wurde später von Dieter Muckenhirn erweitert und hielt in der Vergangenheit oft Einzug in den klinischen Alltag. Tabelle 1 liefert eine Übersicht, anhand welcher Werte die Gradeinteilung nach Amsler erfolgt.

Dabei wird der Amslerwinkel mit dem Ophthalmometer bestimmt und beschreibt die Verkippung der Testmarken der zu beobachtenden Spiegelbilder. Bei regulärer Krümmung der Hornhaut beträgt die Testmarkenverkippung 0 Grad. Die Höhe der Verkippung der Testmarkenbilder zueinander steht in Korrelation mit dem Schweregrad des Keratokonus (86).

Die Exzentrizität ist ein Maß für die Abflachung der Hornhautvorderfläche zur

Peripherie hin. Während die gesunde Hornhaut eine Exzentrizität zwischen 0,4 und 0,7 aufweist, wird diese bei Keratokonus größer und übersteigt die 0,7 (87).

Tabelle 1: Gradeinteilung nach Amsler

Grad	Amsler-winkel	Zentrale Radien	Visus Brille	Visus Kontaktlinse	Transparenz	Dicke HH	Exzentrizität
1	0° - 3°	>7,5	1,0 - 0,8	>1	normal	0,5mm	<0,8
2	4° - 9°	7,5 - 6,5	0,8 - 0,2	1,0 - 0,8	normal	0,5mm	<0,8
3	>9°	6,5 - 5,8	0,2 - 0,1	0,8 - 0,4	trüb	0,25mm	1,2 - 1,5
4	nicht messbar	<5,8	<0,1	0,4 - 0,2	stark trüb	<0,2mm	>1,5

Eine weitere Klassifikation nach Krumeich berücksichtigt in erster Linie klinische Kriterien zur Stadieneinteilung, welche in Tabelle 2 dargestellt sind. Die Festlegung des Stadiums erfolgt, sobald ein Kriterium erfüllt ist (88).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Krumeich

Stadium	Klinische Kriterien
1	<ul style="list-style-type: none"> ○ exzentrische Hornhautversteilung ○ induzierte Myopie (Kurzsichtigkeit) und/oder Astigmatismus von ≤ 5dpt ○ Brechkraft ≤ 48 dpt ○ Vogtsche Linien, keine Narben
2	<ul style="list-style-type: none"> ○ induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von >5 dpt bis ≤ 8 dpt ○ Brechkraft ≤ 53 dpt ○ keine zentrale Hornhautnarben ○ Hornhautdicke ≥ 400 μm
3	<ul style="list-style-type: none"> ○ induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von >8 dpt bis ≤ 10 dpt ○ Brechkraft > 53 dpt ○ keine zentrale Hornhautnarben ○ Hornhautdicke 200–400 μm
4	<ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktion nicht messbar ○ Brechkraft > 55 dpt ○ zentrale Narben ○ Hornhautdicke ≤ 200 μm

Obwohl die Klassifikationen nach Amsler und Krumeich beide größtenteils nur auf klinischen Kriterien basieren, galten sie lange Zeit als etablierte Standards zur Keratokonus-Einteilung.

2016 kam jedoch ein Expertengremium, bestehend aus den großen Cornea-Gesellschaften aus Amerika, Europa und Asien zu dem Ergebnis im Sinne eines globalen Konsenses, dass es derzeit kein klinisch angemessenes Klassifikationssystem für den Keratokonus gibt (89).

Die mangelnde Vergleichbarkeit und die fehlende Berücksichtigung der durch den technischen Fortschritt neu gewonnen Erkenntnisse über topografische Daten der Vorder- und Rückfläche der Cornea führten dazu, dass die etablierte Klassifikation nach Amsler und Krumeich aktuell nur noch eher historische Bedeutung hat (90).

Basierend auf der Notwendigkeit einer neuen, suffizienten Einteilung der Keratokonus-Stadien entwickelten Belin und Duncan 2016 die ABCD-Klassifikation (91). Diese wurde auch in die Basissoftware der Pentacam® integriert. Die Einteilung besteht aus insgesamt 5 Stadien und berücksichtigt folgende Kriterien, die in Tabelle 3 aufgelistet sind: (A) „Anterior radius of curvature“, (B) „Posterior radius of curvature“ = „Back surface“ (jeweils gemessen in einer 3,0-mm-Zone um die dünnste Stelle der Hornhaut), (C) „Corneal pachymetry at thinnest point“ und (D) „Distance best-corrected vision“ mit Brille (90).

Jede Kategorie wird nochmals in unterschiedliche Schweregrade von 0 bis 4 unterteilt. Vervollständigt wird die Klassifikation mit der Ergänzung eines „-“ bei einem Fehlen von Narben, einem „+“ bei Narben, die die Details der Iris sichtbar lassen und mit „++“ bei Narben, die die Details der Iris maskieren (92).

Tabelle 3: ABCD-Klassifikation nach Belin

Stadium	A Anterior radius of curvature (3-mm-Zone)	B Back surface (3-mm-Zone)	C Pachymetry at thinnest point	D Distance best-corrected vision	Narben
0	>7,25mm (<46,5dpt)	>5,9mm (<57,25 dpt)	>490µm	≥20/20 (≥1,0)	-
I	>7,05mm (<48,0 dpt)	>5,7mm (<59,25dpt)	>450µm	<20/20 (<1,0)	-, +, ++
II	>6,35mm (<53,0dpt)	>5,15mm (<65,5dpt)	>400µm	<20/40 (<0,5)	-, +, ++
III	>6,15mm (<55,0dpt)	>4,95mm (<68,5dpt)	>300µm	<20/100 (<0,2)	-, +, ++
IV	≤6,15mm (≥55,0dpt)	≤4,95mm (≥68,5dpt)	≤300µm	<20/400 (<0,05)	-, +, ++

2.3.5 Therapieoptionen

Die Therapie des Keratokonus richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Zu den konservativen Möglichkeiten einer Behandlung zählen die Verbesserung der Sehleistung mittels Brille oder Kontaktlinsen. Als operative Verfahren haben sich in erster Linie das Riboflavin-UVA-Crosslinking, die Implantation von intrastromalen Ringsegmenten z.B mittels MyoRing (DIOPTEx GmbH, Österreich) und als Ultima Ratio die Hornhauttransplantation etabliert (90).

2.3.5.1 Konservative Optionen zur Verbesserung der Sehleistung

Die Brille:

Da der Keratokonus typischerweise mit einer Myopie und einem progressiven irregulären Astigmatismus einhergeht, kann zunächst in den frühen Stadien der Erkrankung versucht werden, die Kurzsichtigkeit und den regulären Anteil des Astigmatismus mittels geeigneter Brillengläser (Zylinder) auszugleichen, um so die Sehleistung zu verbessern (11). Mit Fortschreiten

der Erkrankung nimmt auch die Irregularität des Astigmatismus zu, welche dann nur noch unzufriedenstellend nur mittels Brille korrigiert werden kann (90).

Kontaktlinsen:

Zur Verbesserung des Visus bei Keratokonus-Patienten kommen mehrere Linsentypen in Frage. Meist wird jedoch die sauerstoffdurchlässige, formstabile Kontaktlinse verwendet, welche individuell für den Patienten angepasst werden muss (93). Zwischen der unregelmäßigen Oberfläche der Hornhaut und der harten Kontaktlinse bildet sich ein Tränenfilm. Das Zusammenspiel zwischen Tränenfilm, Hornhaut und Kontaktlinse bildet eine neue, optisch funktionale Oberfläche, welche in der Lage ist, den irregulären Astigmatismus zu verbessern (11). Wird diese harte Kontaktlinse vom Patienten nur schlecht vertragen, kann es in Einzelfällen sinnvoll sein, weiche Kontaktlinsen zu verwenden. In den meisten Fällen wird allerdings, vergleichend zu den formstabilen Linsen, ein schlechteres Sehergebnis erzielt (93).

Eine weitere Alternative bei ungenügender Toleranz gegenüber formstabilen Linsen stellt das sogenannte „Huckepack-Prinzip“ dar, bei dem auf eine weiche Trägerlinse eine formstabile Kontaktlinse aufgesetzt wird (94).

Eine kleine Renaissance erleben derzeit die Skleralinsen. Diese formstabilen, hochgasdurchlässigen Linsen haben einen größeren Durchmesser als die Standardlinsen und liegen daher nicht der Hornhaut, sondern der Sklera auf. Sie entlasten die Hornhaut (90) und bieten dem Patienten eine akzeptable Visusverbesserung bei erhöhtem Tragekomfort (95).

Sowohl Brille als auch jegliche Form der Kontaktlinse dienen in erster Linie der symptomorientierten Verbesserung des Visus und stellen keine Therapiemöglichkeit im eigentlichen Sinne dar. Auch die formstabilen Kontaktlinsen halten die Krankheitsprogression nicht auf. Dies galt zwar vor einigen Jahren noch als vorherrschende Lehrmeinung, konnte aber in prospektiven Studien nicht bewiesen werden (11).

2.3.5.2 Invasive Verfahren

Corneales Crosslinking:

Ziel dieser invasiven Methode ist es, durch künstliche Quervernetzung der Kollagenfasern des kornealen Stromas die Festigkeit der Hornhaut zu erhöhen und so ein weiteres Fortschreiten des Keratokonus zu verhindern (13). Riboflavin (Vitamin B2) wirkt dabei als Photosensitizer und führt zusammen mit der UV-Strahlung zur Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen den Aminosäuren der Kollagenmoleküle (16). Im Detail wird auf diese Methode noch im Kapitel „Riboflavin-UVA-Crosslinking“ eingegangen.

Intrastromale Ringsegmente:

Intrastromale Hornhautringsegmente wurden ursprünglich entwickelt, um durch Abflachung der Kornea eine Kurzsichtigkeit (Myopie) zu behandeln. Bei keratokonischen Hornhäuten kann diese Abflachung, die zur Straffung der Kornea führt, auch die unregelmäßige Krümmung etwas glätten (90). Der irreguläre Astigmatismus wird dadurch verringert und eine Anpassung der Brille bzw. der Kontaktlinsen kann dadurch wieder möglich sein. Die Implantation stromaler Hornhautringe führt so zur Verzögerung weiterer invasiver Verfahren und kann prinzipiell mit einem Crosslinking kombiniert werden (96). Implantationsvoraussetzungen sind eine korneale Dicke von mindestens 450µm und keine Narben im Bereich der optischen Zone (90).

Keratoplastik:

Bei Versagen oder vorhandenen Kontraindikationen gegen die oben genannten Therapieoptionen bleibt als Ultima Ratio die Hornhauttransplantation.

Aufgrund der eingangs erwähnten immunologischen Sonderstellung der Kornea kommt es nur selten zu akuten Abstoßungsreaktionen (97). Durch ein HLA-Matching kann die Gefahr einer Immunreaktion gegen das Transplantat weiter reduziert werden. In Einzelfällen kann eine lokale oder systemische Immunsuppression nötig sein (98).

Im Folgenden sollen die zwei gängigsten Methoden, welche beim Keratokonus zum Einsatz kommen, kurz vorgestellt werden.

Perforierende Keratoplastik (PKP):

Bei dieser Technik der Hornhauttransplantation werden alle kornealen

Schichten eines Spenderpräparats in ein entsprechend großes Empfängerbett transplantiert und mit einer fortlaufenden Kreuzstichnaht nach Hoffman fixiert (99). Die Haltbarkeit eines Spendertransplantats ist vornehmlich aufgrund von Endotheldekompensation und langfristigen Abstoßungsreaktionen allerdings begrenzt (100). Gerade bei den jüngeren Keratokonuspatienten können so auf die Gesamtlebenszeit bezogen mehrere Spendertransplantate nötig sein (11).

Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK):

Hierbei werden beim Empfänger die Schichten der Hornhaut bis auf die Descementmembran entfernt und das Transplantat nach entsprechender Präparation aufgenäht. Die empfängereigenen Endothelzellen bleiben so erhalten, welches mit einer noch geringeren Abstoßungsrate einhergeht. Die DALK eignet sich folglich nur für Patienten mit intaktem Endothel, das mit fortschreitendem Keratokonus-Stadium allerdings signifikant an Zellzahl verliert (101). Kommt es während der Operation zur akzidentiellen Perforation der Descementmembran, empfiehlt sich die Konversion zur PKP (90).

Wie bei jedem invasiven Eingriff besteht auch bei der Keratoplastik die Gefahr der gängigen intra- und postoperativen Komplikationen. Intraoperativ kann es zur Verletzung der umgebenden Strukturen oder des Transplantats kommen. Zu den postoperativen Komplikationen zählen die Wundheilungsstörung, das Risiko einer Infektion, die Fadenlockerung und wie bereits erwähnt eine akute oder verzögerte Abstoßungsreaktion (98).

2.4 Riboflavin-UVA-Crosslinking (CXL)

2.4.1 Definition und Grundlagen

Aus dem Englischen übersetzt bedeutet „Crosslinking“ so viel wie „Quervernetzung“. Das Prinzip der Quervernetzung ist es, über das Schaffen künstlicher Verbindungen in der Regel auf Molekularebene, die Eigenschaften eines Materials oder Gewebes zu verändern. Es existiert eine Vielzahl an Verfahren, welche sich dieses Prinzip der Quervernetzung zu Nutze machen. In der Materialforschung beispielweise wird über das Crosslinking von Polymeren die Materialeigenschaft eines Kunststoffes zu mehr Festigkeit optimiert (17). In der Medizintechnik und dort vor allem im Bereich des Tissue Engineering verleiht die Quervernetzung von Molekülen dem hergestellten

Gewebe mehr Stabilität (102). Zur Knüpfung dieser Querverbindungen kommen physikalische Verfahren zum Beispiel mittels ionisierender Strahlung, biochemische, enzymatische Prozesse oder nicht-enzymatische, chemische Reaktionen zum Einsatz (17).

Beim kornealen Crosslinking findet eine photochemische Vernetzungsmethode Anwendung, bei der die kollagenen Fasern des Hornhautstromas Ziel der Behandlung sind (103).

Wie im Kapitel Ätiologie und Pathogenese bereits beschrieben, kommt es bei Keratokonuspatienten zur verminderten Quervernetzung der Kollagenfasern im stromalen Bindegewebe der Kornea. Dies führt zu veränderten biomechanischen Eigenschaften des Stromas und zu einer herabgesetzten Widerstandsfähigkeit der Hornhaut.

Der Sinn des Riboflavin-UVA-Crosslinking besteht also darin, den Grad der Quervernetzung der Kollagenfasern zu erhöhen und so eine verbesserte Stabilität des Gewebes zu erzielen, damit die Progression der Erkrankung verlangsamt, bestenfalls gestoppt wird (104).

2.4.2 Prinzip des Verfahrens

Das Riboflavin-UVA-Crosslinking ist eine photochemische oder genauer photooxidative Vernetzungsmethode. Hierbei werden mithilfe von Sauerstoffradikalen neue, kovalente Bindungen zwischen Aminosäuren der Kollagenfibrillen induziert (13). Das Riboflavin, ein Vitamin-B-Derivat, dient dabei als Photosensitizer und UV-Absorber. Verwendet wird eine 0,1%ige Riboflavin-Lösung. Bei dieser Konzentration wird ein Absorptionskoeffizient von $\mu = 50 \text{ cm}^{-1}$ erreicht. Dieser bewirkt eine Absorption von etwa 90% der verwendeten UV-Strahlung (103).

Die Bildung von Sauerstoffradikalen mit sogenanntem Singulett-Sauerstoff ist allein mittels UV-Licht sehr ineffektiv. Das Riboflavin sorgt als potenter Produzent von Singulett-Sauerstoff für eine Steigerung der Effizienz dieses Prozesses. Es wird durch Absorption von UV-Licht angeregt und erzeugt durch einen Austauschmechanismus die reaktionsfreudigen Sauerstoffradikale. Diese treten wiederum in Wechselwirkung mit den Aminosäuren der Seitenketten der Kollagenfibrillen und induzieren hier kovalente Verbindungen, vernetzen diese also quer (13, 17, 103). Die Reaktion ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

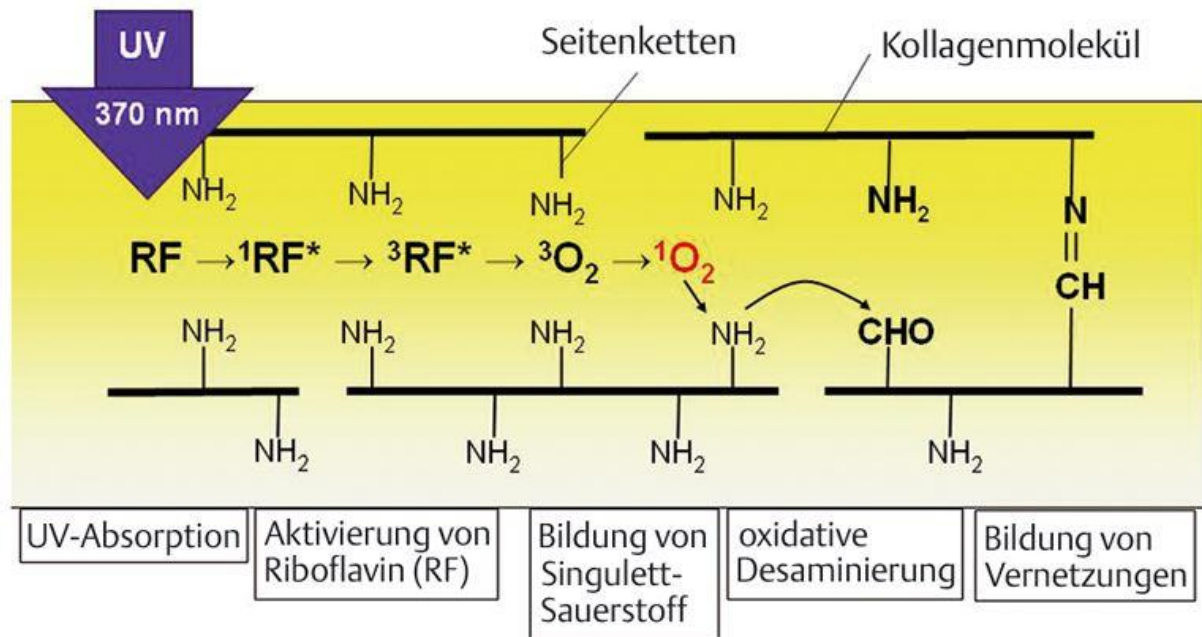


Abbildung 5: Schematische Darstellung der UVA-vermittelten Aktivierung von Riboflavin und der Bildung von Singulett-Sauerstoff

Quelle: Koller, T., Therapeutische Quervernetzung der Hornhaut mittels UVA und Riboflavin, klinisches Monatsblatt Augenheilkunde, 2008, S.133 (17)

Mit Wellenlängen zwischen 315nm und 400nm gehört das UVA-Licht zum langwelligen Bereich der UV-Strahlung. Da die UV-Strahlung nur an dem Ort seine Energie abgibt, an dem sie auch absorbiert wird, ist es essentiell, denjenigen Wellenlängenbereich des UV-Lichts für das Crosslinking zu verwenden, der ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

Die Absorptionsmaxima von Riboflavin liegen bei 430nm und 365nm Wellenlänge. Da gemäß Planck'schem Wirkungsquantum ($E = h \times \frac{c}{\lambda}$), Licht kürzerer Wellenlänge höhere Energie besitzt, wird bei einer Bestrahlung mit UVA-Licht mit 365nm eine höhere Vernetzungsrate erzielt, als es mit Licht mit 430nm Wellenlänge (sichtbares, blaues Licht) erreichbar wäre (105). Gleichzeitig werden bei dieser Wellenlänge und bei einer Konzentration der Riboflavin-Lösung von 0,1% ca. 94% des UV-Lichts im Hornhautstroma absorbiert und somit die dahinterliegenden Strukturen wie Endothel, Linse und Netzhaut vor Schädigung geschützt. Bei einer Bestrahlungsstärke von 3 mW/cm² und einer Mindestdicke der Hornhaut von 400 µm wird so die Schwelle, bei der das Endothel destruiert werden würde, nicht erreicht (103).

2.4.2.1 Auswirkungen und nachweisebare Veränderungen am Kollagen

Der genaue Grad der künstlich induzierten Quervernetzung nach Crosslinking lässt sich nicht exakt bestimmen. Die durch die Behandlung veränderten biomechanischen und biochemischen Eigenschaften lassen allerdings indirekt auf den Erfolg der Prozedur zurückschließen (103).

Die mit UVA-Licht und Riboflavin behandelte Hornhaut weist nach dem Crosslinking eine 1,8-fach erhöhte Festigkeit im Vergleich zur normalen Kornea auf, was auch mit einer erhöhten Biegesteifigkeit einhergeht (106).

Quervernetztes Kollagen vermindert die Quellungstendenz des kornealen Stromas und führt so zu einer erhöhten Toleranz für das Tragen von Kontaktlinsen (107).

Die Induktion kovalenter Bindungen zwischen den Seitenketten der Kollagenmoleküle, die sich wiederum helikal anordnen und in ihrer Tertiärstruktur Kollagenfasern bilden, bewirkt eine Zunahme des Durchmessers eben dieser Fasern um 12% im vorderen und um 4,5% im hinteren Hornhautstroma (108).

Wie im Kapitel Epidemiologie und Ätiologie beschrieben, kommt es beim Keratokonus zu einem Ungleichgewicht der proteolytischen Enzyme und ihrer physiologischen Inhibitoren im kornealen Stroma zugunsten der abbauenden Prozesse. Die Quervernetzung bewirkt eine erhöhte Resistenz gegenüber enzymatischen Abbauvorgängen und verlängert so die Turn-over-Zeit, also die Umsatzrate, des Kollagens (109).

2.4.3 Ablauf des UVA-Crosslinking

Entwickelt wurde die Behandlungsmethode an der Dresdner Universitätsklinik für Augenheilkunde. 1997 publizierten Spoerl et al. die ersten Ergebnisse zur Prozedur, die zunächst noch im Tiermodell getestet wurde (104). Als Standard gilt heute das Verfahren nach diesem „Dresdner Protokoll“. Mittlerweile gibt es mehrere Abwandlungen von diesem Originalprotokoll. Beim „Accelerated Crosslinking“ wird mit der Bestrahlungszeit und -stärke variiert und beim „Epi-on“ beziehungsweise transepitheliales Crosslinking wird auf die Abrasio des Epithels verzichtet.

Als spezielle Sonderform wurde im Rahmen dieser Arbeit eine besondere Technik der partiellen Epithelentfernung, die Grid-Abrasio, untersucht. Dabei wird das Epithel gitternetzartig entfernt.

2.4.3.1 Standardverfahren nach dem Dresdner Protokoll

Die Behandlung findet unter lokaler Tropfanästhesie statt. Im ersten Schritt wird das Hornhautepithel entfernt. Durch diese Abrasio wird sichergestellt, dass einerseits die im nächsten Schritt applizierte 0,1%ige Riboflavin-Lösung und andererseits die UV-Strahlung ins Stroma gelangt. Das Epithel verhindert als natürliche Barriere die Diffusion von Riboflavin in das stromale Gewebe der Hornhaut. Außerdem würde es in seiner physiologischen Funktion als Schutzschicht einen Großteil der UV-Strahlung absorbieren (13, 110).

Als zweiter Schritt wird nun die Riboflavin-Lösung in 2minütigen Abständen für ca. 20-30 Minuten auf die Hornhaut getropft. Anschließend erfolgt als letzter Schritt für 30 Minuten die Bestrahlung mit UVA-Licht mit einer Bestrahlungsstärke von 3 mW/cm² entsprechend einer Gesamtenergie von 5,4 J/cm² (111). Während der Bestrahlung wird weiterhin in regelmäßigen Zeitabständen Riboflavin-Lösung auf die Hornhautoberfläche getropft (13).

2.4.3.2 Accelerated Crosslinking

Die ersten zwei Schritte sind identisch zum Standard Crosslinking nach dem Dresdner Protokoll. Je nach Abwandlung sieht die Behandlung eine Bestrahlung mit UVA-Licht mit einer Stärke von 9 mW/cm² für 10 Minuten oder 30 mW/cm² für 3 Minuten vor. Die applizierte Gesamtenergie von 5,4 J/cm² bleibt dabei also immer gleich (112).

2.4.3.3 Crosslinking mit partieller Epithelentfernung

Bei dieser Methode wird das Epithel nur teilweise beziehungsweise nach einem bestimmten Muster entfernt. Der Operateur nimmt die Teilabrasio in einem Streifen-(stripes) oder Gittermuster (Grid) vor (38). Ein dafür eigens entworfenes Instrument ist der Daya-Disruptor, der nach seinem Erfinder Sheraz Daya benannt wurde (37). Am vorderen Ende des Instruments befinden sich viele kleine Metallzähne, die bei Berührung des Epithels dieses anrauen beziehungsweise Mikroperforationen hervorrufen (39). Die weiteren Schritte entsprechen dem Standardprotokoll.

2.4.3.4 Epi-on Crosslinking

Da es durch die Abrasio des Epithels zu postoperativen Schmerzen kommt, und bis zum Wiederverschluss der Oberfläche der Hornhaut diese einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt ist, gibt es verschiedene Verfahren das Epithel zu erhalten. Im Folgenden werden zwei Methoden vorgestellt: das klassische Epi-on

(transepitheliales) Crosslinking und das transepitheliale Crosslinking mittels Iontophorese.

Klassisches Epi-on (transepitheliales) Crosslinking:

Bei dieser Methode bleibt das Epithel erhalten. Beim Standardverfahren hingegen erfolgt die Epithelentfernung, damit das Riboflavin in das stromale Bindegewebe der Hornhaut diffundieren kann. Riboflavin ist ein hydrophiles Molekül, mit einer Masse von 376,37 g/mol. Das intakte Epithel verhindert als physiologische Barriere mit seinen Tight Junctions die Diffusion des Moleküls. Damit Riboflavin trotzdem in das Hornhautstroma gelangt, wird beim Epi-on Crosslinking die Zusammensetzung der Riboflavin-Lösung modifiziert. Das Tensid Benzalkoniumchlorid führt zur pharmakologischen Zerstörung der Tight Junctions und erhöht so die Durchlässigkeit des Epithels für Riboflavin (113, 114). Die anschließenden Schritte entsprechen dem Standardverfahren.

Transepitheliales Crosslinking mittels Iontophorese:

Die Iontophorese beruht auf dem Prinzip der Elektrophorese, bei der geladene Teilchen durch Anlage eines elektrischen Feldes bewegt und so räumlich nach Masse und Ladung getrennt werden (Fraktionierung) (115).

Beim Epi-on Crosslinking mittels Iontophorese ist das Riboflavin das negativ geladene Teilchen, welches im elektrischen Feld transepithelial in das Stroma transportiert werden soll, um die Konzentration im stromalen Bindegewebe zu erhöhen, bei gleichzeitiger Unversehrtheit des Epithels (116).

Als erster Schritt wird bei diesem Verfahren dem Patienten die Erdungselektrode auf der Stirn befestigt. Nach Tropfanästhesie wird die corneale, negativ geladene Elektrode mit einem Hornhautkontaktring angebracht, die Riboflavinlösung appliziert. Die Elektroden sind an eine Gleichspannungs-Konstantstromquelle angeschlossen, die die Stromstärke auf 1 mA stabilisiert (117). Dies erzeugt das zur Teilchenwanderung benötigte elektrische Feld (118). Im Anschluss findet die Bestrahlung mit UVA-Licht statt.

Unabhängig vom Verfahren wird nach der Bestrahlung die Hornhaut lokal mit antibiotischer Augensalbe behandelt und teilweise zum Schutz eine therapeutische Kontaktlinse eingesetzt (90). Abschließend wird das Auge mit einem Verband versorgt.

Kontrollen finden in den ersten postoperativen Tagen bis zum Epithelschluss statt.

Danach sollten bei unauffälligem Befund weitere Nachsorgetermine 6 und 12 Monate nach der OP eingehalten werden.

2.4.4 Indikation

In Deutschland gibt der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Kriterien zur Indikationsstellung für das Crosslinking vor, damit dieses als Kassenleistung vorgenommen werden kann (119). Zum einen muss die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle mindestens 400µm betragen, zum anderen muss die Progression der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten anhand mindestens eines der folgenden Parameter festgestellt worden sein:

- Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft ≥ 1 dpt
- Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt
- Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm

2.4.5 Kontraindikationen, postoperative Komplikationen und Risiken

Als absolute Kontraindikation für das korneale Crosslinking wird eine Dicke der Hornhaut von unter 400 µm angesehen. Unterschreitet die Kornea diesen Wert, besteht die Gefahr, dass das Endothel während der Bestrahlung irreversibel geschädigt wird (103). Weitere Kontraindikationen sind eine zentrale Hornhautnarbe, eine stattgehabte herpetische Keratitis, ein akuter Keratokonus, rheumatische Erkrankungen und atopische Hauterkrankungen (11).

Die Komplikationsrate nach UVA-Crosslinking wird in der Literatur mit variablen Werten zwischen 1 und 10 Prozent angegeben (120). Dabei gilt ein Alter über 35 Jahre sowie ein präoperativer bestkorrigierter Visus von mindestens 0,8 als erhöhter Risikofaktor für postoperative Komplikationen (121).

Zu den postoperativen Komplikationen zählt die temporäre Trübung der Hornhaut (Haze). Diese tritt bei nahezu jedem Patienten auf, bildet sich aber in der Regel innerhalb eines Jahres zurück (90). Das Risiko einer längerfristigen Trübung der Kornea scheint mit höheren Keratokonusstadien zu korrelieren. Dies ist vermutlich auf eine verminderte Dicke der Hornhaut, bei gleichzeitig erhöhter Krümmung zurückzuführen (122).

In 3 bis 4 Prozent der Fälle kommt es zu einem verzögerten Epithelschluss aufgrund von Wundheilungsstörungen (120). Vor allem während der Phase der

Reepithelisierung ist die Hornhaut einem erhöhtem Infektionsrisiko durch pathogene Erreger ausgesetzt. Infektiöse Keratitiden durch Pilze, Viren und Bakterien wurden vereinzelt beschrieben, führen jedoch nur selten zu kornealen Einschmelzungen, welche durch eine Keratoplastik behandelt werden müssen (123).

Zentrale Hornhautvernarbungen treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 2,8% auf (124).

Das Risiko von sterilen Infiltraten wird mit einem Prozent als selten angesehen. Sie treten vor allem limbusnahe auf und sind das Resultat vermehrter Aktivität der Immunzellen im Bereich des Limbus nach der Behandlung (120).

Koller et al. berichten in einer prospektiven Studie von 2009 über eine Progression in 7,6% der untersuchten Fälle. Von 117 Augen, die über einen Zeitraum von einem Jahr nachkontrolliert wurden, zeigten folglich 9 ein Fortschreiten der Erkrankung und damit ein Therapieversagen (121).

2.4.6 Behandlungsergebnisse im Vergleich und aktueller Stand der Literatur

Die ersten vielversprechenden Ergebnisse zum Riboflavin-UVA-Crosslinking im Tiermodell publizierten Spoerl et al. bereits 1997 (12). Wollensak et al. konnten 2003 mit einer prospektiven, nicht-randomisierten, klinischen Studie zeigen, dass das Crosslinking nach Dresdner Protokoll eine effektive Behandlungsmethode ist, um die Progression des Keratokonus zu stoppen. Zwar stellt das Untersuchungskollektiv mit 16 behandelten Augen eine relativ kleine Kohorte dar, allerdings wurde in allen Fällen während eines Untersuchungszeitraumes von bis zu 3 Jahren eine Progression der Erkrankung nach der UVA-Behandlung erfolgreich verhindert (13). Seither gibt es zahlreiche Studien, die die Effektivität des Crosslinking nach Dresdner Standardprotokoll auch langfristig belegen. Theuring et al. konnten 2014 mit einer retrospektiven, nicht-randomisierten Studie mit einem Untersuchungszeitraum von 10 Jahren bestätigen, dass die durch die Behandlung erzielte Stabilisation der Hornhaut auch dauerhaft bestehen bleibt (111).

Behandlungsverfahren, die mit Abwandlungen des Standardprotokolls einhergehen, müssen sich daher in Effektivität und Sicherheit gegen das Originalprotokoll nach Dresdner Vorbild behaupten.

2.4.6.1 Standardverfahren im Vergleich zum „Accelerated Crosslinking“

Die Bestrahlungszeit nach Dresdner Protokoll beträgt 30 Minuten. Die Dosis ist das Produkt aus Bestrahlungsstärke und Expositionsdauer. Erhöht man also wie beim „Accelerated Crosslinking“ die Bestrahlungsstärke, bleibt aber bei einer identischen

Gesamtenergie von $5,4 \text{ J/cm}^2$, so verkürzt sich die Bestrahlungszeit entsprechend und damit die OP-Dauer.

Von einer verkürzten OP-Zeit profitiert der Patient, der sich während des Eingriffs nicht in Vollnarkose befindet. Unter wirtschaftlichen Aspekten betrachtet, trägt das „Accelerated Crosslinking“ zu einer höheren Auslastung des OP-Saals bei und verbessert so die Effizienz.

Welche Rolle das verkürzte Bestrahlungsprotokoll in Bezug auf die Bildung der Sauerstoffradikale hat, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Während man davon ausgeht, dass in hypoxischem Gewebe die Induktion der Quervernetzung nur vermindert stattfindet, gibt es weitere Modifikationen der Behandlungsprotokolle, die mit einer Supplementierung von O_2 während des Crosslinking einhergehen (28). Auf diese wird in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht genauer eingegangen.

Im Tiermodell konnte unter Auswertung des Verformungs-Spannungs-Index von Schweinehornhäuten gezeigt werden, dass eine Crosslinking-Behandlung der Cornea mit einer Bestrahlungsstärke von 10 mW/cm^2 für 9 Minuten äquivalente biomechanische Änderungen der Hornhaut hervorruft wie die Standardbehandlung mit 3 mW/cm^2 für 30 Minuten (125).

Klinische Studien zeigen bisweilen uneinheitliche Ergebnisse. Im Jahr 2014 veröffentlichten Tomita et al. ihre Resultate bezüglich ihrer durchgeführten „Accelerated Crosslinking“-Protokolle.

Tomita et al. berichten von keinem signifikanten Unterschied des angewendeten Bestrahlungsprotokolls von 30 mW/cm^2 für 3 Minuten im Vergleich zum Standardprotokoll (24). In die Studie eingeschlossen waren 48 Augen von 39 Patienten. Die Nachbeobachtungszeit betrug ein Jahr und analysiert wurden keratometrische Werte der Hornhauttopographie prä- und postoperativ.

2020 publizierten Nicula et al. ihre Ergebnisse anhand einer vergleichenden Studie zwischen den Langzeitergebnissen der Standardbehandlung mit einer Fallzahl von 92 mit den Langzeitergebnissen des „Accelerated Crosslinkings“ mit einer Bestrahlungsstärke von 9 mW/cm^2 für 10 Minuten und einer Fallzahl von 76. Die Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre und in die Analyse gingen unter anderem die Keratometriewerte der Hornhauttopographie (K_{max}) und die Ergebnisse für den erhobenen Visus (BCVA) mit ein.

Als Resultat stellen Nicula et al. fest, dass das „Accelerated Crosslinking“ die gleiche

Effektivität aufweist in Bezug auf die Topographiewerte und den Visus wie das herkömmliche Verfahren nach Dresdener Standardprotokoll (25).

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 von Wen et al.. Als Resultat ihrer Studie stellen die Autoren fest, dass das Standardverfahren im Vergleich zu den akzelerierten Verfahren bessere Ergebnisse bezüglich der Topographiewerte, im Speziellen den Kmax-Wert betreffend, erzielt (26).

Auch Iqbal et al. stellen mit ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 2020 fest, dass beim Crosslinking nach Standardprotokoll vor allem bei pädiatrischen Patienten stabilere Werte für den Kmax resultieren im Vergleich zum „Accelerated Crosslinking“ (27).

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass weitere Studien notwendig sind, um die Frage der Effektivität und Sicherheit eindeutig zu klären. Dazu ist es nötig, standardisierte und einheitliche diagnostische Parameter festzulegen, um die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu gewährleisten. Auf eine ausreichend hohe Fallzahl und lange Nachbeobachtungszeit sollte außerdem geachtet werden.

2.4.6.2 Standardverfahren im Vergleich zum CXL mit partieller Epithelentfernung

In der Literatur existieren nur wenige Berichte zu diesem Verfahren. Die grundlegende Idee bei der teilweisen Entfernung des Epithels ist es, die postoperativen Beschwerden der Patienten zu vermindern und gleichzeitig eine höhere Konzentration des Riboflavins im kornealen Stroma zu erreichen als beim Epi-on Crosslinking.

Auch in der vorliegenden Studie wurde dieses Verfahren bei einigen Patienten durchgeführt.

Im Tiermodell kommen Samaras et al. zu dem Ergebnis, dass der Durchtritt der Riboflavinlösung ins Stroma bei einer partiellen Entfernung des Epithels grundsätzlich möglich ist. Die Menge an Riboflavin, die ins Stroma gelangt, ist allerdings limitiert und außerdem ist es inhomogen verteilt (42).

2016 veröffentlichten Galvis et al. ihre Ergebnisse bezüglich ihrer retrospektiven follow-up Fallstudie mit partieller Deepithelialisierung in Form eines Streifenmusters. Die Studie umfasst eine Fallzahl von 80 und einen Nachbeobachtungszeitraum von 5

Jahren. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Methode eine sichere und effektive Alternative zum herkömmlichen Crosslinking nach Dresdener Standardprotokoll darstellt (38). Allerdings werden in der Studie keine Kmax-Werte erhoben und es findet kein direkter Vergleich zum Standardverfahren statt.

Untersuchungen zur partiellen Epithelentfernung mittels Daya-Disruptor berichten, dass die Methode ähnliches Potential besitzt, die Progression des Keratokonus zu verhindern, wie das Standardverfahren (39). In dieser Studie wurde allerdings zusätzlich zur Epithelteilentfernung ein akzeleriertes Bestrahlungsprotokoll mit 9mW/cm^2 für 10 Minuten verwendet, was die Vergleichbarkeit zum herkömmlichen Crosslinking einschränkt.

Die Ergebnisse weiterer Studien bleiben abzuwarten. Auch hier ergibt sich das Problem der uneinheitlichen diagnostischen Parameter, die den Vergleich mit anderen Untersuchungen einschränken. Der zusätzliche Trend, mehrere Verfahren miteinander zu kombinieren, nämlich akzelerierte Bestrahlungsprotokolle mit Epithelteilentfernung bzw. transepithelialen Verfahren bis hin zum „customized Crosslinking“, das individuell für den einzelnen Patienten angepasste Behandlungsprotokolle vorsieht, erschwert den Vergleich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.

2.4.6.3 Standardverfahren im Vergleich zum Epi-on Crosslinking

Um die Risiken und Nebenwirkungen, die mit der Abrasio des Epithels einhergehen zu vermindern, wurden Behandlungsprotokolle entworfen, die keine mechanische Entfernung des Epithels vorsehen.

Klassisches Epi-on CXL im Vergleich zum Standardprotokoll

Hierbei wird durch chemische Zusätze in der Riboflavin-Lösung die Barriere, die das Epithel physiologischerweise darstellt, pharmakologisch durchbrochen. 2009 fanden Gregor Wollensak und Elena Iomdina in ihrer experimentellen Studie im Tiermodell heraus, dass beim Epi-on Crosslinking nur etwa ein Fünftel des biomechanischen Effekts erzielt wird im direkten Vergleich zum Standardverfahren (29).

Mehrere klinische Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen (30, 31). So stellen Arance-Gil et al. 2021 mit ihrer 3-Jahre follow-up Analyse fest, dass das Epi-on Crosslinking zwar geeignet ist, die Progression des Keratokonus

zu verhindern, es vergleichend zum Standardverfahren nach Dresdner Protokoll aber weniger effektiv ist (30).

Raiskup et al. veröffentlichten 2015 einen Artikel, in dem sie mehrere Studien analysierten und die Verfahren mit und ohne Abrasio miteinander verglichen. In der Mehrheit der Fälle schnitt das Epi-on Crosslinking schlechter als das Standardverfahren ab in Bezug auf die Effektivität (40). Unter den zu untersuchenden Studien gab es außerdem ein Behandlungsprotokoll, dass eine vierstündige Vorbehandlung des entsprechenden Auges mit verschiedenen chemischen bzw. pharmakologische Substanzen wie Benzalkoniumchlorid, EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) und Gentamicin vorsah (41). Die Autoren äußerten daher die Vermutung, dass nach derart langer Einwirkzeit mit den genannten Substanzen nur wenige Epithelzellen Bestand haben würden und warfen daher die Frage auf, inwiefern es sich hierbei noch um eine Epi-on Methode handelt (40).

Seitz et al. raten in ihrem Artikel von 2021 sogar vom Epi-on Crosslinking ab und geben ihre Empfehlung lediglich zur Epi-off Behandlung mit Verweis auf die höhere Effektivität bei Epithelentfernung (90).

Auch hier empfiehlt es sich weitere Studienresultate abzuwarten, vor allem in Bezug auf Langzeitergebnisse, sowie die Evaluation der postinterventionellen Beschwerden der Patienten bezüglich Schmerzen, Lichtempfindlichkeit und Infektionsrisiko und diese mit einer geringeren Effektivität des Epi-on Crosslinkings abzuwägen. Des Weiteren ist es nötig standardisierte und einheitliche diagnostische Parameter sowie Behandlungsprotokolle festzulegen, um die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu gewährleisten.

Transepitheliales CXL mittels Iontophorese im Vergleich zum Standardprotokoll

Das transepitheliale Crosslinking mittels Iontophorese hat zum Ziel bei Unversehrtheit des Epithels die Konzentration des Riboflavins im Stroma mit Hilfe eines elektrischen Feldes zu erhöhen.

Im Tiermodell konnten Arboleda et al. zeigen, dass die Iontophorese ein geeignetes Verfahren ist, um Riboflavin in das stromale Bindegewebe zu transportieren (32).

Die Resultate der klinischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass noch

weitere Analysen bezüglich der Sicherheit und Effektivität der Methode nötig sind. Im Wesentlichen kommen sie allerdings zu dem Fazit, dass die wenigen vorhandenen Studien zeigen, dass das Verfahren vergleichbare Ergebnisse zum Standardprotokoll erzielt (33, 34, 36) bzw. dem Standardprotokoll minimal unterlegen ist (35).

Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit betrachtet bleibt bei der Iontophorese noch zu erwähnen, dass es sich bei den verwendeten Materialien um Einmalprodukte handelt. Inwiefern der Mehraufwand und die zusätzlichen Materialkosten in Bezug auf Effizienz und Effektivität im Vergleich zum Standardprotokoll gerechtfertigt werden können, sollte Inhalt weiterer Studien sein.

Als zusammenfassendes Fazit lässt sich ziehen, dass das Standardverfahren nach Dresdner Protokoll eine etablierte Methode ist, für die auch langfristig Sicherheit und Effektivität belegt wurde (38), während die meisten Modifikationen noch Unsicherheiten aufweisen.

Die Abwandlungen des Originalprotokolls, vor allem auch in Kombination, besitzen zwar grundsätzlich das Potential ähnlich effektiv und sicher zu sein, bedürfen aber noch weiterer Langzeitbeobachtungen. Hier ist vor allem nötig standardisierte und einheitliche diagnostische Parameter festzulegen, um die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu gewährleisten und um verlässliche Aussagen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten.

3 Ziele dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung, wie sich der Astigmatismus bei Keratokonus vor und nach Crosslinking entwickelt.

Die konkrete Fragestellung bezieht sich hierbei auf den Betrag der Stärke des Astigmatismus und auf den Winkel der zugehörigen steilen Achse. Mit dieser Arbeit soll geklärt werden, ob der Betrag der Stärke nach dem Crosslinking zunimmt, abnimmt oder gleichbleibt.

Da der Sinn des Riboflavin-UVA-Crosslinking darin besteht eine verbesserte Stabilität der Hornhaut zu erzielen und damit die Progression der Erkrankung zu verlangsamen bzw. bestenfalls zu stoppen, vermuten wir im Vorherein als Hypothese, dass die Stärke des Astigmatismus nach der Behandlung zumindest nicht zunimmt.

Bei der Achse ist von Interesse, ob und um wie viel Grad sich diese nach der Behandlung dreht.

Um sich zunächst einen Überblick zu verschaffen, wie sich die genannten Parameter vor der Behandlung verhalten, sollen diese präoperativ innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 12 Monaten untersucht werden. Die weitere Auswertung nach Crosslinking soll dann über einen Zeitraum von einem, drei und fünf Jahre postoperativ erfolgen.

Hier soll auch geklärt werden, inwiefern der Astigmatismus ein geeigneter Parameter ist, um den Therapieerfolg des Crosslinkings objektiv zu beurteilen.

Die Auswertung des Astigmatismus und dessen graphische Darstellung soll mit dem Programm Astifix® erfolgen.

4 Material und Methoden

Es wurden nachfolgend aufgelistete Mittel verwendet und eine Studie nach dem unten beschriebenen Design durchgeführt.

4.1 Geräte und Software

Tabelle 4: Geräte

Geräte:

Autorefraktometer AR-360A	NIDEK CO., LTD., Tokyo, Japan
Pentacam®	OCULUS, Wetzlar, Deutschland
Specular Microscope SP-3000P	TOPCON CORPORATION, Tokyo, Japan
UVA-Bestrahlungseinheit (UVA-365)	Prof. Preußner, Mainz, Deutschland
DGH ultrasonic Pachymeter Pachette 2	DGH Technology Inc., Exton, USA

Tabelle 5: Software

Software:

SPSS für Windows, Version 27.0	IBM, Armonk, NY, USA
Microsoft Excel für Windows, Version 2306	Microsoft Cooperation ©, Redmond, USA
Microsoft Words für Windows, Version 2306	Microsoft Cooperation ©, Redmond, USA
Endnote X7 für Windows	Clarivate™, Pennsylvania, USA
Astifix®	Prof. Preußner, Mainz, Deutschland

4.2 Begriffsdefinitionen

Um Verwirrung aufgrund unterschiedlicher Begriffsdefinitionen zu vermeiden, sind im Folgenden relevante Definitionen aufgelistet, auf die wir uns im Diskussionsteil in Kapitel 6.2.1.2 beziehen.

4.2.1 Präzision

Unter der DIN 55350 „Begriffe zum Qualitätsmanagement“ definiert das Deutsche Institut für Normung folgendes: „Die Präzision beschreibt, wie klein die maximalen Abweichungen voneinander unabhängiger Ermittlungsergebnisse werden, welche gewonnen wurden, indem der Prüfer ein festgelegtes Ermittlungsverfahren mehrfach unter vorgegebenen Bedingungen anwandte.“

Demnach ist ein Ermittlungsverfahren umso präziser, je kleiner die „zufälligen Ergebnisabweichungen“ des Verfahrens sind (126).

4.2.2 Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit bezieht sich auf die Fähigkeit unter konstanten Bedingungen (dasselbe Gerät, derselbe Bediener am selben Ort innerhalb eines kurzen Zeitraums) ähnliche Ergebnisse mit möglichst kleiner Abweichung zu erzeugen (127).

4.2.3 Reproduzierbarkeit

Reproduzierbarkeit bezieht sich auf die Variabilität wiederholter Messungen unter bewusst geänderten Randbedingungen (Z.b. anderer Untersucher) (127).

4.3 Studiendesign

In dieser retrospektiven Beobachtungsfallstudie wurden prä- und postoperativ visuelle, refraktive und topometrische Daten von Patienten analysiert, die an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz eine Crosslinking-Behandlung erhalten haben.

Die Studie umfasst insgesamt 91 Augen von 71 Patienten, bei denen von 2009 bis 2018 ein fortschreitender Keratokonus diagnostiziert wurde.

Es erfolgte die Untersuchung des präoperativen Verlaufs in einem Zeitraum von 12 Monaten vor Crosslinking.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug mindestens 12 Monate und maximal 5 Jahre. Die Fallzahl sank mit zunehmender Beobachtungszeit, da die Datenerhebung zeitlich

parallel zur Behandlung über den gesamten Zeitraum erfolgte. Es wurde eine Hauptkohorte mit einer Fallzahl von 91 Fällen und einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten gebildet sowie zwei Kohorten mit reduzierter Fallzahl und einer Nachbeobachtungszeit von 3 und 5 Jahren.

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden während des gesamten Studienzeitraums befolgt.

4.4 Patientenkollektiv

4.4.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurde jeder Patient eingeschlossen, bei dem an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz ein progredienter Keratokonus diagnostiziert wurde und der sich einer Riboflavin-UVA-Crosslinking-Behandlung unterzogen hat. Als weiteres Kriterium wurde eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten festgelegt. Die Diagnose eines Keratokonus wurde sowohl durch das klinische Erscheinungsbild, als auch durch bestimmte topografische und tomographische Parameter der Hornhaut, auf welche im Kapitel klinische Untersuchungsmethoden noch genauer eingegangen wird, bestimmt.

Als typische klinische Zeichen wurden ein unregelmäßiger Astigmatismus, Vogt'sche-Striae, ein Fleischer-Ring, das Munson-Zeichen sowie die Hornhautvernarbung und Hornhautverdünnung definiert.

Die topo- und tomografischen Hornhautparameter wurden unter Verwendung der Scheimpflugtechnik-basierten Kamera Pentacam® (OCULUS Pentacam, Wetzlar, Deutschland) erfasst.

Eine manifeste Progression der Erkrankung wurde definiert, indem mindestens eines der folgenden Kriterien zwischen zwei Messungen innerhalb von sechs bis zwölf Monaten erfüllt wurde: Abnahme des minimalen Hornhautradius um $\leq 0,1\text{mm}$ und Zunahme der maximalen Brechkraft der Hornhaut (K_{max}) um ≥ 1 Dioptrie.

Als weitere Voraussetzung galt eine minimale Hornhautdicke von $\geq 400\ \mu\text{m}$ an der dünnsten Stelle.

In wenigen Einzelfällen wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit eingeschlossen, bei denen eine Progredienz der Krankheit über einen längeren Zeitraum als 12 Monate festgestellt worden war. In einem Fall wurde die OP-Indikation trotz Abnahme des K_{max} -Wertes gestellt, da die Topographie im unteren

Bereich der Hornhaut trotzdem eine relevante Zunahme der Brechkraft um den Konus anzeigte (siehe Anhang 3).

4.4.2 Ausschlusskriterien

Als allgemeines Ausschlusskriterium galt in dieser Studie das Vorliegen jeglicher Art von operativen Eingriffen am entsprechenden Auge außer dem Crosslinking selbst. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die mehrere CXL-Behandlungen am selben Auge erhielten oder bei denen eine andere degenerative Hornhauterkrankung als der Keratokonus diagnostiziert wurde, zum Beispiel die pellucide marginale Hornhautdegeneration, ein Keratoglobus oder ein hinterer Keratokonus.

Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die nach UV-Crosslinking eine Keratoplastik am selben Auge erhalten haben.

4.5 Klinische Untersuchungsmethoden

4.5.1 Präoperative Untersuchungen

Alle Patienten wurden während der gesamten Studie dem folgenden Protokoll entsprechend untersucht. Als Baseline (BL) diente die letzte präoperative Untersuchung (U0), die vor der Crosslinking-Behandlung stattfand. Bei einem Maximum von 6 Monaten und einem Minimum von wenigen Stunden betrug die Zeitspanne zwischen dieser letzten präoperativen Untersuchung und dem Crosslinking im Mittel etwa einen Monat.

Zwecks Analyse der Progression der Erkrankung betrug der Zeitraum des präoperativen Verlaufs vor Crosslinking bis zu 12 Monate.

Die Untersuchung bestand aus Anamnese, Messung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), Spaltlampenuntersuchung, Scheimpflugmessung und Messung der Endothelzellzahl.

Die Patienten wurden anamnestisch befragt, ob sie eine Abnahme der Sehschärfe oder andere typische Symptome bei Keratokonus wie das Vorhandensein von „Halos“, Doppeltsehen oder Blendung bemerkt hatten.

Die BCVA wurde dezimal mit einem Autorefraktometer AR-360A (NIDEK CO., LTD., Tokio, Japan) gemessen und in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels) umgerechnet. Während der Spaltlampenuntersuchung wurde auf Anzeichen von Vogt'schen-Streifen, Fleischer-Ring, Munson-Zeichen, Narbenbildung und Hornhautverdünnung geprüft.

Alle erhobenen Daten wurden mittels institutseigenem Untersuchungsbogen dokumentiert, siehe Anhang 1 Untersuchungsbogen Keratokonus-Sprechstunde.

Topographische Daten der Hornhaut wurden durch Analyse der Brechkraftkarte (Vorderfläche) erfasst, die von der Pentacam® (OCULUS Pentacam, Wetzlar, Deutschland) erstellt wurden.

Der Fokus lag bei der Brechkraftkarte auf den Werten der mittleren (Km) und maximalen Krümmung (Kmax) und dem Astigmatismus (Asti) mit der dazugehörigen steilen Achse.

Als weiterer Parameter wurde der minimale, sagittale Krümmungsradius (RSagMin) erhoben.

Das Keratokonusstadium wurde nach Amsler durch das automatische Identifikationssystem der Pentacam®-Software (OCULUS Pentacam, Wetzlar, Deutschland) eingestuft.

Um sicherzustellen, dass die Hornhautdicke $\geq 400 \mu\text{m}$ an der dünnsten Stelle präoperativ betrug, wurden Pachymetriewerte (Pachy_min) aus den Pentacam®-Daten analysiert.

Die Endothelzellzahlmessung (Endozz) wurde unter Verwendung des Specular Microscope SP-3000P (TOPCON CORPORATION, Tokio, Japan) durchgeführt.

Alle Patienten wurden angehalten, vor der Untersuchung auf eine Kontaktlinsenkarrenz von vier Tagen zu achten.

4.5.1.1 Topographische Untersuchung mit der Pentacam

Die Untersuchungsmethode der Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) beruht auf dem Scheimpflug-Prinzip.

Es handelt sich hierbei um ein schnittbildgebendes Verfahren (Tomographie), bei dem eine Kamera um die Achse des Auges rotiert und dabei bis zu 25000 Messdaten in unter zwei Sekunden Untersuchungsdauer erzeugt (Interpretations-Leitfaden Pentacam®/ Pentacam®HR, 3. Auflage (82)). Anhand dieser Messdaten wird ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts erstellt und die Krümmung der Hornhaut berechnet.

Die Untersuchung findet in einem abgedunkelten Raum statt. Der Untersucher sitzt dem Patienten gegenüber und passt zunächst die Höhe des Untersuchungstisches

auf die Größe des Patienten an. Dieser positioniert nun seinen Kopf auf der Abstützfläche des Gerätes so, dass das Kinn und die Stirn an der dafür vorgesehenen Halterung aufliegen. Die Messung wird nun gestartet. Zunächst muss die Pentacam® auf eine korrekte Position gebracht werden. Das Gerät unterstützt den Untersucher, der mittels Joystick die Feinjustierung vornimmt, dabei. Über Pfeile am Monitor werden die nötigen Gerätebewegungen angezeigt. Bei optimaler Justierung löst die Pentacam® automatisch aus und die Messung wird durchgeführt.

Auf dem Bildschirm wird nun das Schnittbild des vorderen Augenabschnittes und das dazugehörige 3D-Modell abgebildet. Die topografischen Daten werden in einer farbkodierten Topographie-Karte erstellt und dargestellt (siehe Anhang 2 Topographie Corneale Vorderfläche).

4.5.1.2 Erhebung der Endothelzellzahl mit dem Specular Microscope SP-3000P

Die Endothelzellzahl wurde mit Hilfe des Specular Microscope SP-3000P der Firma Topcon ermittelt. Vor der Untersuchung positioniert der Patient seinen Kopf so, dass er mit dem Kinn und der Stirn der dafür vorgesehenen Halterung des Geräts aufliegt. Um die Untersuchung möglichst angenehm zu gestalten, sollte die Höhe des Tisches und die motorisch einstellbare Kinnablage dem Patienten angepasst werden. Mit einem Joystick wird nun das betreffende Auge angesteuert und eine korrekte Ausrichtung angestrebt. Die Erfassung der Endothelzellzahl erfolgt mit dem Spiegelmikroskop mit einem berührungsfreien Messsystem. Mittels mehrerer Infrarotsensoren justiert das Gerät automatisch den exakten Arbeitsabstand. Als Fixierhilfe wird ein blinkendes Licht verwendet, auf welches der Patient angehalten wird, seinen Blick auszurichten. Es wird nun ein stark vergrößerter Abschnitt der Endothelzellschicht erfasst und die zugehörige Software ermittelt die entsprechende Zellzahl pro mm².

4.5.2 Postoperative Untersuchungen und Nachsorge

Alle Patienten wurden nach der Crosslinking-Behandlung bis zum Epithelschluss täglich mittels Spaltlampenuntersuchung nachkontrolliert.

Detaillierte Kontrolluntersuchungen fanden ca. 6 und 12 Monate nach der Operation statt, sowie nachfolgend im halbjährlichen Intervall. Alle Verfahren und Untersuchungen, die bereits präoperativ durchgeführt worden waren, wurden wiederholt und mit den präoperativen Ausgangsdaten verglichen.

4.6 Ablauf des Riboflavin-UVA-Crosslinking in Mainz

4.6.1 Crosslinking mit Standard Epi-off Verfahren

Die Lagerung des Patienten erfolgt auf dem Rücken. Die Behandlung beginnt mit der Applikation von Tetracain-haltigen Augentropfen als lokale Tropfanästhesie, sowie Pilocarpin 2% Augentropfen zur Pupillenverkleinerung als Schutz der Retina vor möglicher Strahlung. In einem zweiten Schritt erfolgt das Desinfizieren der Lider mit Povidon-Jod-Lösung und anschließend das sterile Abdecken des OP-Gebiets.

Nun wird der Lidsperrer eingelegt und die Bindehaut mit 1%-iger Povidon-Jod-Lösung für mindestens 3 Minuten desinfiziert. Danach folgt die Abrasio einer zentralen Zone des Hornhautepithels von 9 mm Durchmesser mit dem Hockeymesser und die Einlage eines ringförmigen Schwämmchens (Spongering) mit einem Durchmesser von 10 mm zum Limbusschutz. Anschließend wird über einen Zeitraum von 30 Minuten die Riboflavinlösung (Fertigpräparat: MedioCross M® mit 0,1%-igem Riboflavin- und 1,1%-igem HPMC-Anteil der Firma Medio-Haus, Medizinprodukte GmbH, Kiel, Deutschland) eingetropf.

Mit der Handspaltlampe wird dann die Penetration des Riboflavins kontrolliert. Mittels ultraschallgestützter Sonde wird nun sichergestellt, dass die zentrale Hornhautdicke über 400 µm beträgt. Diese Pachymetrie-Kontrolle findet intraoperativ insgesamt fünfmal statt. Als nächstes erfolgt mit einem Abstand von 1 cm zur Hornhaut die Bestrahlung mit der UVA-Bestrahlungseinheit (365 nm, 3 mW/cm²) für 30 Minuten. Während der Bestrahlung wird weiterhin in regelmäßigen Zeitabständen Riboflavin-Lösung auf die Hornhautoberfläche getropft. Am Ende der Behandlung wird der Bindehautsack mit 0,9%-iger Natriumchlorid- und im Anschluss mit 1%-iger Povidon-Jod-Lösung gespült. Es folgt die Gabe von Ofloxacin 3 mg/g Augensalbe und die Anlage eines Augenverbandes.

Die Patienten werden postoperativ täglich bis zum Epithelschluss nachkontrolliert und erhalten Ofloxacin 3 mg/ml Augentropfen (AT), Fluorometholon 1 mg/ml AT als Oberflächenglukokortikoid und 0,2%-ige Natriumhyaluronsäure AT, während der ersten zwei Tage alle 2 bis 4 Stunden und danach 4-mal täglich.

Zur Schmerzlinderung erhalten die Patienten eine Rezeptur für Metamizol- 500 mg/ml und Tramadol- 100 mg/ml Tropfen als Bedarfsmedikation sowie Pantoprazol 40 mg in Tablettenform als Magenschutz.



Abbildung 6 UVA-Bestrahlungseinheit

Quelle: eigene Aufnahmen der Funktionsoberärztin der Ophthalmologie der Universitätsmedizin Mainz und Leiterin des Keratokonuszentrums

Abbildung 6 zeigt die UVA-Bestrahlungseinheit der Universitätsmedizin Mainz während des 30-minütigen Bestrahlungsvorgangs.

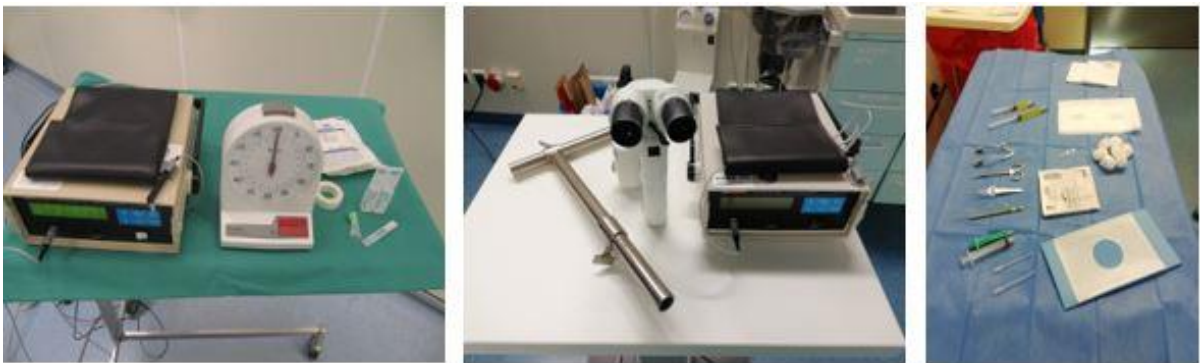


Abbildung 7 Material und Geräte

Quelle: eigene Aufnahmen der Funktionsoberärztin der Ophthalmologie der Universitätsmedizin Mainz und Leiterin des Keratokonuszentrums

In Abbildung 7 sind weitere Gerätschaften und Materialien dargestellt, die für den Eingriff benötigt werden. Zu sehen sind das DGH ultrasonic Pachymeter zur Messung der Hornhautdicke, eine Stoppuhr zur zeitlichen Überwachung, eine Handspaltlampe und das entsprechende Sterilgut.

4.6.2 Crosslinking mit partieller (Grid-) Epithelentfernung

Der wesentliche Unterschied der beiden Verfahren besteht in der Art der Epithelentfernung. Die ersten Schritte entsprechen dem Standardverfahren. Nach dem Eintropfen der Lokalanästhesie, dem Desinfizieren und dem sterilen Abdecken erfolgt die partielle Epithelentfernung. Im Gegensatz zum Standardverfahren, bei dem eine zentrale Zone des Epithels mit dem Hockeymesser entfernt wird, wird bei

der Grid-Abrasio lediglich eine Teilentfernung des Epithels in Form eines Gitters vorgenommen. Abbildung 8 und Abbildung 9 stellen schematisch die beiden Formen der Epithelentfernung gegenüber. Es folgt die Einlage des Spongeringes zum Schutz des Limbus.

Danach beginnt das Eintropfen der Riboflavinlösung für 30 Minuten, hierbei wurde wiederum das Präparat MedioCross M® verwendet. Nach Kontrolle der Penetration mit der Handspaltlampe und Überprüfung der Pachymetrie zum Nachweis einer zentralen Hornhautdicke von über 400 µm erfolgt nun die Bestrahlung mit UVA-Licht analog zum Standardverfahren. Am Ende der Behandlung erfolgt das Spülen, die Gabe der Augensalbe und die Anlage des Verbands. Das postoperative Prozedere entspricht dem des Standardverfahrens.

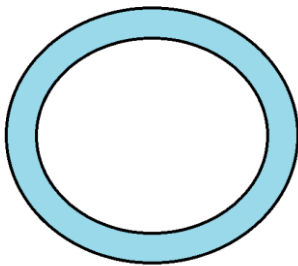


Abbildung 8: zentrale Abrasio des Hornhautepithels: in Weiß ist die zentrale Abrasio-Fläche und in Hellblau der unversehrte Rand des Epithels dargestellt.

Quelle: eigene Darstellung

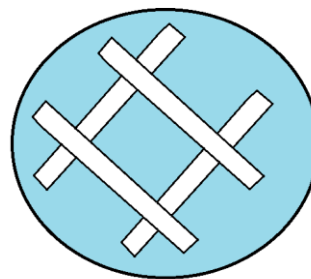


Abbildung 9: Grid-Abrasio des Hornhautepithels: in Weiß dargestellt die gitternetzartige Entfernung des Epithels und in Hellblau das unversehrte Hornhautepithel.

Quelle: eigene Darstellung

4.7 Statistische Datenanalyse

Die Dokumentation und Erhebung der Daten fanden mittels Microsoft® Excel für Windows, Version 2306, statt.

Die deskriptive und die explorative Datenanalyse wurde mit SPSS (Version 27.0; SPSS für Windows, IBM, Armonk, NY) durchgeführt.

4.7.1 Deskriptive Statistik

Es erfolgte zunächst die Pseudonymisierung der Patienten und die Bildung der Gruppen für den präoperativen und postoperativen Verlauf. Der präoperative Untersuchungszeitraum betrug bis zu 12 Monate. Für die postoperative Untersuchung wurde eine Hauptkohorte gebildet mit 12 Monaten

Nachbeobachtungszeit sowie zwei weitere Gruppen mit 3 und 5 Jahren als postoperative Langzeitbeobachtungen, die jeweils eine geringere Fallzahl als die Hauptkohorte aufwiesen.

In der Hauptkohorte wurden zunächst das Alter zum Zeitpunkt der OP bestimmt. Neben Minimum, Maximum und Standardabweichung als Streumaße wurden hier auch als Lagemaße der Mittelwert und der Median ermittelt. Es folgte die Auswertung der Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs und die Analyse der betroffenen Augenseite.

Danach erfolgte die deskriptive Auswertung der topografischen Daten der Pentacam. Dabei wurden von der Topographiekarte der Vorderfläche (siehe Anhang 2 Topographie Corneale Vorderfläche) folgende Werte analysiert: der Keratokonusgrad (TKC), der mittlere Keratometrie-Wert (Km), der maximale Keratometrie-Wert (Kmax), der Wert für die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) und der Wert für den minimalen sagittalen Krümmungsradius (RSagMin).

Zuletzt wurden die Daten für den Visus (BCVA) und die Endothelzellzahl (Endozz) deskriptiv ausgewertet.

Um zu testen, ob im präoperativen Verlauf ein Zusammenhang zwischen Änderung der Kmax-Werte und der Astigmatismusstärke vorliegt, wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Für diese Berechnung wurde der Betrag der Differenz der Kmax-Werte und der Betrag der Vektordifferenz der Astigmatismusstärke zu den beiden Untersuchungszeitpunkten herangezogen.

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet anstelle der tatsächlichen Messwerte deren Ränge und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein Wert von -1 einen streng monoton negativen Zusammenhang und ein Wert von +1 einen streng monoton positiven Zusammenhang zwischen den getesteten Variablen anzeigt. Werte nahe 0 deuten darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der getesteten Merkmale gibt (128).

4.7.2 Explorative Statistik

Als Signifikanztest für die explorative Statistik wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test, das nicht-parametrische Äquivalent, angewendet. Das Ergebnis dieser Testung ist der p-Wert. Je nach gewähltem Signifikanzniveau α , wird das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet, wenn der p-Wert dieses unterschreitet.

Beispiel: Bei einem gewähltem Signifikanzniveau α von 0,05 gilt das Ergebnis als statistisch signifikant, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist.

4.7.3 Auswertung astigmatischer Daten mit dem Astifix®-Programm

Der Astigmatismus ist ein zweidimensionaler Vektor mit Betrag und Richtung (76). Als Betrag dient dabei die Stärke in Dioptrien und als Richtung wird die Achse in Grad bestimmt. Mittelwerte und Standardabweichungen sind bei den Achsen keine sinnvollen Parameter, daher erfolgte in dieser Arbeit die Auswertung und die graphische Darstellung des Astigmatismus als Vektor mit dem Programm Astifix®.

Bei der subjektiven Refraktionsbestimmung ist das Standardverfahren zur Bestimmung der Zylinderstärke und Achsenlage des astigmatischen Auges die sogenannte Kreuzzylindermethode nach Jackson (129). Im Jahr 1887 beschrieb Edward Jackson erstmalig diese Methode, die noch heute verwendet wird (130). Beim Kreuzzylinder handelt es sich um ein Glas, das zwei Zylinder von gleicher Stärke aber mit entgegengesetztem Vorzeichen kombiniert. Die Zylinderachsen stehen dabei senkrecht „gekreuzt“ zueinander (131).

Gemäß Mütze, K. et al. (132) wird die Überlagerung zweier Zylindergläser wie folgt beschrieben: Für zwei Zylindergläser mit den Stärken Z_1 und Z_2 und den Achsen α_1 und α_2 ergibt sich die Stärke Z des resultierenden Zylinder aus:

$$Z^2 = Z_1^2 + Z_2^2 + 2 \cdot Z_1 \cdot Z_2 \cdot \cos 2(\alpha_2 - \alpha_1)$$

der resultierende Winkel α kann aus

$$\tan(2(\alpha - 90)) = \frac{Z_1 \cdot \sin 2\alpha_1 + Z_2 \cdot \sin 2\alpha_2}{Z_1 \cdot \cos 2\alpha_1 + Z_2 \cdot \cos 2\alpha_2}$$

und die resultierende Sphäre S aus

$$S = \frac{Z_1 + Z_2 - Z}{2}$$

berechnet werden. Es gilt zu beachten, dass die angegebenen Beziehungen nur gelten, wenn folgendes erfüllt ist:

$$-90 < \alpha_1 - \alpha_2 < 90$$

Das Astifix®-Programm stellt mittels Vektoranalyse astigmatische Daten zweier Datensätze graphisch dar und berechnet deren Vektordifferenz. Es werden also zwei Datensätze (vorher, nachher) der selben Augen benötigt. Die Datensätze bestehen jeweils aus Astigmatismusstärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Sphärische Anteile, die sich bei den Rechenoperationen ergeben, berücksichtigt das Programm nur intern und nicht bei der Ausgabe. Außerdem wird jeweils der Vektormittelwert, das sogenannte Zentroid, berechnet (rot). Dieser wird durch vektorielle Aufsummierung und anschließendes Teilen durch die Anzahl der Werte ermittelt.

Da das Programm mit Minuszylindern arbeitet, wurden die Astigmatismuswerte in Minuszylinder umgerechnet und die dazugehörige steile Achse entsprechend um 90° gedreht.

Für die vorliegende Auswertung wurden die Astigmatismuswerte der Hornhautvorderfläche (F_Asti) und die entsprechende steile Achse herangezogen.

Zur besseren Verständlichkeit geben folgende Abbildungen eine Anleitung, wie die Grafiken auszuwerten sind.

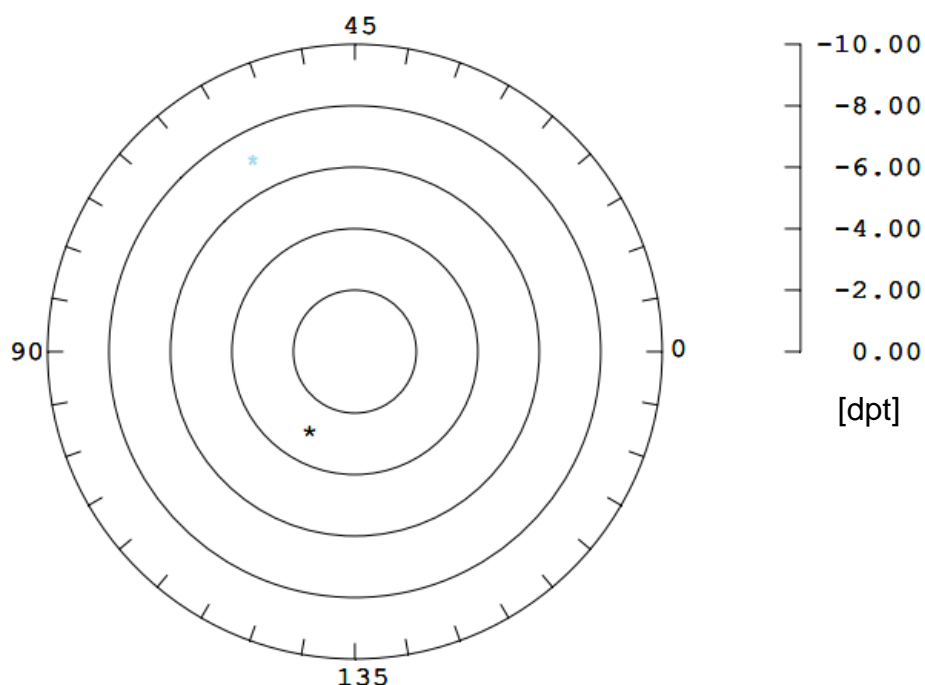


Abbildung 10: Ausgabe Astifix®

Abbildung 10 zeigt die grafische Ausgabe der Vektoranalyse durch Astifix®. Jeder Stern (blau und schwarz) stellt dabei einen einzelnen Fall und dessen Astigmatismuswerte (Stärke und Achse) dar.

Zuerst sollte am rechten Bildrand die Skalierung (Ringabstand) beachtet werden. In diesem Beispiel beträgt sie 2 Dioptrien. Bei fünf Ringen können hier Zylinderwerte zwischen 0 und -10 Dioptrien abgebildet werden. Nun kann also der Wert für die Stärke des Astigmatismus im Minuszylinder abgelesen werden. Der schwarze Stern befindet sich genau in der Mitte zwischen -2 und -4 und hat demnach also eine Astigmatismusstärke von -3. Der blaue Stern befindet sich zwischen -6 und -8 ebenfalls genau in der Mitte und hat somit eine Stärke von -7.

Um die Achse abzulesen, muss zunächst durch zwei gedachte Linien das Zentrum der Grafik bestimmt werden. Die Achse ist dann durch den Schnittpunkt der Geraden durch das Zentrum und den Datenpunkt auf der äußeren Grad-Skala abzulesen. Die Skalierung beträgt hier pro Markierung 5° . Konkret in diesem Fall gilt also für den blauen Stern eine Astigmatismusstärke von -7 dpt und eine dazugehörige steile Achse von 60° und für den schwarzen eine Stärke von -3 dpt und eine dazugehörige Achse von ca. 122° .

5 Ergebnisse

Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse für die verschiedenen Untersuchungszeiträume separat dargestellt.

5.1 Zeitlicher Ablauf

Abbildung 11 veranschaulicht den zeitlichen Ablauf der prä- und postoperativen Untersuchungszeitpunkte.

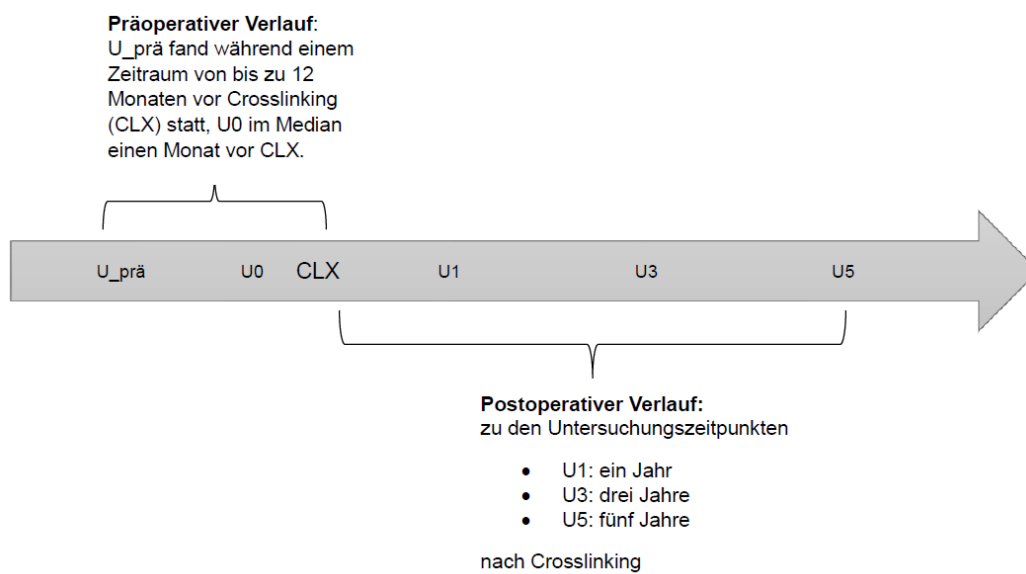


Abbildung 11 Zeitlicher Ablauf der prä- und postoperativen Untersuchungszeiträume.

5.2 Patientenkollektiv

Tabelle 6 Altersverteilung in Jahren zum Zeitpunkt der OP für die ausgewerteten 73 Patienten

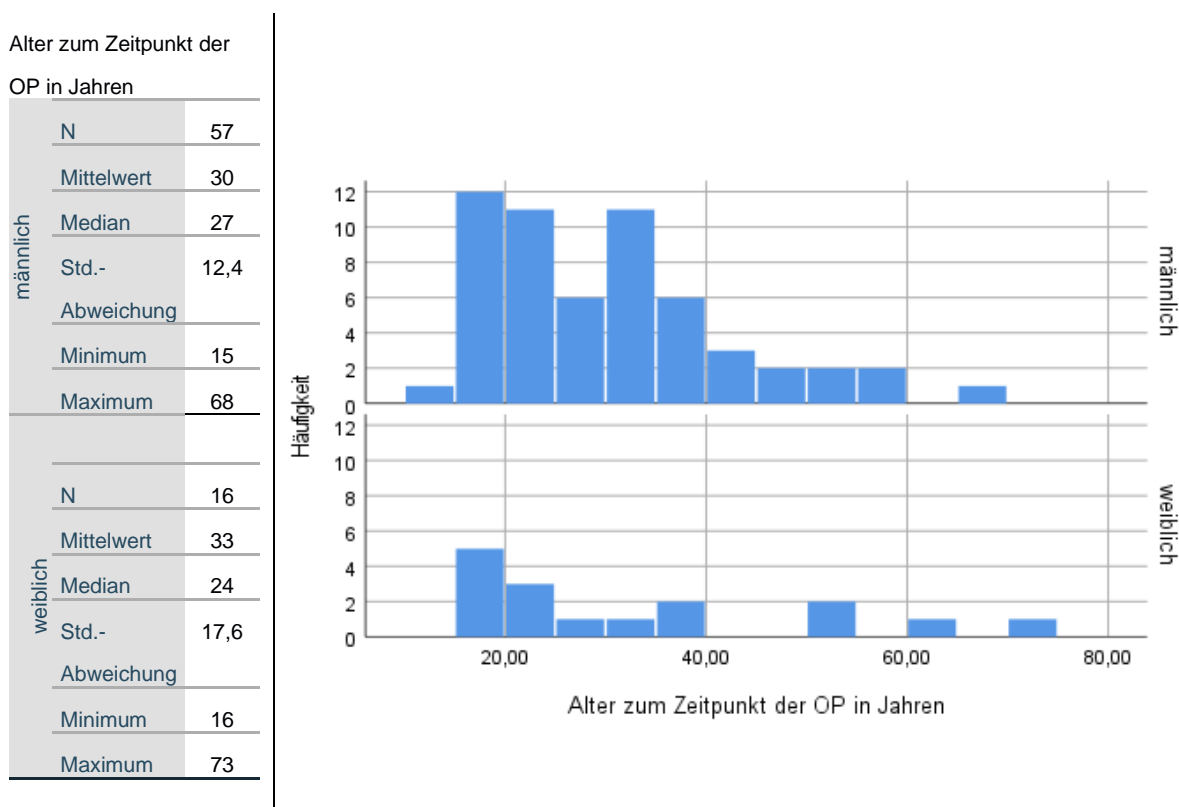


Tabelle 7 Häufigkeitstabelle zur Analyse der OP-Methode und der Seite der behandelten 91 Augen

Geschlecht	OP-Methode	rechts	links	Summe
männlich	zentrale Abrasio	32	28	60
	Grid-Abrasio	9	2	11
	Gesamt	41	30	71
weiblich	zentrale Abrasio	7	7	14
	Grid-Abrasio	3	3	6
	Gesamt	10	10	20

Es wurden 91 Augen von 73 Patienten analysiert, davon waren 57 männlich und 16 weiblich. In 18 Fällen wurden beide Augen eines Patienten behandelt.

Die meisten Patienten (41 von 73) waren zum Zeitpunkt der OP zwischen 20 und 40 Jahre alt.

Mit 78% bildete der männliche Teil der Kohorte die deutliche Mehrheit. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der OP betrug bei den Männern $30 \pm 12,4$ Jahre. Das Maximum war hierbei 68 Jahre und das Minimum 15.

Es wurden bei den männlichen Patienten 41 rechte und 30 linke Augen operiert. Die Crosslinking-Behandlung wurde in 60 Fällen mit einer zentralen Abrasio vollzogen und in 11 Fällen fand eine Grid-Abrasio statt.

Bei den weiblichen Patienten betrug das mittlere Alter zum Zeitpunkt der OP $33 \pm 17,6$ Jahre. Die älteste Patientin war 73 Jahre und die jüngste 16 Jahre alt. Es wurden bei den weiblichen Patienten 10 rechte und 10 linke Augen operiert.

In 14 Fällen fand eine Crosslinking-Behandlung mit zentraler Abrasio und in 6 Fällen mit Grid-Abrasio statt.

5.3 Präoperativer Verlauf

Die Befunderhebung erfolgte zu zwei präoperativen Zeitpunkten U_{prä} und U₀. U_{prä} fand in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor der Crosslinking OP statt. Der Untersuchungszeitpunkt U₀ fand im Median einen Monat vor Crosslinking statt und stellt außerdem die Baseline für alle weiteren Kohorten der postoperativen Nachbeobachtungszeiten dar.

5.3.1 Deskriptive und explorative Statistik

Tabelle 8 und Tabelle 9 geben einen Überblick über die präoperativ erhobenen Daten der Topographiekarte der Vorderfläche der Pentacam® sowie über den Visus und die Endothelzellzahl, welche separat erhoben wurden. Die Ergebnisse werden nach OP-Methode getrennt dargestellt.

Tabelle 8 Deskriptive Statistik der präoperativ erhobenen Daten für den Keratokonusgrad (TKC), den mittleren Keratometriewert (F_Km) [dpt], den maximalen Keratometriewert (F_Kmax) [dpt], die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) [µm], den minimalen sagittal Krümmungsradius (RSagMin) [mm], den Visus (logMAR_BCVA) und die Endothelzellzahl (Endozz). Dargestellt sind der für die Daten-Anzahl (N) berechnete Mittelwert, der Median sowie die Standardabweichung (Std.-Abw.), das Minimum (Min.) und das Maximum (Max.) im präoperativen Verlauf.

	OP-Methode											
	zentrale Abrasio						Grid Abrasio					
	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.
TKC prä	74	2,4	2,0	0,8	0,0	4,0	17	2,6	3,0	0,8	1,0	3,5
TKC U0	74	2,6	2,5	0,7	1,0	4,0	17	2,8	3,0	0,8	1,0	3,5
F_Km prä	74	47,1	46,2	3,9	41,5	58,7	17	46,5	44,8	4,1	41,0	53,8
F_Km U0	74	48,1	47,5	4,4	41,5	61,3	17	47,5	45,2	4,6	41,6	55,2
F_Kmax prä	74	55,4	55,8	5,9	45,4	75,8	17	55,1	53,6	5,7	45,3	65,8
F_Kmax U0	74	57,6	57,3	6,2	46,5	75,5	17	57,6	59,1	6,1	47,5	70,5
Pachy_min prä	74	466,6	461,0	39,6	377,0	558,0	17	469,6	472,0	39,8	387,0	533,0
Pachy_min U0	74	460,4	456,0	38,8	378,0	548,0	17	460,4	460,0	39,6	411,0	529,0
RSagMin prä	74	6,1	6,1	0,6	4,5	7,4	17	6,2	6,3	0,6	5,1	7,5
RSagMin U0	74	5,9	5,9	0,6	4,5	7,3	17	5,9	5,7	0,6	4,8	7,1
LogMAR_BCVA prä	68	0,4	0,4	0,3	0,0	1,3	12	0,4	0,4	0,3	0,1	1,0
LogMAR_BCVA U0	48	0,5	0,4	0,3	0,0	1,0	12	0,6	0,5	0,4	0,2	1,5
Endozz prä	60	2826	2868	336,7	2093	3600	10	2803	2795	308,3	2365	3305
Endozz U0	55	2856	2876	344,7	1978	3600	8	2868	2841	254,7	2580	3367

Tabelle 9: Explorative Statistik der präoperativ erhobenen Daten in Tabelle 8. Es wurde jeweils die Differenz zwischen den Daten zum Zeitpunkt U0 und den Vorgängerdaten zum Zeitpunkt U prä verglichen. Der p-Wert stellt das Ergebnis der Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ dar. Ist der p-Wert kleiner als 0,05 so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant.

OP-Methode	TKC prä - TKC U0	F_Km prä - F_Km U0	F_Kmax prä - F_Kmax U0	Pachy_min prä - Pachy_min U0	RSagMin prä - RSagMin U0	LogMAR_ BCVA prä - LogMAR_ BCVA U0	Endozz prä - Endozz U0
zentrale Abrasio Wilcoxon- Test (p-Wert)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,910	0,568
Grid Abrasio Wilcoxon- Test (p-Wert)	0,102	<0,001	<0,001	0,147	<0,001	1,000	0,686

5.3.1.1 Zentrale Abrasio:

Bis auf die Änderungen des Visus und der Endothelzellzahl waren die Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten für die Gruppe mit zentraler Abrasio alle signifikant (Durchweg p-Werte von $<0,001$). Der Median für den TKC nimmt über den präoperativen Untersuchungszeitraum von 2 auf 2,5 zu.

Der Median für den F_Km steigt von 46,2 dpt auf 47,5 dpt und für den Kmax ergibt sich eine Änderung von 55,8 dpt auf 57,3 dpt.

Für den Median des minimalen sagittalen Radius (RSagMin) ergibt sich eine Verringerung von 6,1 mm auf 5,9 mm. Auch der Median für die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) verringert sich von 461 μm auf 456 μm .

Keine signifikante Änderung ergab sich für die Endothelzellzahl und der Visus blieb mit einem Median für die LogMAR_BCVA konstant bei 0,4.

5.3.1.2 Grid-Abrasio

Die explorative Statistik in Tabelle 9 zeigt, dass es in der Gruppe mit Grid-Abrasio für drei der getesteten Variablen im präoperativen Verlauf zu signifikanten Änderungen kam.

Der Median für den Keratokonusgrad blieb unverändert bei 3. Der Median des mittleren Keratometriewertes (Km) stieg von 44,8 signifikant (p-Wert $<0,001$) auf 45,2 dpt. Der Median für den Kmax erhöhte sich ebenfalls signifikant mit dem gleichen p-Wert wie der Km von 53,6 dpt auf 59,1 dpt. Beim RSagMin nahm der Median von 6,3 mm auf 5,7 mm signifikant ab (p-Wert $<0,001$)

Es zeigte sich eine nicht signifikante Verringerung der dünnsten Stelle der Hornhaut von 472 μm auf 460 μm . Der Visus verschlechterte sich auf der logMAR-Skala von 0,4 nicht signifikant auf 0,5 und die Endothelzellzahl nahm nicht signifikant von 2795 auf 2841 zu.

5.3.1.3 Vektoranalyse der astigmatischen Daten mittels Astifix®

5.3.1.3.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 10 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Stärke der astigmatischen Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und Uprä.

	Stärke der Vektordifferenz
N	74
Mittelwert	0,6
Median	0,7
Std.-Abw.	1,6
Min.	-3,2
Max.	5,9

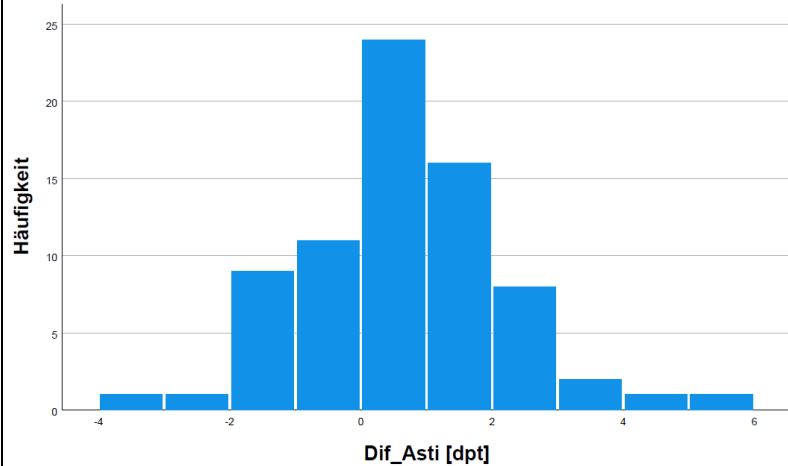


Abbildung 12 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U0 und Uprä (zentrale Abrasio).

Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen, beträgt die Stärke der Vektordifferenz zwischen Uprä und U0 im Median 0,7 dpt. Das dazugehörige Histogramm mit einer Intervallbreite von einer Dioptrie in Abbildung 12 zeigt, dass in 52 Fällen die Stärke des Astigmatismus zugenommen hat. Dabei lag die Zunahme in den meisten Fällen (40) in einem Bereich zwischen 0 und 2 dpt. In zehn Fällen zeigte sich eine Zunahme zwischen 3 bis 4 dpt und in 2 Fällen war die Zunahme größer als 4 dpt.

In 22 Fällen zeigte die Stärke der Vektordifferenz eine Abnahme. Dabei lag in 20 Fällen die Abnahme zwischen 0 und 2 dpt. In zwei Fällen betrug die Abnahme der Stärke der Vektordifferenz zwischen 2 und 3,2 dpt (siehe Minimum in Tabelle 10).

Tabelle 11 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Achse der astigmatischen Vektordifferenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U_prä.

	Achse der Vektordifferenz
N	74
Mittelwert	86,1
Median	85,5
Std.-Abw.	46,1
Min.	2,0
Max.	179,0

Die Achse der Vektordifferenz liegt im Median bei 85,5 Grad (siehe Tabelle 11). Das Maximum betrug hierbei 179° und das Minimum 2°.

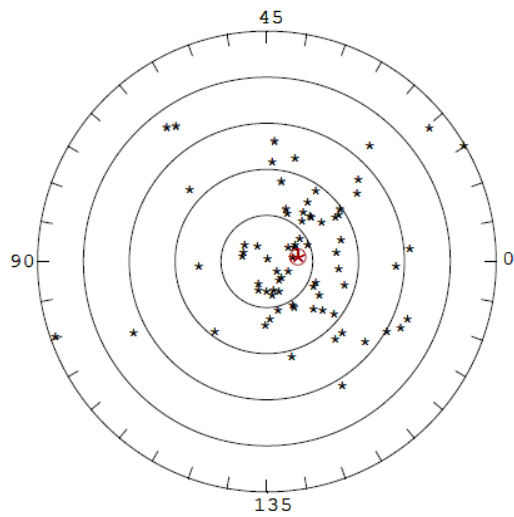
Abbildung 13 ist die graphische Ausgabe von Astifix® für alle 74 untersuchten Fälle zu den Untersuchungszeitpunkt U_prä und U0 und die vektorielle Differenz davon.

Der über alle Fälle ermittelte Vektormittelwert (Zentroid) beträgt bei U_prä $-1,38/5^\circ$.

Zum Zeitpunkt U0 beträgt das Zentroid nun $-1,63/1^\circ$.

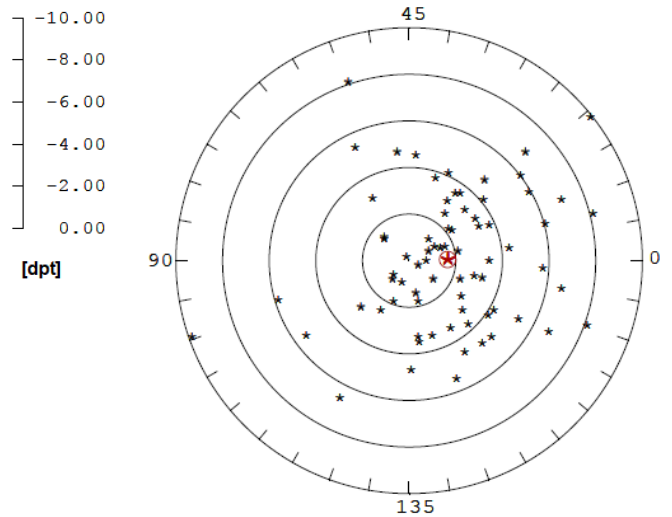
Die Ausgabe für die Vektordifferenz der beiden Untersuchungszeitpunkte zeigt, dass 60 Fälle im innersten Ringsegment lokalisiert sind mit einer Differenz von 0 bis 2 dpt im Betrag und entspricht den aufsummierten Häufigkeiten des Histogramms in Abbildung 12 auf dem geschlossenen Intervall -2 bis 2 dpt. Das Zentroid der Vektordifferenz beträgt $-0,32/74^\circ$.

U prä

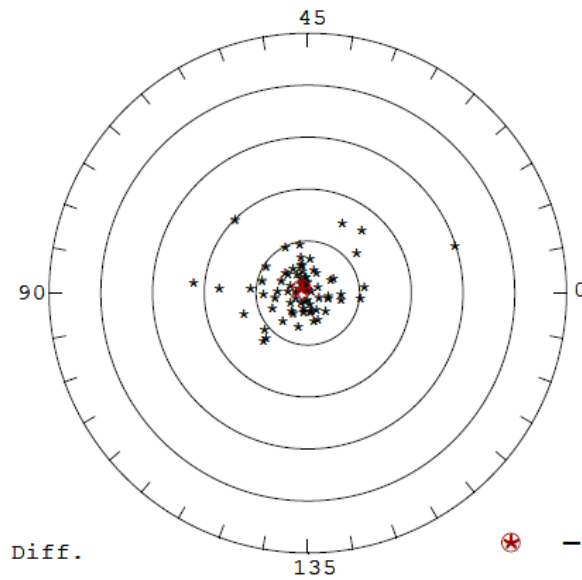


⊗ -1.38 / 5°

U0



⊗ -1.63 / 1°



⊗ -0.32 / 74°

U prä - U0

Abbildung 13 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche zum Zeitpunkt U prä, U0 und vektorielle Differenz für die Gruppe mit zentraler Abrasio im präoperativen Verlauf mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.3.1.3.2 Grid-Abrasio

Tabelle 12 Grid-Abrasio
Vektoranalyse: Stärke der
 astigmatischen Vektordifferenz
 in Dioptrien zwischen den
 Untersuchungszeitpunkten
 U prä und U0.

	Stärke der Vektordifferenz
N	17
Mittelwert	0
Median	0,3
Std.-Abw.	2,4
Min.	-4,9
Max.	3,4

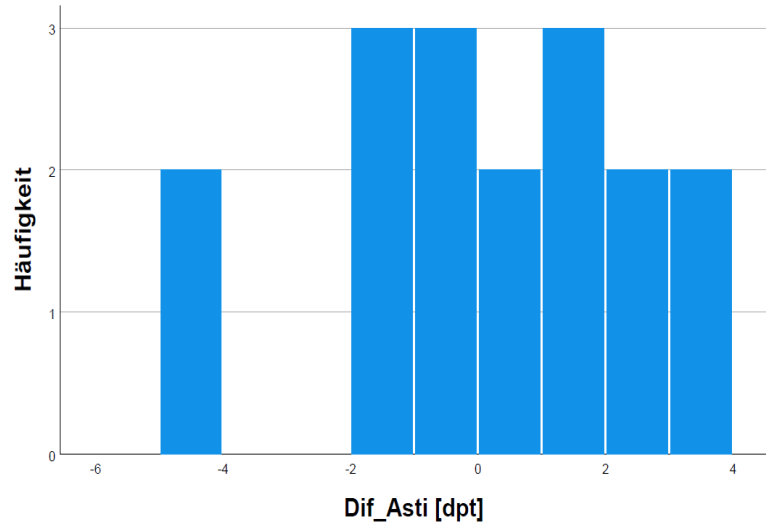


Abbildung 14 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U prä und U0 (Grid-Abrasio).

In der Gruppe mit Grid-Abrasio beträgt der Median der Stärke der Vektordifferenz zwischen U prä und U0 0,3 dpt. In 9 der 17 Fälle hat die Stärke des Astigmatismus zugenommen. Dabei lag die Zunahme in 5 Fällen zwischen 0 und 2 dpt und in 4 Fällen zwischen 2 und 4 dpt.

In 8 Fällen zeigte die Stärke der Vektordifferenz eine Abnahme. Hierbei lag in 6 Fällen die Abnahme zwischen 0 und 2 dpt. In zwei Fällen lag eine Abnahme zwischen 4 und 4,9 dpt (siehe Minimum in Tabelle 12) vor.

Tabelle 13 Grid-Abrasio Vektoranalyse: Achse der astigmatischen Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U prä und U0

	Achse der Vektordifferenz
N	17
Mittelwert	102,4
Median	105,0
Std.-Abw.	35,9
Min.	36,0
Max.	169,0

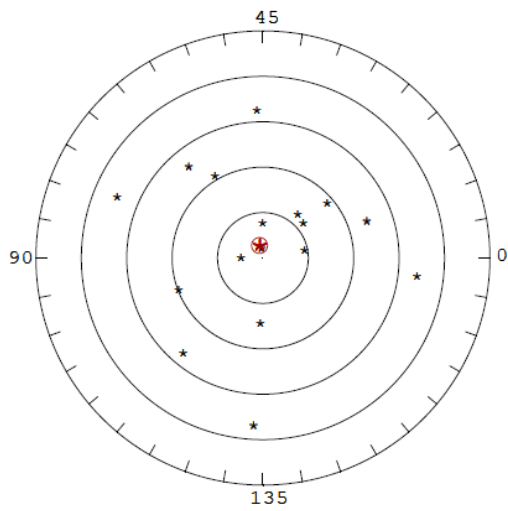
Bei der Achse der Vektordifferenz in der Gruppe mit Grid-Abrasio ergab sich ein Median von 105 Grad. Hier lag das Maximum bei 169° und das Minimum bei 36°.

Die Abbildung 15 zeigt die graphischen Ausgaben von Astifix® zu den beiden präoperativen Untersuchungszeitpunkten und deren vektorielle Differenz.

Das Zentroid zum Zeitpunkt U prä beträgt $-0,58/52^\circ$ und $-1,51/19^\circ$ zum Untersuchungszeitpunkt U0.

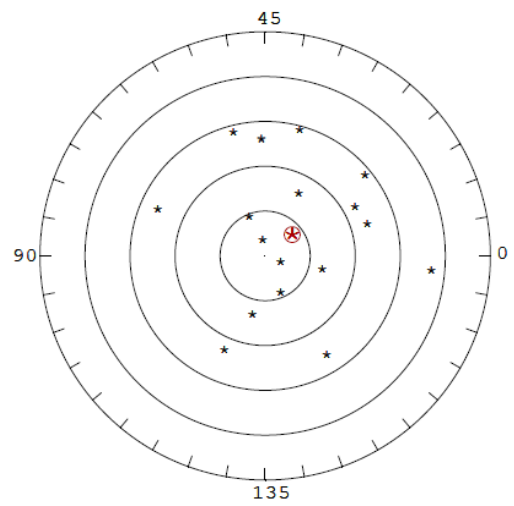
In der Graphik für die Differenz befinden sich auch hier die meisten Fälle (11) im innersten Ring mit einem Differenzbetrag von 0 bis 2 dpt. Dies entspricht wiederum den aufsummierten Häufigkeiten des Histogramms in Abbildung 14 auf dem geschlossenen Intervall von -2 bis 2 dpt. Das Zentroid hat einen Wert von $-1,36/98^\circ$.

U_prä

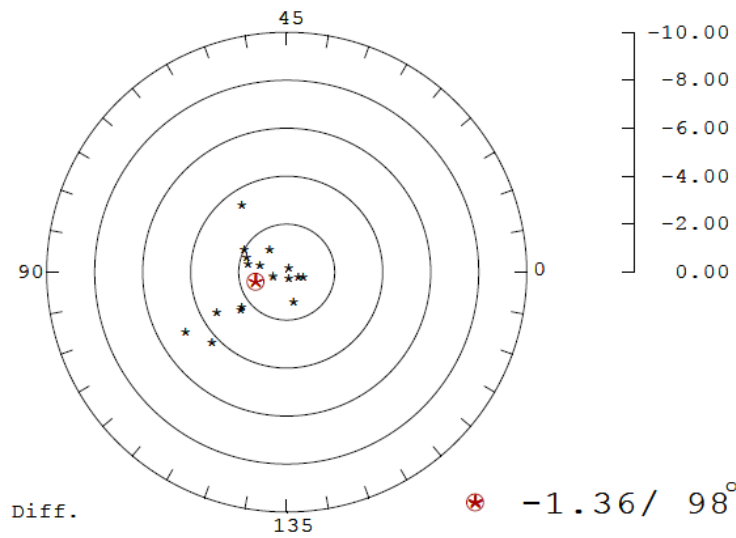


⊛ -0.58 / 52°

U0



⊛ -1.51 / 19°



Diff. ⊛ -1.36 / 98°

U_prä – U0

Abbildung 15 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche für die Gruppe mit Grid-Abasio zum Zeitpunkt U_prä und U0 und vektorielle Differenz mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.3.1.4 Berechnung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten

5.3.1.4.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 14 Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen dem Betrag der Änderung des Kmax und dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und Uprä (zentrale Abrasio). Es wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ gewählt.

		Betrag_Dif_Asti
Betrag_Dif_Kmax	Korrelationskoeffizient	0,206
	Signifikanz	0,078
	N	74

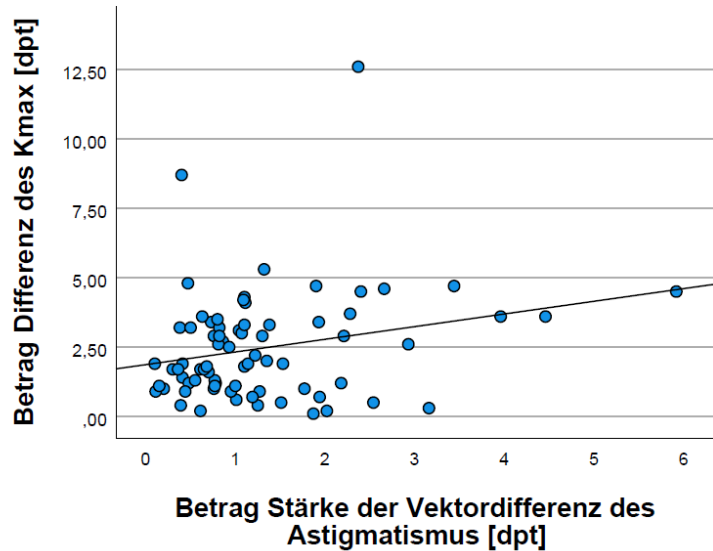


Abbildung 16 Streudiagramm für den Betrag der Differenz des Kmax und den Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und Uprä (zentrale Abrasio)

Die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ergab einen Wert von 0,206 und damit eine schwach positive Korrelation zwischen dem Betrag der Differenz des Kmax und dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz für die Gruppe mit zentraler Abrasio. Der p-Wert von 0,078 überschritt außerdem das Signifikanzniveau von 0,01 und damit ist die Korrelation nicht signifikant von null verschieden. Mit anderen Worten muss die Nullhypothese, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen den getesteten Variablen gibt, in diesem Fall beibehalten werden. Abbildung 16 zeigt das entsprechende Streudiagramm.

5.3.1.4.2 Grid-Abrasio

Tabelle 15 Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen dem Betrag der Änderung des Kmax und dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus zwischen U0 und Uprä (Grid-Abrasio). Es wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ gewählt.

		Betrag_Dif_Asti
Betrag_Dif_Kmax	Korrelationskoeffizient	0,487
	Signifikanz	0,048
	N	17

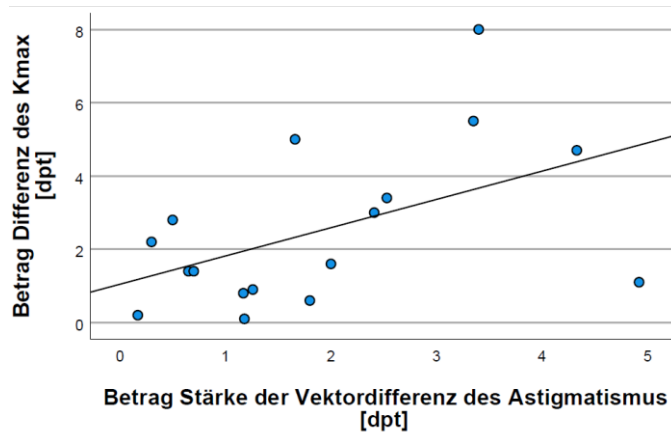


Abbildung 17 Streudiagramm für den Betrag der Differenz des Kmax und den Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und Uprä (Grid-Abrasio)

In der Gruppe mit Grid-Abrasio betrug der Spearman-Korrelationskoeffizient 0,487. Dieser war mit einem p-Wert von 0,048 bei einem gewählten Signifikanzniveau von 0,01 nicht signifikant. In dieser Gruppe gab es also einen nicht signifikanten schwachen positiven Zusammenhang zwischen einer Änderung des Kmax und einer Änderung der Stärke der Vektordifferenz. Abbildung 17 zeigt das entsprechende Streudiagramm.

5.4 Hauptkohorte mit 12 Monaten postoperativer Beobachtungsdauer

Baselinewert bildet der letzte präoperative Untersuchungszeitpunkt U0. Der für die Auswertung relevante postoperative Kontrolltermin fand zum Zeitpunkt U1 im Median 12 Monate nach CLX statt.

5.4.1 Deskriptive und explorative Statistik

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse der deskriptiven und explorativen Statistik zusammen.

Tabelle 16 Deskriptive Statistik der erhobenen Daten zum Zeitpunkt U0 und U1 für den Keratokonusgrad (TKC), den mittleren Keratometriewert (F_Km) [dpt], den maximalen Keratometriewert (F_Kmax) [dpt], die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) [μm], den minimalen sagittalen Krümmungsradius (RSagMin) [mm], den Visus (logMAR_BCVA) und die Endothelzellzahl (Endozz). Dargestellt sind der für die Daten-Anzahl (N) berechnete Mittelwert, der Median sowie die Standardabweichung (Std.-Abw.), das Minimum (Min.) und das Maximum (Max.).

	OP-Methode											
	zentrale Abrasio						Grid Abrasio					
	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.
TKC_U0	74	2,6	2,5	0,7	1,0	4,0	17,0	2,8	3,0	0,8	1,0	3,5
TKC_U1	74	2,5	2,5	0,8	0,0	4,0	17,0	2,6	3,0	1,0	0,0	3,5
F_Km_U0	74	48,1	47,5	4,4	41,5	61,3	17,0	47,5	45,2	4,6	41,6	55,2
F_Km_U1	74	47,7	47,2	4,3	40,7	60,6	17,0	47,6	45,1	4,4	41,8	55,0
F_Kmax_U0	74	57,6	57,3	6,2	46,5	75,5	17,0	57,6	59,1	6,1	47,5	70,5
F_Kmax_U1	74	57,0	56,3	6,6	46,8	81,5	17,0	57,6	57,9	6,2	48,3	69,2
Pachy_min_U0	74	460,4	456,0	38,8	378,0	548,0	17,0	460,4	460,0	39,6	411,0	529,0
Pachy_min_U1	74	452,9	449,5	41,1	367,0	559,0	17,0	461,3	450,0	42,0	398,0	528,0
RSagMin_U0	74	5,9	5,9	0,6	4,5	7,3	17,0	5,9	5,7	0,6	4,8	7,1
RSagMin_U1	74	6,0	6,0	0,7	4,1	7,2	17,0	5,9	5,8	0,6	4,9	7,0
BCVA_logMAR_U0	48	0,5	0,4	0,3	0,0	1,0	12,0	0,6	0,5	0,4	0,2	1,5
BCVA_logMAR_U1	58	0,5	0,4	0,3	0,0	1,3	13,0	0,6	0,6	0,3	0,1	1,0
Endozz_U0	55	2856	2876	344,7	1978	3600	8,0	2868	2840	254,7	2580	3367
Endozz_U1	59	2746	2772	360,9	1387	3481	11,0	2809	2777	296,7	2367	3359

Tabelle 17 Explorative Statistik der erhobenen Daten in Tabelle 16. Es wurde jeweils die Differenz zwischen den Daten zum Zeitpunkt U1 und den präoperativen Vorgängerdaten zum Zeitpunkt U0 verglichen. Der p-Wert stellt das Ergebnis der Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ dar. Ist der p-Wert kleiner als 0,05 so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant

		TKC_U0	F_Km	F_Kmax	Pachy_min_U0	RSagMin_U0	BCVA_logMAR_U0	Endozz_U0
		-	-	-	-	-	-	-
OP-Methode		TKC_U1	F_Km_U1	F_Kmax_U1	Pachy_min_U1	RSagMin_U1	BCVA_logMAR_U1	Endozz_U1
zentrale Abrasio	Wilcoxon-Test	0,133	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,325	0,670
	(p-Wert)							
Grid Abrasio	Wilcoxon-Test	0,102	0,812	0,490	0,586	0,532	1,000	0,345
	(p-Wert)							

5.4.1.1 Zentrale Abrasio

Der präoperativ erhobene Median des TKC von 2,5 bleibt über den untersuchten Zeitraum unverändert.

Der Median des F_Km verändert sich geringfügig, allerdings signifikant (p-Wert: < 0,001), von 47,5 auf 47,2 dpt. Auch der Median des F_Kmax zeigte eine signifikante Verringerung von 57,3 auf 56,3 dpt.

Der Median der dünnsten Stelle der Hornhaut (Pachy_min) nahm von 456 μm signifikant (p-Wert: 0,004) auf 449,5 μm ab.

Der Baseline-Median für den minimalen sagittalen Krümmungsradius (RSagMin) beträgt präoperativ 5,9 mm. Dieser erhöht sich signifikant mit einem p-Wert von <0,001 auf 6 mm zum postoperativen Kontrollzeitpunkten U1.

Die Auswertung des Visus ergab stabile Werte von jeweils 0,4 auf der logMAR-Skala zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die Endothelzellzahl verringerte sich zwar mit einem Median von 2876 auf 2772; diese Veränderung war mit einem p-Wert von 0,670 jedoch nicht statistisch signifikant.

5.4.1.2 Grid-Abrasio

Wie sich aus Tabelle 17 ablesen lässt, ergab die explorative Statistik für keine der untersuchten Variablen der Gruppe mit Grid-Abrasio eine signifikante Änderung.

Der Median des TKC blieb bei beiden Untersuchungszeitpunkten bei 3.

Für den Median des F_Km zeigt sich eine Verringerung von 45,2 auf 45,1 dpt. Der Median für den F_Kmax wurde ebenfalls geringer und zeigte zwischen den beiden Kontrollterminen eine Differenz von 1,2 dpt (U0: 59,1 dpt und U1:57,9 dpt).

Die Pachy_min zeigte mit einem Median von 460 µm zum Zeitpunkt U0 eine nicht signifikante Verdünnung der Hornhaut auf 450 µm zum Zeitpunkt U1.

Der minimale sagittale Krümmungsradius erhöhte sich von 5,7 mm auf 5,8 mm.

Die Auswertung des Visus in der LogMAR-Skala ergab eine nicht signifikante Verschlechterung von 0,5 auf 0,6.

Der Median für die Endothelzellzahl nahm von 2840 auf 2777 ab.

5.4.1.1 Vektoranalyse der astigmatischen Daten mittels Astifix®

5.4.1.1.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 18 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Stärke der Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 und U0.

	Stärke der Vektordifferenz
N	74
Mittelwert	-0,4
Median	-0,4
Std.-Abw.	1,6
Min.	-6,0
Max.	2,7

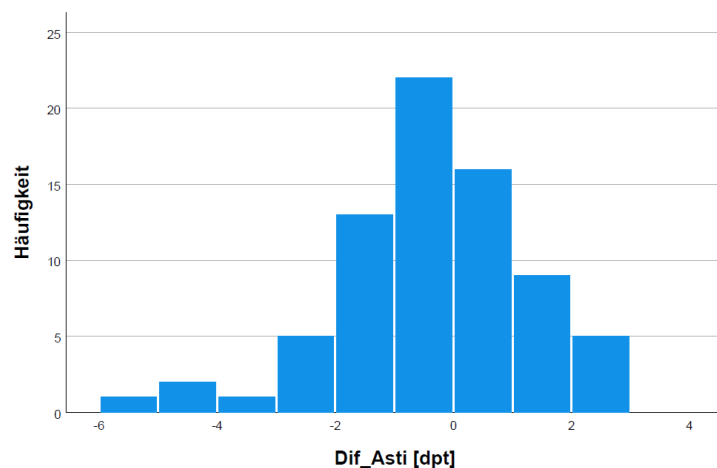


Abbildung 18 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U1 und U0 (zentrale Abrasio).

Die Stärke der Vektordifferenz zwischen dem präoperativen Untersuchungszeitpunkt U0 und dem postoperativen Untersuchungszeitpunkt U1 zeigt im Median eine Abnahme von -0,4 dpt. Aus dem Histogramm in Abbildung 18 lässt sich ablesen, dass in 44 von 74 Fällen die Stärke des Astigmatismus abgenommen hat. Dabei lag der Bereich der Stärkenabnahme in 22 Fällen zwischen 0 und 1 dpt, in 13 Fällen

zwischen 1 und 2 dpt und in 5 Fällen zwischen 2 und 3 dpt. Für einen Fall betrug die Abnahme zwischen 3 und 4 dpt und in 3 Fällen war die Abnahme größer als 4 dpt.

In 30 Fällen lag eine Zunahme der Astigmatismusstärke vor mit einer maximalen Zunahme von 2,7 dpt (siehe Tabelle 18). In den meisten Fällen (16) betrug die Zunahme hierbei zwischen 0 und 1 dpt. In 9 Fällen zeigte die Differenz einen Anstieg zwischen 1 und 2 dpt und in 5 Fällen lag die Differenz zwischen 2 und 2,7 dpt.

Tabelle 19 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U1.

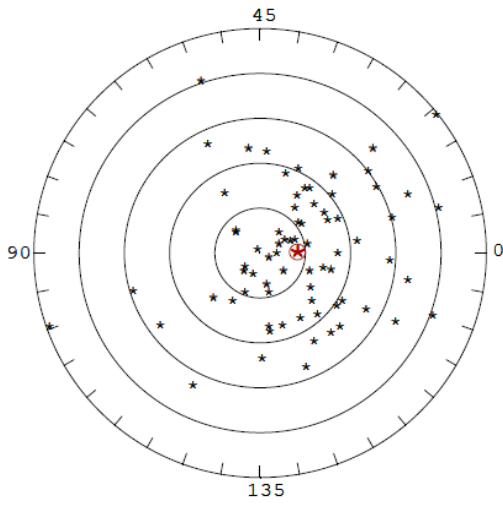
	Achse der Vektordifferenz
N	74
Mittelwert	86,4
Median	85,0
Std.-Abw.	48,5
Min.	5,0
Max.	177,0

Für die steile Achse der Vektordifferenz ergab sich ein Median von 85 Grad. Dabei betrug das Minimum 5 Grad und das Maximum 177 Grad.

Abbildung 19 zeigt die graphische Ausgabe von Astifix® zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten und deren Differenz. Zum Zeitpunkt U0 beträgt das Zentroid, wie bereits bekannt, $-1,61/1^\circ$. Bei U1 liegt dieses bei $-1,90/2^\circ$.

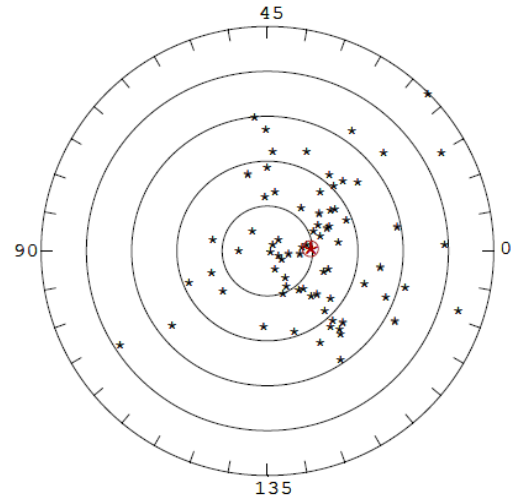
Die Ausgabe für die Vektordifferenz zeigt, was sich aus dem Histogramm in Abbildung 18 bereits erschließen lässt, nämlich dass die meisten Fälle sich im innersten Ringsegment mit einem Betrag von 0 bis 2 dpt befinden, konkret sind das 60 der 74 Fälle.

U0

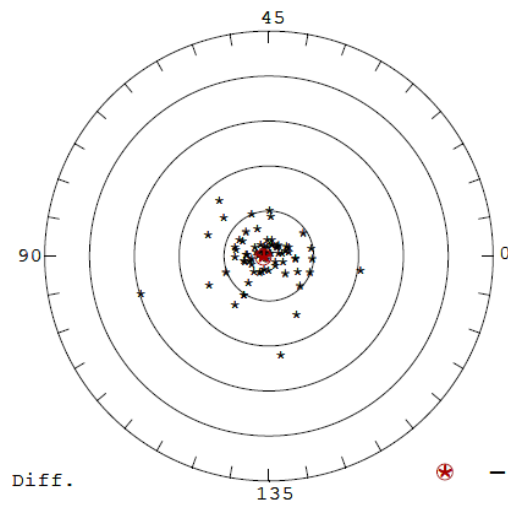


⊗ -1.63 / 1°

U1



⊗ -1.90 / 2°



⊗ -0.27 / 97°

U0 – U1

Abbildung 19 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche zum Zeitpunkt U0 und U1 und vektorielle Differenz für die Gruppe mit zentraler Abrasio mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.4.1.1.2 Grid-Abrasio

Tabelle 20 Grid-Abrasio
Vektoranalyse: Stärke der
Vektordifferenz in Dioptrien
zwischen den
Untersuchungszeitpunkten U0
und U1

	Stärke der Vektordifferenz
N	17
Mittelwert	0,1
Median	-0,4
Std.-Abw.	1,5
Min.	-2,2
Max.	4,4

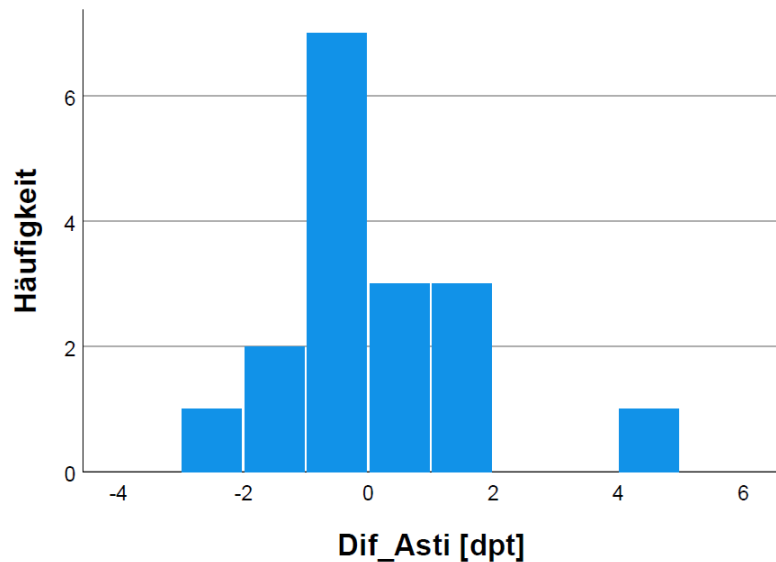


Abbildung 20 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U0 und U1 (Grid-Abrasio).

Der Median der Stärke der Vektordifferenz beträgt in der Gruppe mit Grid-Abrasio - 0,4 dpt.

Aus dem Histogramm in Abbildung 20 lässt sich ablesen, dass in 10 der 17 ausgewerteten Fälle eine Abnahme der Stärke vorliegt. Hierbei betrug die Abnahme in 7 Fällen zwischen 0 und 1 dpt. In 2 Fällen lag die Abnahme zwischen 1 und 2 dpt und in einem Fall zwischen 2 und 3 dpt.

Die Häufigkeitsverteilung zeigt außerdem, dass in 7 Fällen eine Zunahme der Stärke vorliegt. Für jeweils drei Fälle lag die Zunahme zwischen 0 und 1 dpt und zwischen 1 und 2 dpt. Ein Fall nahm um 4,4 dpt zu (siehe Maximum in Tabelle 20).

Tabelle 21 Grid-Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U1

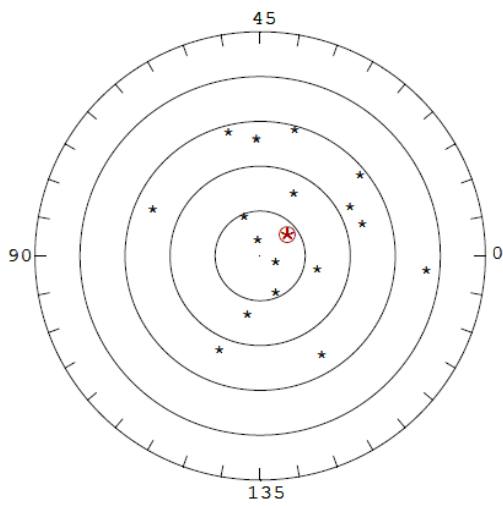
	Achse der Vektordifferenz
N	17
Mittelwert	88,5
Median	93,0
Std.-Abw.	47,5
Min.	18,0
Max.	166,0

Der Median für die Achsendifferenz beträgt 93 Grad. Das Minimum betrug hier 18° und das Maximum 166°.

In Abbildung 21 sind die graphischen Ausgaben von Astifix® zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten und die Differenz abgebildet. Das Zentroid veränderte sich zwischen U0 und U1 von -1,51/19° auf -1,53/20°.

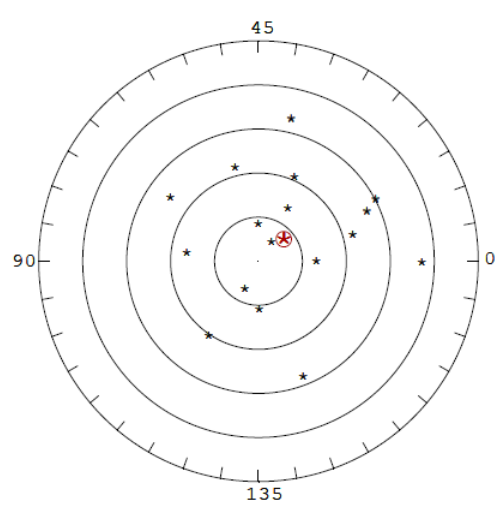
In der Ausgabe für die Differenz sind bis auf 2 Fälle alle im innersten Ringsegment mit einem Betrag zwischen 0 und 2 dpt dargestellt. Der Vektormittelwert liegt bei -0,04/141°.

U0

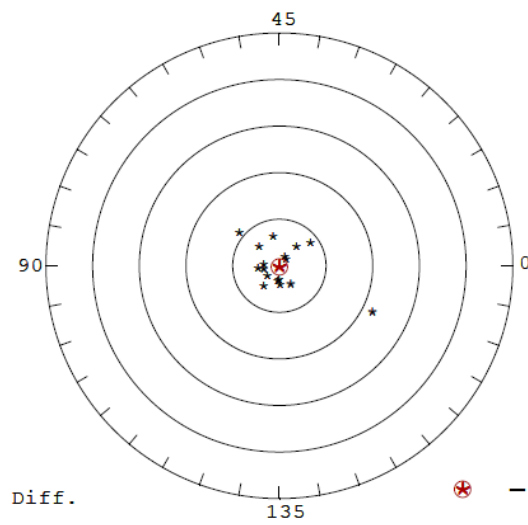


⊗ -1.51 / 19°

U1



⊗ -1.53 / 20°



⊗ -0.04 / 141°

U0 – U1

Abbildung 21 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche für die Gruppe mit Grid-Abrasio zum Zeitpunkt U0 und U1 und vektorielle Differenz mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.4.1.1 Berechnung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten

5.4.1.1.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 22 Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen dem Betrag der Änderung des Kmax und dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und U1 (zentrale Abrasio). Es wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ gewählt.

		Betrag_Dif_Asti
Betrag_Dif_Kmax	Korrelationskoeffizient	0,406
	Signifikanz	<0,001
	N	74

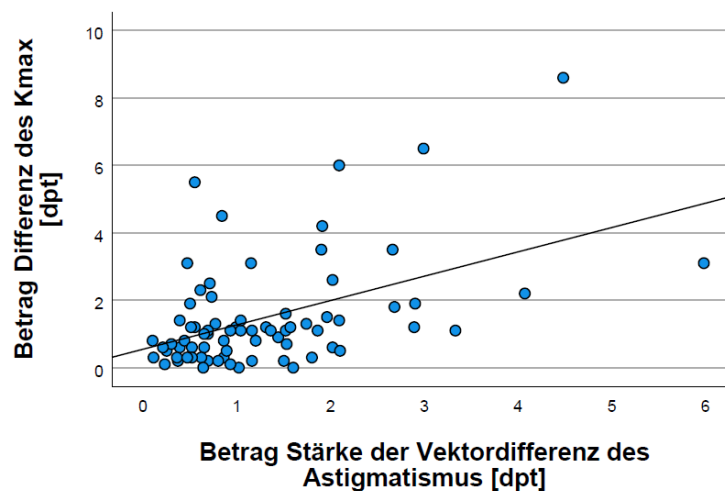


Abbildung 22 Streudiagramm für den Betrag der Differenz des Kmax und den Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und U1 (zentrale Abrasio)

Die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus und dem Betrag der Differenz der Kmax-Werte zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U1 ergab hier einen Wert von 0,406. Mit einem p-Wert <0,001 ist dieser signifikant von null verschieden. Verglichen mit dem präoperativen Zeitpunkt U0 und dem postoperativen Zeitpunkt U1 stellt sich hier also ein positiver Zusammenhang zwischen den Änderungen des Kmax und der Stärke der Vektordifferenz dar. Mit anderen Worten korrelierte eine hohe Änderung des Kmax mit einer hohen Änderung der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus.

Abbildung 23 zeigt die entsprechenden Boxplots für die Beträge der Änderungen des Kmax und der Stärke der Vektordifferenz im präoperativen Verlauf zwischen Uprä und U0, sowie zwischen U0 und der postoperativen Kontrolle nach 12 Monaten (U1). Während die Differenz des Kmax präoperativ einen deutlich höheren Interquartilsabstand zeigt als zwischen U0 und U1, ist der Bereich des Betrags der Stärke der Vektordifferenz für den Astigmatismus während beiden

Untersuchungszeiträumen nahezu gleich. Der Kmax zeigt damit präoperativ deutlich höhere Veränderungen als nach Crosslinking.

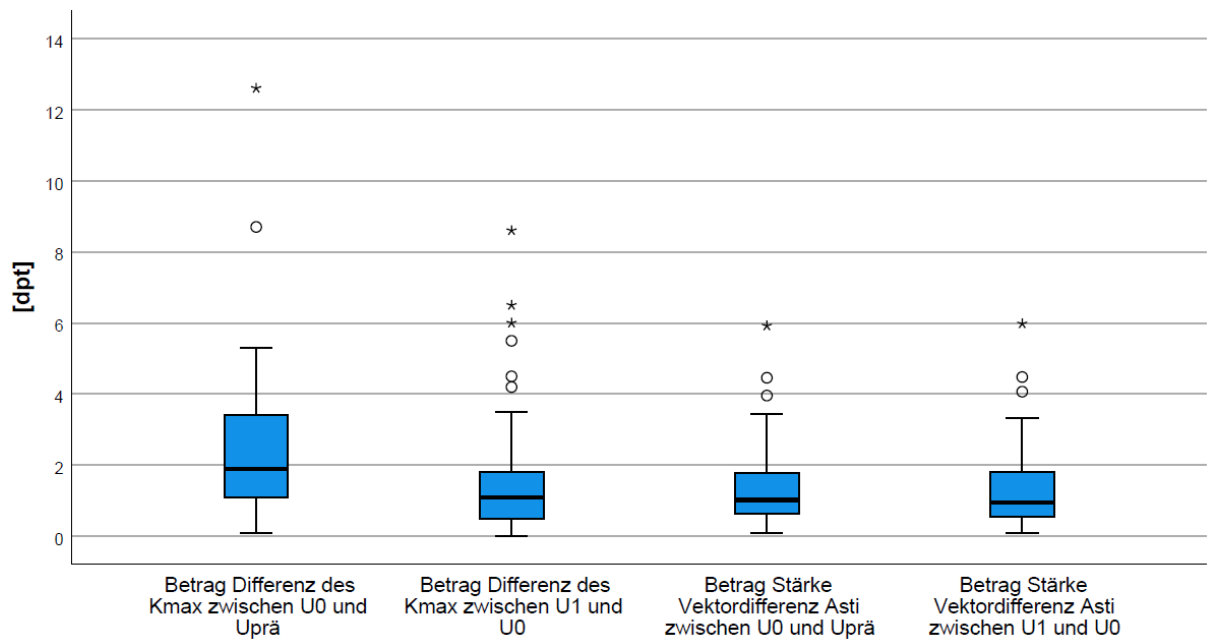


Abbildung 23 Boxplots der Differenzbeträge für die Kmax-Werte und Stärke der Vektordifferenz im präoperativen Verlauf (zwischen Uprä und U0) und im Vergleich präoperativ zu 12 Monate postoperativ.

5.4.1.1.2 Grid-Abrasio

Tabelle 23 Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen dem Betrag der Änderung des Kmax und dem Betrag der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus zwischen U0 und U1 (Grid-Abrasio). Es wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ gewählt.

		Betrag_Dif_Asti
Betrag_Dif_Kmax	Korrelationskoeffizient	0,351
	Signifikanz	0,157
	N	17

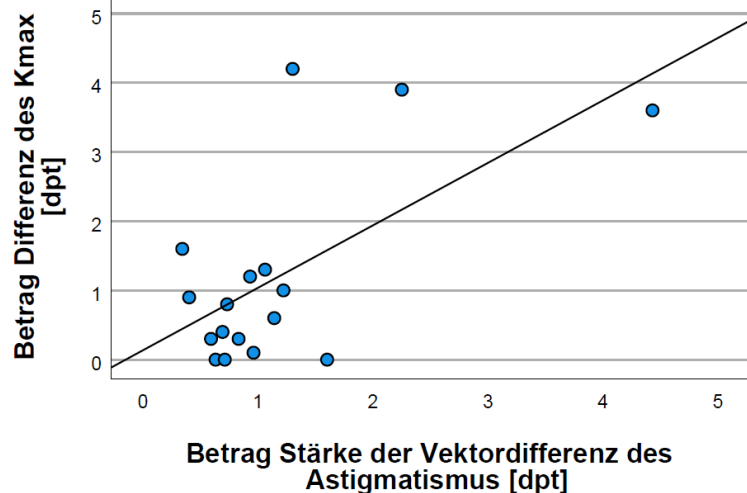


Abbildung 24 Streudiagramm für den Betrag der Differenz des Kmax und den Betrag der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und U1 (Grid-Abrasio)

In der Gruppe mit Grid-Abrasio deutet der Rangkorrelationskoeffizient von 0,351 nach Spearman zwar auf einen schwachen positiven Zusammenhang der ausgewerteten Variablen hin, allerdings ist dieser mit einem p-Wert von 0,157 deutlich größer als 0,05 und damit nicht signifikant von null verschieden.

Die Größe der Boxplots in Abbildung 25 lässt darauf schließen, dass die Differenzbeträge des Kmax im präoperativen Verlauf, wie bereits in der Gruppe mit zentraler Abrasio, größer sind als diejenigen zwischen U0 und U1. In dieser Untergruppe gilt dies allerdings auch für die Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus. Der Interquartilsabstand zwischen U0 und Uprä ist deutlich höher als zwischen U0 und U1.

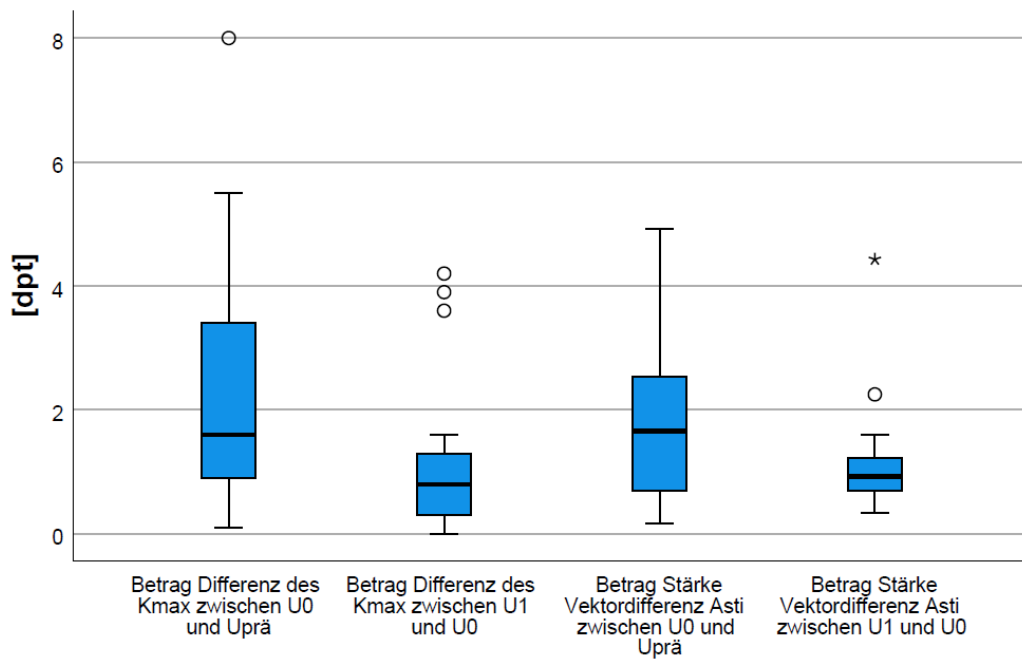


Abbildung 25 Boxplots der Differenzbeträge für die Kmax-Werte und Stärke der Vektordifferenz im präoperativen Verlauf (zwischen Uprä und U0) und im Vergleich präoperativ zu 12 Monate postoperativ (Grid-Abrasio)

5.5 Langzeitverlauf mit 3 Jahren postoperativer Beobachtungsdauer

Die folgende Auswertung enthält 42 Fälle von 34 Patienten. 8 dieser Patienten wurden an beiden Augen behandelt. Die mittlere postoperative Nachbeobachtungsdauer betrug 3 Jahre. Verglichen wird, für die bereits bekannten Variablen, der letzte präoperative Ausgangspunkt U0 mit dem postoperativen Kontrolltermin nach 3 Jahren U3.

5.5.1 Patientenkollektiv

Tabelle 24 zeigt die Häufigkeiten der OP-Methode und die Geschlechtsverteilung der untersuchten Fälle.

Tabelle 24: Häufigkeitstabelle zur Analyse der OP-Methode aufgeteilt nach Geschlecht U3

Geschlecht		N
männlich	zentrale Abrasio	26
	Grid-Abrasio	6
	Gesamt	32
weiblich	zentrale Abrasio	7
	Grid-Abrasio	3
	Gesamt	10

Von den 42 analysierten Fällen waren 32 männlich und 10 weiblich. Insgesamt wurden 33 Augen mit der zentralen Abrasio behandelt und 9 mit einer Grid-Abrasio.

5.5.2 Deskriptive und explorative Statistik

Die Auswertung zur deskriptiven und explorativen Statistik ist in Tabelle 25 und Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 25 Deskriptive Statistik der erhobenen Daten zum Zeitpunkt U0 und U3 für den Keratokonusgrad (TKC), den mittleren Keratometriewert (F_Km) [dpt], den maximalen Keratometriewert (F_Kmax) [dpt], die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) [μm], den minimalen sagittalen Krümmungsradius (RSagMin) [mm], den Visus (logMAR_BCVA) und die Endothelzellzahl (Endozz). Dargestellt sind der für die Daten-Anzahl (N) berechnete Mittelwert, der Median sowie die Standardabweichung (Std.-Abw.), das Minimum (Min.) und das Maximum (Max.).

	OP-Methode											
	zentrale Abrasio						Grid Abrasio					
	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.
TKC_U0	33	2,5	2,5	0,7	1,0	3,5	9	2,9	3,0	0,8	1,0	3,5
TKC_U3	33	2,3	2,0	0,7	1,0	3,5	9	2,9	3,0	0,8	1,0	3,5
F_Km_U0	33	47,9	46,5	4,0	42,2	57,9	9	49,6	50,0	4,4	42,7	55,2
F_Km_U3	33	47,0	45,6	3,7	42,1	58,0	9	50,0	49,8	3,7	45,2	55,0
F_Kmax_U0	33	56,2	56,5	5,2	46,5	66,1	9	60,0	61,2	6,3	48,8	70,5
F_Kmax_U3	33	55,1	54,1	5,6	46,2	67,5	9	60,2	60,1	5,7	48,9	67,9
Pachy_min_U0	33	465,9	456,0	39,1	382,0	548,0	9	448,3	429,0	39,6	411,0	524,0
Pachy_min_U3	33	459,8	455,0	44,3	369,0	562,0	9	446,1	449,0	43,0	389,0	519,0
RSagMin_U0	33	6,1	6,0	0,6	5,1	7,3	9	5,7	5,5	0,6	4,8	6,9
RSagMin_U3	33	6,2	6,2	0,6	5,0	7,3	9	5,7	5,6	0,6	5,0	6,9
BCVA_logMAR_U0	18	0,4	0,4	0,3	0,0	1,0	7	0,4	0,4	0,2	0,2	0,7
BCVA_logMAR_U3	30	0,4	0,3	0,3	0,0	1,0	9	0,5	0,5	0,3	0,1	1,0
Endozz_U0	26	2825	2874	346,3	1978	3376	4	2913	2841	327,1	2602	3367
Endozz_U3	20	2834	2824	433,5	1911	3484	9	2664	2571	361,7	2324	3400

Tabelle 26 Explorative Statistik der erhobenen Daten in Tabelle 25. Es wurde jeweils die Differenz zwischen den Daten zum Zeitpunkt U3 und den präoperativen Vorgängerdaten zum Zeitpunkt U0 verglichen. Der p-Wert stellt das Ergebnis der Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ dar. Ist der p-Wert kleiner als 0,05 so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant

		TKC_U0	F_Km	F_Kmax	Pachy_min_U0	RSagMin_U0	BCVA_logMAR_U0	Endozz_U0
		-	-	-	-	-	-	-
OP-Methode		TKC_U3	F_Km_U3	F_Kmax_U3	Pachy_min_U3	RSagMin_U3	BCVA_logMAR_U3	Endozz_U3
zentrale Abrasio	Wilcoxon-Test	<0,001	<0,001	0,003	0,166	0,002	0,972	0,717
	(p-Wert)							
Grid Abrasio	Wilcoxon-Test	1,000	0,673	0,813	0,401	0,889	0,854	0,068
	(p-Wert)							

5.5.2.1 Zentrale Abrasio

In der Gruppe mit zentraler Abrasio verringerte sich der Median des TKC von 2,5 auf 2. Diese Abnahme des Keratokonusgrades ist mit einem p-Wert von <0,001 signifikant. Der Median des F_Km hat sich von einem präoperativen Wert von 46,5 dpt signifikant (p-Wert: <0,001) auf 45,6 dpt verringert. Der Median des F_Kmax verringerte sich ebenfalls signifikant (p-Wert: 0,003) von 56,5 dpt auf 54,1 dpt. Der minimale sagittale Krümmungsradius (RSagMin) erhöhte sich signifikant (p-Wert: 0,002) von 5,97 mm auf 6,24 mm. Für den Median der dünnsten Stelle der Hornhaut (Pachy_min) liegt keine signifikante Änderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten vor. Die Verbesserung des Visus von 0,4 auf 0,3 auf der logMAR-Skala war mit einem p-Wert von 0,972 nicht signifikant, ebenso wie Abnahme der Endothelzellzahl von 2874 auf 2824 (p-Wert: 0,717).

5.5.2.2 Grid-Abrasio

Da alle p-Werte größer als 0,05 sind (siehe Tabelle 26), ergab sich für die Gruppe mit Grid-Abrasio wiederum keine signifikante Änderung der erhobenen Variablen zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U3. So blieb der Median des Keratokonusgrades zwischen U0 und U3 unverändert bei 3. Der Median des F_Km verringerte sich von 50 dpt unwesentlich auf 49,8 dpt und der des F_Kmax von 61,2 dpt auf 60,1 dpt. Der minimale sagittale Krümmungsradius (RSagMin) nahm von 5,5 mm auf 5,6 mm zu. Für die Pachy_min ergab sich eine Änderung des Medians von

429 µm auf 449 µm. Der Median des Visus verschlechterte sich von 0,4 auf 0,5 auf der logMAR-Skala und die Endothelzellzahl nahm von 2841 nicht signifikant auf 2571 ab.

5.5.2.3 Vektoranalyse der astigmatischen Daten mittels Astifix®

5.5.2.3.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 27 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Stärke der Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1 und U3.

	Stärke der Vektordifferenz
N	33
Mittelwert	-0,5
Median	-0,5
Std.-Abw.	2,1
Min.	-9,7
Max.	2,1

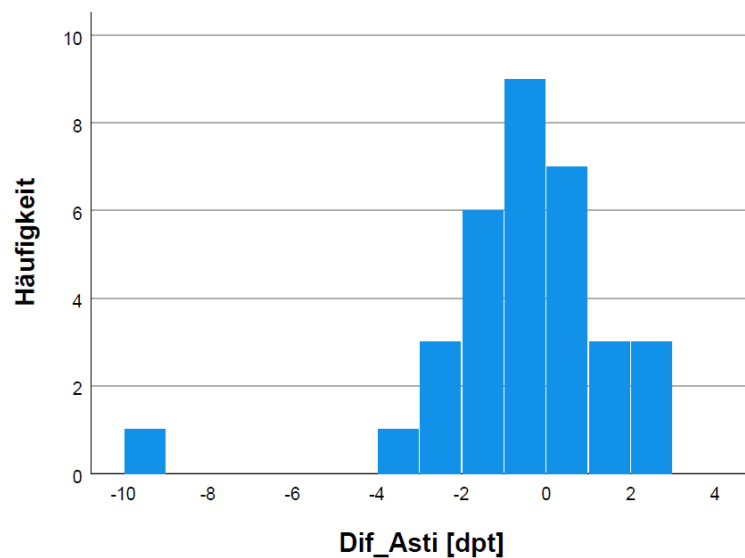


Abbildung 26 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U0 und U3 (zentrale Abrasio).

In der Gruppe mit zentraler Abrasio zeigte der Median der Stärke der Vektordifferenz eine Abnahme um 0,5 dpt zwischen U0 und U3. In 20 der 33 Fälle lag hierbei eine Abnahme vor, dabei lag diese in 15 Fällen zwischen 0 und 2 dpt, in 9 Fällen zwischen 2 und 4 dpt und in einem Fall bei 9,7 dpt (siehe Minimum in Tabelle 27). In 13 Fällen zeigte die Stärke der Vektordifferenz eine Zunahme. Für 10 Fälle betrug diese zwischen 0 und 2 dpt und für 3 Fälle zwischen 2 und 2,1.

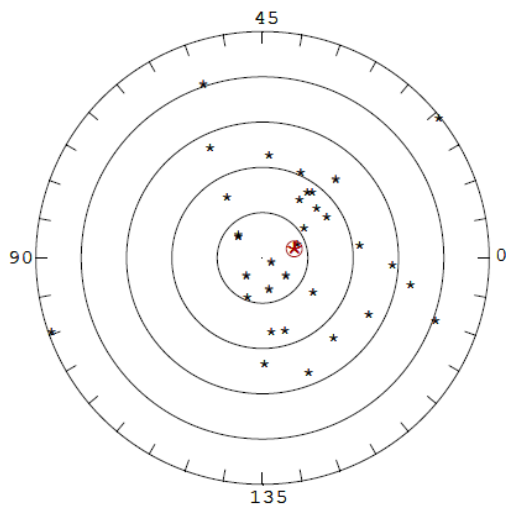
Tabelle 28 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U3

	Achse der Vektordifferenz
N	33
Mittelwert	88,3
Median	87,0
Std.-Abw.	47,8
Min.	4,0
Max.	175,0

Der Median der Achse der Vektordifferenz betrug 87°. Das Maximum war hierbei 175° und das Minimum 4°.

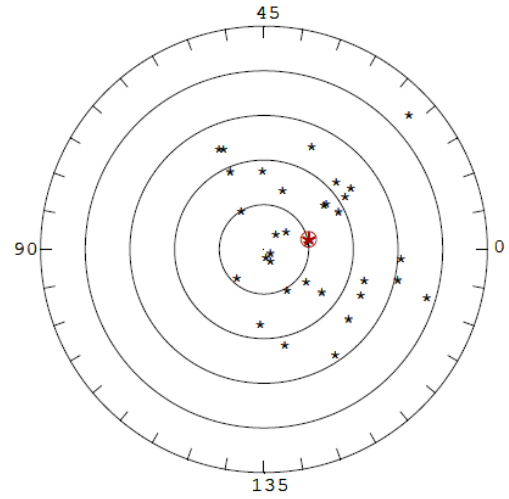
Die graphische Ausgabe von Astifix® zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten ist in Abbildung 27 dargestellt. Das Zentroid zu U0 beträgt $-1,46/8^\circ$ und zu U3 $-2,04/6^\circ$. Auch in dieser Kohorte befinden sich in der Ausgabe für die Vektordifferenz die meisten Fälle im innersten Ringsegment mit einem Betrag von 0 – 2 dpt. Das Zentroid hat einen Wert von $-0,59/93^\circ$.

U0

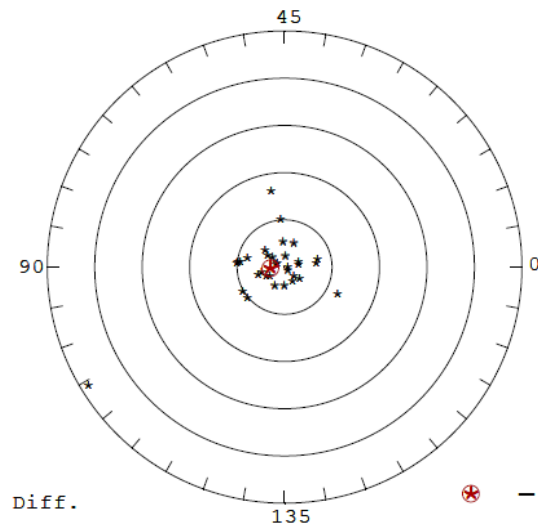


⊗ -1.46 / 8°

U3



⊗ -2.04 / 6°



⊗ -0.59 / 93°

U_0 – U3

Abbildung 27 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche zum Zeitpunkt U0 und U3 und vektorielle Differenz für die Gruppe mit zentraler Abrasio mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.5.2.3.2 Grid-Abrasio

Tabelle 29 Grid-Abrasio
Vektoranalyse: Stärke der Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U3

	Stärke der Vektordifferenz
N	9
Mittelwert	0,6
Median	0,2
Std.-Abw.	2,9
Min.	-3,5
Max.	5,5

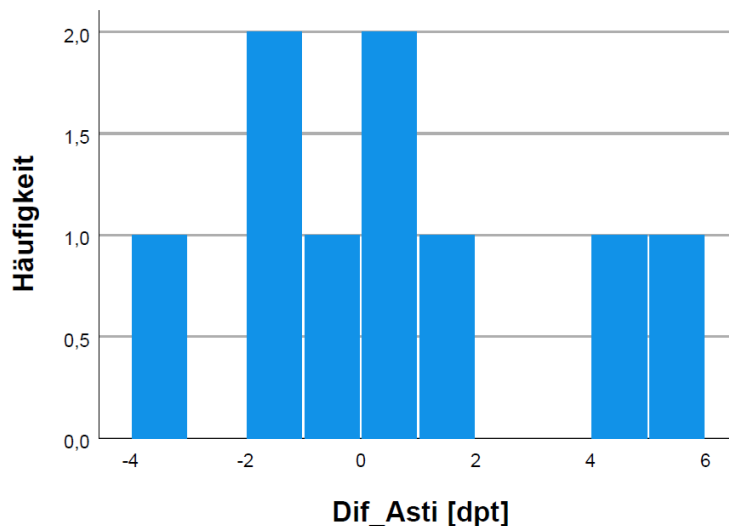


Abbildung 28 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U0 und U3 (Grid-Abrasio).

Für die 9 Fälle mit Grid-Abrasio ist der Median der Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und U3 0,2 dpt. Insgesamt lag hier in 5 Fällen eine Zunahme und in 4 Fällen eine Abnahme der Stärke vor.

Dabei nahm in jeweils 3 Fällen die Stärke um einen Betrag zwischen 0 und 2 dpt zu bzw. ab.

In 2 Fällen lag die Zunahme zwischen 4 und 5,5 dpt vor. In einem Fall zeigte sich eine Abnahme von -3,5 dpt.

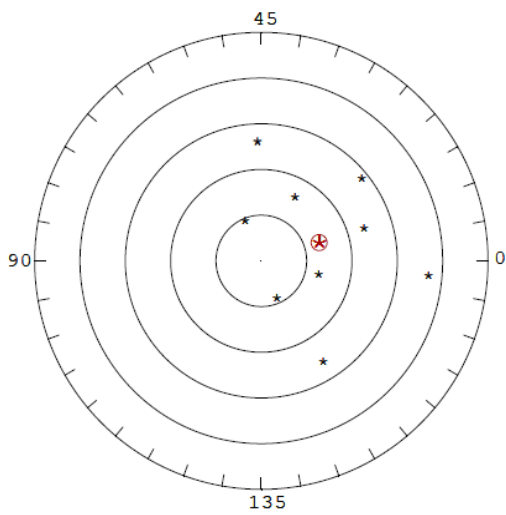
Tabelle 30 Grid-Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U3

	Achse der Vektordifferenz
N	9
Mittelwert	82,9
Median	65,0
Std.-Abw.	55,8
Min.	13,0
Max.	177,0

Der Median der Achse der Vektordifferenz beträgt für die Gruppe mit Grid-Abrasio 65°. Das Maximum war hier 177° und das Minimum 13°.

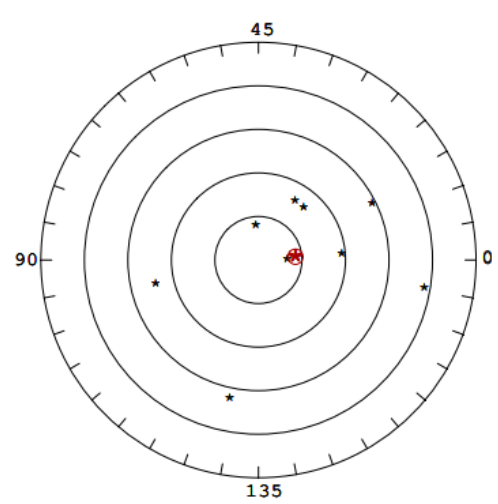
Die graphische Ausgabe von Astifix® zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten in Abbildung 29 zeigt ein Zentroid von $-2,65/9^\circ$ zum Untersuchungszeitpunkt U0 und von $-1,70/2^\circ$ zu U3. In der Ausgabe für die Vektordifferenz beträgt das Zentroid $-1,08/20^\circ$. Die Fälle in den Ringsegmenten mit einem Betrag von 0 bis 2 dpt, 2 bis 4 dpt und 4 bis 6 dpt entsprechen den jeweilig aufsummierten Häufigkeiten des Histogramms in Abbildung 28.

U0

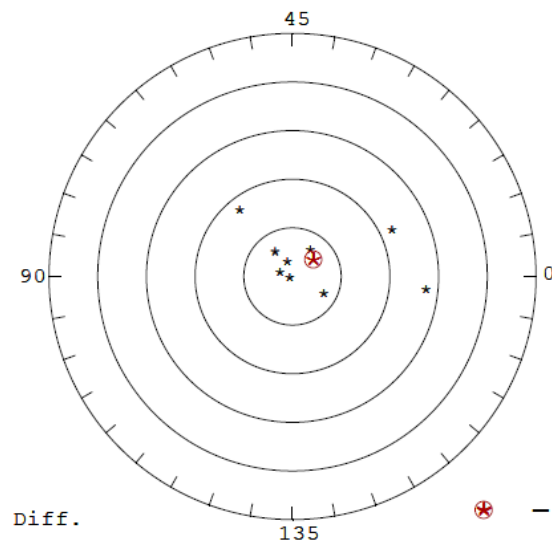


⊗ -2.65 / 9°

U3



⊗ -1.70 / 2°



Diff. ⊗ -1.08 / 20°

U_0 – U3

Abbildung 29 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche für die Gruppe mit Grid-Abrasio zum Zeitpunkt U0 und U3 und vektorielle Differenz mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet

5.6 Langzeitverlauf mit 5 Jahren postoperativer Beobachtungsdauer

Die folgende Auswertung enthält 26 Fälle mit einer mittleren postoperativen Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren. Verglichen wird, für die bereits bekannten Variablen, der letzte präoperative Ausgangspunkt U0 mit dem postoperativen Kontrolltermin nach 5 Jahren U5.

5.6.1 Patientenkollektiv

Tabelle 31 Häufigkeitstabelle zur Analyse der OP-Methode aufgeteilt nach Geschlecht U5

Geschlecht		N
männlich	zentrale Abrasio	19
	Grid-Abrasio	2
	Gesamt	21
weiblich	zentrale Abrasio	3
	Grid-Abrasio	2
	Gesamt	5

Die Auswertung für den 5-Jahres-Verlauf enthält 22 Patienten. Von diesen 22 Patienten erhielten 4 eine Crosslinking-Behandlung an beiden Augen, sodass die Gesamtzahl an ausgewerteten Fällen 26 beträgt. Das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich beträgt in diesen 26 Fällen: 21 zu 5 (siehe Tabelle 31). Die Gruppe mit zentraler Abrasio hat eine Fallzahl von 22. Das Kollektiv mit Grid-Abrasio hat lediglich noch eine Fallzahl von 4.

5.6.2 Deskriptive und explorative Statistik

Tabelle 32 und Tabelle 33 geben eine Übersicht über die deskriptive und explorative Auswertung über den 5-jährigen Untersuchungszeitraum.

Tabelle 32 Deskriptive Statistik der erhobenen Daten zum Zeitpunkt U0 und U5 für den Keratokonusgrad (TKC), den mittleren Keratometriewert (F_Km) [dpt], den maximalen Keratometriewert (F_Kmax) [dpt], die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) [μm], den minimalen sagittalen Krümmungsradius (RSagMin) [mm], den Visus (logMAR_BCVA) und die Endothelzellzahl (Endozz). Dargestellt sind der für die Daten-Anzahl (N) berechnete Mittelwert, der Median sowie die Standardabweichung (Std.-Abw.), das Minimum (Min.) und das Maximum (Max.).

	OP-Methode											
	zentrale Abrasio						Grid Abrasio					
	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.
TKC_U0	22	2,6	2,5	0,7	1,0	3,5	4	3,5	3,5	0,0	3,5	3,5
TKC_U5	22	2,5	2	0,8	1,0	3,5	4	3,5	3,5	0,0	3,5	3,5
F_Km_U0	22	47,6	46,2	4,8	42,2	59,6	4	50,4	52,1	5,4	42,7	54,8
F_Km_U5	22	47,2	45,1	4,9	41,6	59,9	4	52,2	53,6	4,0	46,3	55,2
F_Kmax_U0	22	56,8	55,7	6,9	46,5	75,5	4	62,0	62,7	7,7	51,9	70,5
F_Kmax_U5	22	56,2	53,7	7,8	46,4	76,6	4	63,4	64,6	3,9	57,7	66,7
Pachy_min_U0	22	466,3	457,5	41,6	409,0	548,0	4	418,0	416,0	7,9	411,0	429,0
Pachy_min_U5	22	447,3	439,0	40,6	373,0	554,0	4	407,5	398,5	31,0	382,0	451,0
RSagMin_U0	22	6,0	6,1	0,7	4,5	7,3	4	5,5	5,4	0,7	4,8	6,5
RSagMin_U5	22	6,1	6,3	0,8	4,4	7,3	4	5,3	5,2	0,3	5,1	5,9
BCVA_logMAR_U0	11	0,3	0,3	0,2	0,0	0,5	4	0,6	0,6	0,1	0,4	0,7
BCVA_logMAR_U5	18	0,5	0,4	0,4	0,0	1,5	4	0,8	0,8	0,3	0,4	1,0
Endozz_U0	15	2993	3091	295	2429	3376	2	3066	3066	426	3367	2765
Endozz_U5	14	2748	2601	456	2142	3618	2	2674	2674	563	2276	3072

Tabelle 33 Explorative Statistik der erhobenen Daten in Tabelle 32. Es wurde jeweils die Differenz zwischen den Daten zum Zeitpunkt U5 und den präoperativen Vorgängerdaten zum Zeitpunkt U0 verglichen. Der p-Wert stellt das Ergebnis der Signifikanztestung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ dar. Ist der p-Wert kleiner als 0,05 so gilt das Ergebnis als statistisch signifikant

		TKC_U0	F_Km	F_Kmax	Pachy_min_U0	RSagMin_U0	BCVA_logMAR_U0	Endozz_U0
		-	-	-	-	-	-	-
OP-Methode		TKC_U5	F_Km_U5	F_Kmax_U5	Pachy_min_U5	RSagMin_U5	BCVA_logMAR_U5	Endozz_U5
zentrale Abrasio	Wilcoxon-Test (p-Wert)	0,124	0,071	0,217	0,031	0,085	0,076	0,285
	Grid Abrasio Wilcoxon-Test (p-Wert)	1,000	0,109	0,465	0,465	0,465	0,273	Zu geringe Fallzahl N zur Bestimmung des p-Wertes

5.6.2.1 Zentrale Abrasio

In der Gruppe mit zentraler Abrasio lag der Median für den Keratokonusgrad (TKC) präoperativ bei 2,5. Zum Untersuchungszeitpunkt U5 verringerte sich dieser auf 2. Mit einem p-Wert von 0,124 ist die Veränderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant. Der Median des F_Km und des F_Kmax verringerte sich zwar von 46,2 dpt auf 45,1 dpt bzw. von 55,7 dpt auf 53,7 dpt, allerdings zeigte auch hier ein p-Wert von 0,071 und 0,217 keine Signifikanz zwischen den verglichenen Zeitpunkten. Für den minimalen sagittalen Radius (RSagMin) erhöhte sich der Median von 6,1 mm präoperativ auf 6,3 mm postoperativ nicht signifikant (p-Wert: 0,085). Der Median für die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachy_min) lag präoperativ bei 457,5 μm . Fünf Jahre postoperativ verringerte sich der Median signifikant (p-Wert 0,031) auf 439 μm . Die Verschlechterung des Visus von 0,3 auf 0,4 auf der logMAR-Skala (p-Wert: 0,076) und die Verringerung des Medians der Endothelzellzahl von 3091 auf 2601 (p-Wert: 0,285) waren wiederum nicht signifikant.

5.6.2.2 Grid-Abrasio

Für die Untergruppe mit Grid-Abrasio gilt bei einer sehr geringen Fallzahl von 4 eine eingeschränkte Beurteilbarkeit. Wie aus Tabelle 33 hervorgeht, waren alle ermittelten p-Werte größer als 0,05 und somit war der Vergleich der beiden

Untersuchungszeitpunkte für keine der getesteten Variablen statistisch signifikant. Der Median des TKC lag prä- und 5 Jahre postoperativ bei 3,5. Der Median des Km und des Kmax stieg von 52,1 dpt auf 53,6 dpt bzw. von 62,7 dpt auf 64,6 dpt an. Eine Änderung des Medians des minimalen sagittalen Radius von 5,4 mm auf 5,2 mm war ebenfalls nicht signifikant (p-Wert:0,465). Für die dünnste Stelle der Hornhaut verringerte sich der Median von 416 µm auf 398,5 µm. Der Visus verschlechterte sich von einem präoperativen Median von 0,6 auf 0,8 auf der logMAR-Skala. Die Datenanzahl N für die Auswertung der Endothelzellzahl war mit 2 zu gering um eine explorative Statistik zu berechnen. Hier lässt sich lediglich deskriptiv die Aussage treffen, dass der Median sich zwischen U0 und U5 von 3066 auf 2674 verringerte.

5.6.2.1 Vektoranalyse der astigmatischen Daten mittels Astifix®

5.6.2.1.1 Zentrale Abrasio

Tabelle 34 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Stärke der Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U5 und U0.

	Stärke der Vektordifferenz
N	22
Mittelwert	-0,3
Median	-0,5
Std.-Abw.	2,6
Min.	-6,0
Max.	4,2

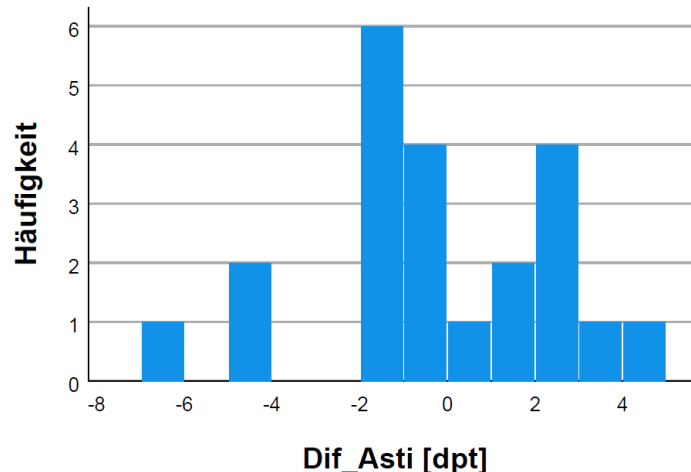


Abbildung 30 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U5 und U0 (zentrale Abrasio)

Der Median der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten U5 und U0 beträgt -0,5 dpt. In Abbildung 30 zeigt das entsprechende Histogramm, dass die Stärke in 13 von 22 Fällen abgenommen hat. Dabei betrug der Bereich der

Abnahme in 10 Fällen zwischen 0 und 2 dpt, in 2 Fällen zwischen 4 und 5 dpt und in einem Fall 6 dpt (siehe Minimum in Tabelle 34).

In 9 Fällen lag eine Zunahme der Stärke der Vektordifferenz vor. In 3 Fällen betrug diese zwischen 0 und 2 dpt, in 5 Fällen zwischen 2 und 4 dpt und höchste Zunahme war ein Fall mit 4,2 dpt (siehe Maximum in Tabelle 25).

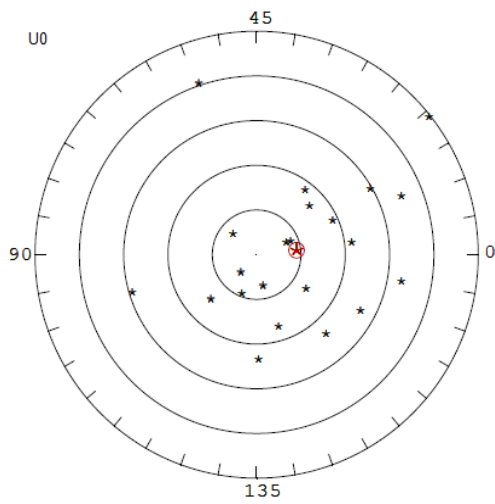
Tabelle 35 Zentrale Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U5

	Achse der Vektordifferenz
N	22
Mittelwert	99,8
Median	101,0
Std.-Abw.	53,5
Min.	13,0
Max.	179,0

Der Median der Achse der Vektordifferenz betrug 101 Grad. Dabei lag das Minimum bei 13 Grad und das Maximum bei 179 Grad.

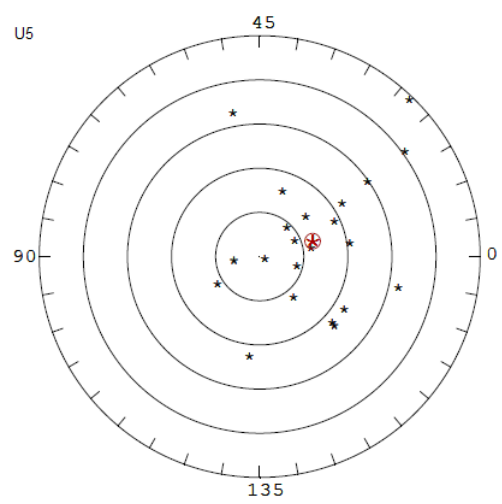
In Abbildung 31 ist die graphische Ausgabe von Astifix® zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten abgebildet. Zu U0 betrug das Zentroid $-1,78/3^\circ$ und zu U5 hatte es einen Wert von $-2,48/8^\circ$. In der Abbildung für die Vektordifferenz befinden sich 13 Fälle im innersten Ringsegment mit einem Betrag von 0 bis 2 dpt. Im Ringsegment mit einem Betrag von 2 bis 4 dpt befinden sich 5 Fälle und 4 Fälle weisen einen Betrag der Vektordifferenz zwischen 4 und 6 dpt auf. Das Zentroid beträgt hier $-0,78/110^\circ$.

U0

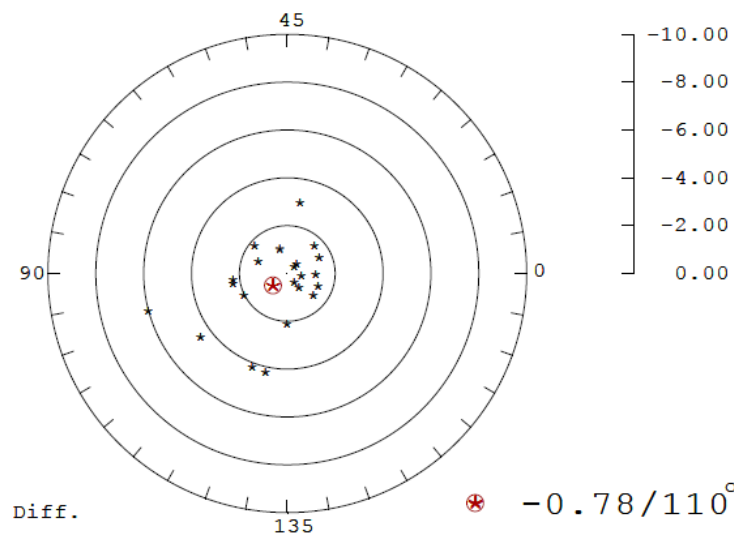


⊗ -1.78 / 3°

U5



⊗ -2.48 / 8°



⊗ -0.78 / 110°

U_0 – U5

Abbildung 31 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche zum Zeitpunkt U0 und U5 und vektorielle Differenz für die Gruppe mit zentraler Abrasio mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

5.6.2.1.2 Grid-Abrasio

Tabelle 36 Grid-Abrasio Vektoranalyse: Stärke der Vektordifferenz in Dioptrien zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U5

	Stärke der Vektordifferenz
N	4
Mittelwert	1,3
Median	1,6
Std.-Abw.	4,8
Min.	-4,4
Max.	6,5

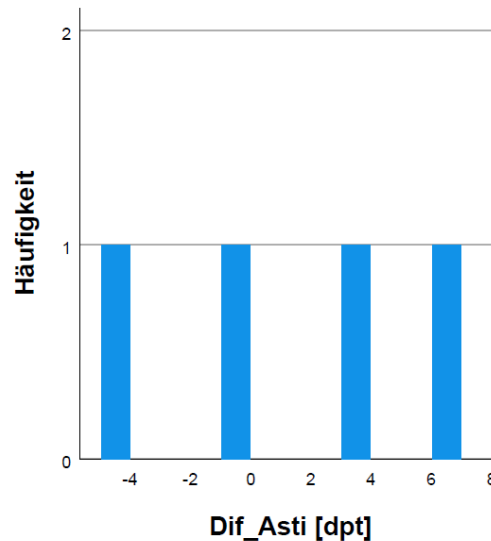


Abbildung 32 Histogramm der Stärke der Vektordifferenz zwischen den Zeitpunkten U0 und U5 (Grid-Abrasio).

In den lediglich 4 Fällen mit Grid-Abrasio zeigte sich ein Median für die Stärke der Vektordifferenz von 1,6 dpt. Insgesamt hat in der Hälfte der Fälle die Stärke zugenommen mit Werten zwischen 3 und 4 dpt bzw. um 6,5 dpt (Maximum in Tabelle 36) und bei der anderen Hälfte lag eine Abnahme der Stärke zwischen 0 und 1 dpt und um 4,4 dpt (Minimum in Tabelle 36) vor.

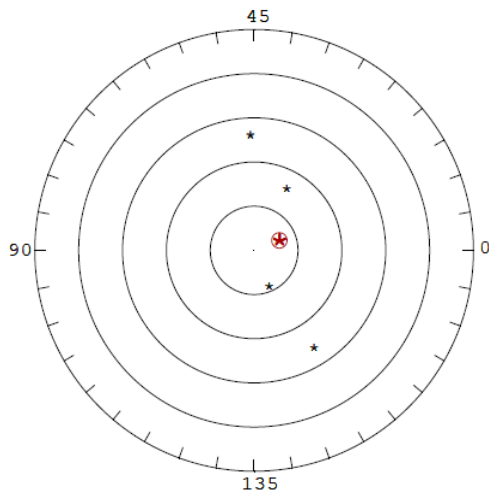
Tabelle 37 Grid-Abrasio Vektoranalyse: Achse der Vektordifferenz in Grad zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 und U5

	Achse der Vektordifferenz
N	4
Mittelwert	61,3
Median	53,0
Std.-Abw.	48,1
Min.	15,0
Max.	124,0

Die Achse der Vektordifferenz beträgt im Median 53 Grad. Das Minimum ist hierbei 15 Grad und das Maximum 124 Grad.

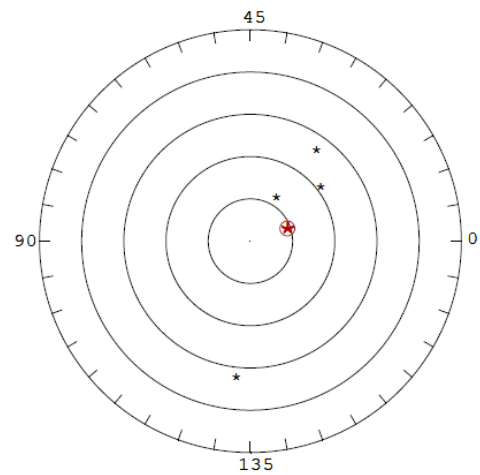
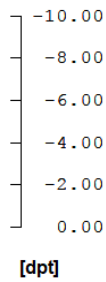
Abbildung 33 zeigt die graphische Ausgabe von Astifix®. Das Zentroid zum Zeitpunkt U0 beträgt $-1,25/11^\circ$ und zum Zeitpunkt U5 $-1,85/10^\circ$. Die Abbildung für die Vektordifferenz zeigt jeweils einen Fall im ersten bis vierten Ringsegment von innen mit einem Betrag von 0 bis 8 dpt. Das Zentroid hat einen Wert von $-0,6/98^\circ$.

U0

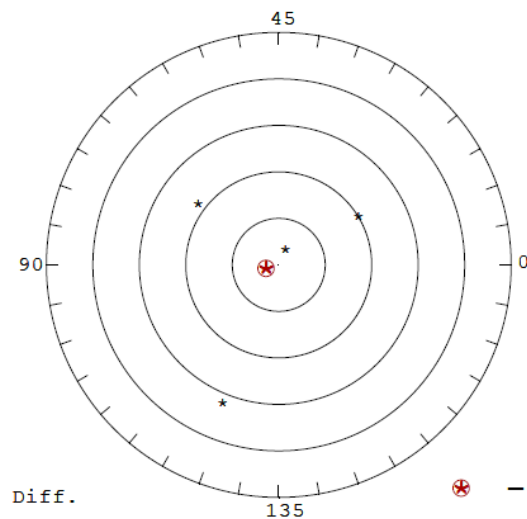


⊗ $-1.25 / 11^\circ$

U5



⊗ $-1.85 / 10^\circ$



⊗ $-0.60 / 98^\circ$

U_0 – U5

Abbildung 33 graphische Vektoranalyse der astigmatischen Daten der Vorderfläche zum Zeitpunkt U0 und U5 und vektorielle Differenz für die Gruppe mit Grid-Abrasio mit den Werten: Stärke in Dioptrien und der dazugehörigen steilen Achse in Grad. Der Vektormittelwert (Zentroid) ist rot gekennzeichnet.

6 Diskussion

170 Jahre sind seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes des Keratokonus durch John Nottingham im Jahre 1854 vergangen (2). Dass das Thema weiterhin hochaktuell ist, zeigen aktuelle Recherchen mit dem Suchbegriff „keratoconus“ bei PubMed®. Allein für das Jahr 2023 werden hier 677 Resultate angezeigt (14). Zum Vergleich gibt es mit dem Suchbegriff „fuchs dystrophy“, ebenso eine seltene Erkrankung der Cornea, die durch Verdickung der Descemet-Membran und Veränderung des Endothels zu einer progredienten Degeneration der Hornhaut führt (133), gerade einmal 184 Ergebnisse (134).

Woher rührt also das große wissenschaftliche Interesse an einer Erkrankung, die, neben regionalen Unterschieden mit höheren Inzidenzen im Mittleren Osten und Zentralasien, in den westlichen Industrieländern lange als seltene Erkrankung galt (4, 8, 9, 59, 60, 62) und deren Behandlung vornehmlich speziellen Zentren vorbehalten war, die meist an eine Keratokonussprechstunde einer Universitätsmedizin angebunden sind?

Betrachtet man noch einmal den zeitlichen Ablauf der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Keratokonus auf PubMed®, so fällt auf, dass von 1854 bis 2003 auch lediglich um die 2000 Ergebnisse angezeigt werden; zwischen 2003 und 2024 hingegen stolze 7413 (135).

Das Jahr 2003 markiert einen deutlichen Meilenstein, was vor allem die Therapiemöglichkeiten des Keratokonus betrifft. In diesem Jahr veröffentlichten Wollensak et al. ihre prospektive, nicht-randomisierte, klinische Studie, die zeigen konnte, dass das Crosslinking beim menschlichen Auge eine effektive Behandlungsmethode ist, um durch die Erhöhung der Hornhautstabilität die Progression des Keratokonus zu stoppen (13).

Dass in Zukunft noch mehr Patienten von der Erforschung des Krankheitsbildes des Keratokonus und der (Weiter-)Entwicklung des Crosslinking profitieren können, legen aktuelle Erkenntnisse aus der „Gutenberg Health Study“ nahe. Diese besagen, dass die Prävalenz des Keratokonus in überwiegend kaukasischer Bevölkerung etwa zehnmal höher als bisher angenommen ist und dass es sich bei dieser Hornhautdegeneration vermutlich um eine gar nicht mal so seltene Erkrankung handelt (10).

Während zahlreiche Studien zum Standardverfahren die Sicherheit und die Effektivität der Behandlung bereits belegen (18, 19, 23), wurden in den vergangenen Jahren auch vermehrt Methoden mit abgeändertem Verfahrensablauf entwickelt, deren Wirksamkeit zum etablierten Standardprotokoll noch bewiesen werden muss (24-42). Auch in dieser Arbeit wurde eine Untergruppe mit einer speziellen Form der partiellen Abrasio, Grid-Abrasio, als Abänderung des Standardprotokolls untersucht.

Obwohl die Klassifikation nach Krumeich, die neben Amsler lange als etablierte Standardmethode zur Keratokonus-Einteilung galt, den Astigmatismus als Kriterium ausdrücklich aufführt (88), wird dieser bei den bisherigen Untersuchungen zum Thema Crosslinking bei Keratokonus in erstaunlich wenigen Fällen ausführlich behandelt. Zwar wird in vielen Studien die Astigmatismuszunahme von ≥ 1 dpt als ein Einschlusskriterium genannt (136-138), keine von diesen Studien betrachtet den Astigmatismus allerdings dabei als Vektor. Auch Metaanalysen und systematische Reviews zum Crosslinking bei Keratokonus wie beispielweise die von Greenstein et al. und Sarma et al. untersuchen vor allem Keratometriewerte, wie den für die maximale Brechkraft der Hornhaut (K_{max}) in ihren Arbeiten (139, 140).

Dabei führt gerade der Astigmatismus als Brechungsanomalie der Hornhaut zu verzerrtem Sehen und geht für viele Keratokonuspatienten durch häufigen Wechsel der Brillenstärke bei gleichzeitig unzufriedenstellendem Korrekturergebnis mit einem hohen Leidensdruck einher (15).

Da der Astigmatismus also von großer Relevanz für den Patienten ist, führt uns dies zurück zu den Zielen der vorliegenden Arbeit, in der wir den Astigmatismus als zweidimensionalen Vektor betrachten und untersuchten, wie sich dieser vor und nach Crosslinking entwickelt. Wie in Kapitel 3 ausführlicher beschrieben, gingen wir dabei im Vornherein von der Hypothese aus, dass die Stärke des Astigmatismus nach Crosslinking zumindest nicht zunimmt, da das explizite Ziel der Behandlung eine Stabilisierung der Hornhaut darstellt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen im Folgenden diskutiert werden. Es wird kurz auf das Patientenkollektiv eingegangen. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Diskussion der Ergebnisse für die Vektoranalyse des Astigmatismus in der Kohorte mit einem zwölfmonatigen Nachuntersuchungszeitraum mit jeweiligem Bezug zum präoperativen Verlauf und zum Langzeitverlauf. Ergebnisse weiterer erhobener Parameter sollen ebenfalls kurz diskutiert werden.

6.1 Patientenkollektiv

Die folgende Diskussion bezüglich des Patientenkollektivs bezieht sich auf den präoperativen Verlauf und die Hauptkohorte.

Es wurden 91 Augen von 73 Patienten analysiert, 18 von ihnen erhielten eine Behandlung an beiden Augen. Von den 73 behandelten Patienten waren 57 männlich und 16 weiblich. Zu den Geschlechterverhältnissen bei Keratokonus gibt es bisher keine eindeutige Erkenntnis. Es gibt sowohl Untersuchungen, die besagen, dass mehr Männer von der Erkrankung betroffen sind (61, 63), als auch Studien, die zeigen, dass eher das weibliche Geschlecht präferiert wird (12). Darüber hinaus gibt es Autoren, die davon ausgehen, dass es keine Geschlechterpräferenz beim Keratokonus gibt (4). Da in unserer Studie mit einem Verhältnis von beinahe 4:1 deutlich mehr Männer betroffen waren, könnte dieses Ergebnis dennoch für eine Geschlechterpräferenz sprechen. Alternativ könnte es sich auch um eine zufällige Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs halten.

Das Histogramm zur Altersverteilung der Patienten (siehe Tabelle 6) unterstützt die These, dass der Keratokonus zwar in jedem Alter auftreten kann (62), jedoch eher eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters ist (141, 142). Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der OP ein Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Auch die Autoren Goodefroij et al. legten 2017 in ihrer landesweiten Registrationsstudie zur Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus in den Niederlanden mit 4,4 Millionen Patienten eine relevante Alterskategorie zwischen 20 und 40 Jahren fest (143).

Wie aus der Tabelle 7 zu entnehmen ist, erhielten wesentlich mehr Fälle eine Behandlung mit zentraler Abrasio als mit der partiellen Grid-Abrasio. Das Verhältnis beträgt 1:4 zu Gunsten der zentralen Abrasio.

Da sich die gewünschten Effekte der Grid-Abrasio, nämlich weniger Schmerzen und schnellerer postoperativer Epithelschluss, klinisch nicht in hinreichendem Maße zeigten, wurde die Methode nach wenigen Versuchen wieder verlassen.

Das ausgeprägte zahlenmäßige Ungleichgewicht zwischen den beiden OP-Methoden führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen.

6.2 Auswertung der Vektoranalyse des Astigmatismus

Es gibt viele unterschiedliche Definitionen des Astigmatismus und die wenigsten Autoren behandeln in ihren Studien den Astigmatismus in Bezug auf ihre Resultate nach Crosslinking bei Keratokonus als zweidimensionalen Vektor, der einzigen Methode, die den Astigmatismus komplett und konsistent beschreibt. Es wird dementsprechend in der Literatur keine Vektoranalyse durchgeführt und deswegen lassen sich unsere vorliegenden Ergebnisse nur sehr schlecht mit der Literatur vergleichen. Wir wählten daher als Referenzgröße die Stabilität der Brechkraft der menschlichen Hornhaut in Anbetracht physiologischer Schwankungen und die Messvariation unter Beachtung der Wiederhol- und Reproduzierbarkeit der Messungen topographischer Daten.

6.2.1 Stabilität der gesunden Hornhaut als Vergleichsparameter und Variabilität der Messgrößen in Abhängigkeit der Messgenauigkeit der Geräte

Gregor Wollensak, der, wie bereits erwähnt, 2003 an der ersten klinischen Studie zur Effektivität des Crosslinking beteiligt war, schrieb in einem weiteren Artikel 2006 explizit von einem „Freezing“, also einem „Einfrieren“ des Hornhautzustandes, welches durch die Behandlung erreicht wird (16). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Crosslinking im besten Falle durch die signifikante Änderung der entsprechenden Parameter (z.B. des K_{max}) zu einer Abflachung der Hornhaut und somit zu einem nicht weiteren Fortschreiten des Keratokonus führt, bzw. den präoperativen „Status quo“ im Sinne einer Stabilisation erhält (13, 111).

Um nun also herauszufinden, welche Schlussfolgerung wir anhand unserer Ergebnisse in Bezug auf den Astigmatismus als Refraktionsfehler bei Keratokonus ziehen können, sollte zunächst die Stabilität der gesunden Hornhaut zum Vergleich betrachtet werden.

Es ist zum einen zu beachten, dass die korneale Brechkraft tageszeitlichen physiologischen Schwankungen unterliegt (144) zum anderen, dass auch der refraktive Astigmatismus als variables Phänomen zu betrachten ist (76). Die Stärke und die Achse des Astigmatismus variieren nicht nur mit zunehmendem Alter, sondern auch im Verlauf des Tages. Dies ist unter anderem zurückzuführen auf Veränderungen des Drucks, welchen die Augenlider auf die Hornhaut ausüben, auf die Pupillengröße und auf den Akkommodationszustand des optischen Systems (145). Da in unserer Untersuchung lediglich der korneale Astigmatismus von

Interesse ist, spielen die Pupillengröße und die Akkommodation der Linse in diesem Zusammenhang keine Rolle.

Darüber hinaus muss die Messgenauigkeit der Geräte bzw. die Wiederholbarkeit der Untersuchung zur Erhebung der Parameter mit in Betracht gezogen werden. Von Interesse ist, wie groß die Variabilität der Messgrößen ist, wenn man mehrere Untersuchungen hintereinander durchführt und man davon ausgeht, dass sich das zu untersuchende Objekt währenddessen nicht ändert.

6.2.1.1 Ursachen für Schwankungen der kornealen Refraktion:

Als Teil des dioptrischen Apparates trägt die Kornea, neben Kammerwasser, Linse und Glaskörper, mit einer Brechkraft von im Durchschnitt 43 dpt den Hauptanteil der Gesamtbrechkraft des optischen Systems von etwa 59 dpt bei (45). Dabei ist die Hornhaut keinesfalls als starres Gebilde anzusehen, sondern als dynamisches Gewebe, welches wegen ihrer biomechanischen Eigenschaften auf die physiologischen Einflüsse reagiert (146).

6.2.1.1.1 Tageszeitlich fluktuierende Veränderungen der Hornhaut

Während sich viele Studien darüber einig sind, dass die korneale Brechkraft (144, 145, 147-149) und Dicke (150-154) tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, scheint das Ausmaß dieser Schwankungen nicht eindeutig geklärt zu sein. Neben Alter, Geschlecht und Hormonstatus spielen auch Voroperationen aus dem Bereich der refraktiven Hornhautchirurgie eine tragende Rolle (76).

In den morgendlichen Stunden nach dem Aufwachen hat die Kornea ihre flachste Form und wird bis zum Abend zunehmend steiler (145, 147, 155). Cronje et al. berichten in ihrer Studie von 1997 an zehn gesunden männlichen Probanden von einer mittleren Zunahme der kornealen Brechkraft von 0,2 dpt zwischen 7.00 Uhr und 17.00 Uhr. Read et al. kommen zu dem Ergebnis, dass bei ihren 17 untersuchten Probanden eine Versteilung der Krümmung der Hornhaut von 0,125 dpt im Laufe des Tages zu einer Änderung der subjektiven Refraktion von bis zu 0,25 dpt führt (156). Dabei sollte erwähnt werden, dass dies klinisch eher nicht von Relevanz ist, da eine Refraktionsänderung von 0,25 dpt bereits durch Tränenfilmschwankungen entstehen und daher auch durch alleiniges Blinzeln hervorgerufen werden kann (157).

Das geschlossene Lid verhindert zwar ein nächtliches Austrocknen der Kornea, verringert aber gleichzeitig auch deren Sauerstoffangebot, sodass es unter diesem hypoxischen Zustand zu einer anaeroben Stoffwechsellage kommt (154). Ergebnis des anaeroben Metabolismus ist die Kumulation von Lactat im Gewebe und ein dadurch osmotisch bedingter Wassereinstrom. Es kommt zur Schwellung des Epithels und zu einer Zunahme der Gesamtdicke.

Harper et al. und Feng et al. kommen in ihrer Untersuchung zur tageszeitlichen Variation der Hornhautdicke zu dem Ergebnis, dass es nachts zu einer Zunahme von bis zu 5,5% kommt, allerdings im tageszeitlichen Verlauf weitere Schwankungen um bis zu 7,2% möglich sind. Die Schwellung des Epithels geben sie mit bis zu 8,1% an (158, 159).

Während es Untersuchungen zu Änderungen der kornealen Brechkraft nach Epithelentfernung gibt, ist das Ausmaß, das eine Epithelschwellung auf die Brechkraft hat, nicht hinreichend geklärt. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine Entfernung des Epithels zu einer Erhöhung der Hornhautbrechkraft führt mit einer mittleren Änderung von 1,19 dpt bis 1,4 dpt gemessen in der zentralen Zone mit einem Durchmesser von 2,0 mm (160-162).

Neben der osmotisch bedingten Wassereinlagerung aufgrund der nächtlichen Anhäufung von Laktat bei anaerober Stoffwechsellage kommt es auch durch hormonelle Veränderungen zu einer Schwellung der Hornhautepithelzellen. Dabei sind vor allem die unterschiedlichen zyklusabhängigen und gestationsbedingten Östrogenspiegel bei der Frau zu nennen (163-165).

Handa et al. fanden bei den weiblichen Probanden in ihrer Untersuchung eine zyklusabhängige tageszeitliche Variation der kornealen Krümmung von bis zu 0,83 dpt, wohingegen die männlichen Probanden lediglich eine Schwankung von 0,21 dpt zeigten (166).

Da das Hornhautepithel Rezeptoren für die verschiedenen Sexualhormone besitzt, könnten Veränderungen der Hormonspiegel direkten Einfluss auf die Hornhautdicke haben (167, 168). Hinzu kommt eine östrogenvermittelte Hochregulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welche zu einer allgemeinen systemischen Wasserretention führt (167-169).

6.2.1.1.2 Einfluss der Lider

Veränderungen der Hornhautkrümmung, die durch die Lidspannung und den daraus resultierenden Druck hervorgerufen werden, werden bereits seit längerem diskutiert (170). In ihrer Untersuchung zu den refraktiven Veränderungen der Hornhaut bei Naharbeit und Blick nach unten stellten Shaw et al. fest, dass sich die korneale Refraktion bis zu 0,33 dpt verändert. Sie schrieben diesen Effekt dem ausübenden Druck des Augenlids zu (171). Auch Collins et al. berichten von einer signifikanten durch den Augenliddruck ausgelösten Änderung der Hornhautbrechkraft nach Naharbeit. Dabei stellten sie nach 120 minütigem Lesen eine Veränderung von bis zu 1,26 dpt vor allem in den oberen beiden Quadranten der Kornea fest (172).

Auch Lidfehlstellungen wie die Ptosis, das Herabhängen des Lides, oder das Entropium, bei dem das Lid nach außen bzw. nach innen gestülpt ist, haben Einfluss auf die Oberfläche der Hornhaut und können deren Brechkraft beeinflussen (173, 174).

Raumfordernde Prozesse wie das Chalazion, umgangssprachlich das Hagelkorn, entzündlich bedingt wie das Hordeolum (Gerstenkorn) oder Tumore im Allgemeinen haben ebenfalls nachweisliche Effekte auf die korneale Topographie und Refraktion (175, 176).

Da mit zunehmendem Alter auch die Lidspannung nachlässt, haben mehrere Studien gezeigt, dass sich über die Zeit die Stärke und die Achsenlage des Astigmatismus fortwährend verändern können (177, 178).

In unserem Fall sind bei den Ursachen zur Schwankung der kornealen Brechkraft vor allem physiologische Fluktuationen im Tagesverlauf mit, oder unter anderem aufgrund der zirkadianen Veränderungen der Hornhautdicke interessant. Die Lider spielen eher eine untergeordnete Rolle.

6.2.1.2 Präzision, Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit topographischer Daten der Oculus Pentacam®

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016 in seinem Abschlussbericht zur Hornhautvernetzung bei Keratokonus darauf hingewiesen hat, dass es bisher keine Standardisierung der topographischen Messverfahren gibt und unterschiedliche Methoden zu unterschiedlichen Messresultaten führen (179). In

unserer Studie wurden alle Patienten mit der Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland), bei der die Untersuchungsmethode auf dem Scheimpflug-Prinzip beruht, untersucht. Es wurden keine anderen Geräte zur Erstellung der Hornhauttopographien verwendet.

Die folgenden Auswertungen aus der Literatur zur Präzision, Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit beziehen sich daher nur auf das Gerät von Oculus. Es sei auf das Kapitel 4.2 verwiesen, in dem die Definition der genannten Begriffe erläutert wird.

Während die Autoren Wang et al., Hama et al. und Hidalgo et al. der Pentacam® eine hohe Wiederhol- und Reproduzierbarkeit mit ausreichender Präzision bescheinigen, weisen letztere beiden darauf hin, dass es vor allem bei den astigmatischen Parametern zu einer höheren Variabilität kommt (180-182).

Die von den o.g. Autoren beschriebene hohe Qualität an Wiederhol- und Reproduzierbarkeit der Messungen der Pentacam® bezog sich in deren Studien allerdings auf die ophthalmologische Untersuchung von gesunden Probanden. Gerade in Bezug auf den Keratokonus gibt es in der Literatur mehrere Hinweise, dass hinsichtlich des Krankheitsbildes die Variabilität der Messung deutlich höher ausfällt als bei Gesunden (183-188).

Vianna et al. konnten mit ihrer Untersuchung zeigen, dass eine erhöhte Variabilität bei Patienten mit Keratokonus im Gegensatz zu einer entsprechenden Kontrollgruppe vorliegt. Dazu werteten sie die mit der Pentacam® innerhalb von drei Messungen erhobenen Daten von 101 Fällen aus. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 81 keratokonischen Augen und 20 Gesunden als Kontrolle. Zwischen jeder Messung erfolgte eine einminütige Pause.

Die Schwankungen der Messung korrelierten dabei mit dem Grad des topographisch erhobenen Astigmatismus. Es wurden 3 Untergruppen anhand der topographisch bestimmten Ausgangswerte für den Astigmatismus gebildet. In der Gruppe mit Ausgangswerten < 3 dpt zeigten sich Schwankungen bei der Messung des mittleren Keratometriewertes (Km) von bis zu 0,6 dpt und bei der Bestimmung der Astigmatismusstärke von bis zu 0,8 dpt. In der Gruppe mit Ausgangswerten zwischen 3 und 6 dpt zeigte die Messung eine Variabilität von ebenfalls 0,6 dpt für den Km und 1,5 dpt für die Astigmatismusstärke. Bei Patienten mit Ausgangswerten >6 dpt stellten

die Autoren die größte Variabilität fest. Diese betrug 2,3 dpt für den Km und 3 dpt für die Stärke des Astigmatismus (183).

Weitere Autoren konnten diese Beobachtung von Vianna et al. bestätigen und kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Flynn et al., Hashemi et al. und Gustafsson et al. weisen dabei besonders auf die signifikant schlechtere Wiederholbarkeit der Erhebung des maximalen Keratometriewertes (Kmax) hin, abhängig vom Keratokonusstadium (184, 186, 188).

Dabei berichten Flynn et al. über Abweichungen des Kmax von 3,71 dpt bis 3,86 dpt bei einem Keratokonusgrad (TKC) >2 nach Krumeich und von 0,9 bis 1,01 dpt bei Patienten mit einem TKC <2. Mit ihrem Studiendesign untersuchten sie sowohl die Wiederholbarkeit als auch die Reproduzierbarkeit innerhalb von 2 Untersuchungen mit demselben Untersucher und innerhalb von 2 Untersuchungen mit unterschiedlichen Untersuchern. Die Reproduzierbarkeit zwischen zwei Untersuchungsmessungen bei unterschiedlichen Untersuchern fiel dabei für alle erhobenen Variablen schlechter aus als die Wiederholbarkeit der Messung durch den selben Untersucher (186).

Die hohen Schwankungen bei der Messung des Kmax in fortgeschrittenen Keratokonusstadien sind vor allem in Hinblick auf die Feststellung einer Krankheitsprogression von höchster Bedeutung. Gemeinhin wird eine Zunahme des Kmax von 1 dpt innerhalb eines Jahres als sicheres Progressionszeichen gewertet.

Neben der schlechteren Wiederholbarkeit der Messungen für den Kmax stellen die Autoren de Luis et al. noch einmal die erhöhte Variabilität der Messung für die astigmatischen Daten in den Vordergrund und kommen bei ihrer Studie auf eine Variabilität der Messung für die Achse des Astigmatismus von bis zu 32,6 Grad, was allerdings bei nicht angegebener Astigmatismusstärke wenig aussagt (185).

6.2.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Ausgangswerte für die topographisch erhobene Astigmatismusstärke (U0) betragen für die Gruppe mit zentraler Abrasio im Median 3,4 dpt und für die Gruppe mit Grid-Abrasio im Median 4,6 dpt (siehe Tabelle 38 in Anhang 4). Nach Vianna et al. beträgt die Variabilität für die Messungen der Astigmatismusstärke hier also 1,5 dpt (183). Berücksichtigt man zudem nach Handa et al. eine tageszeitliche Variation

der kornealen Brechkraft zwischen 0,21 dpt und 0,83 dpt (166), so sind Schwankungen für die Astigmatismusstärke von ungefähr 2 dpt noch mit der Variabilität der Messung und der kornealen Brechkraft zu erklären.

In der Gruppe mit zentraler Abrasio hat die Stärke der Vektordifferenz zwischen U0 und U1 in der Mehrzahl der Fälle (60 von 74, siehe Abbildung 18) einen Betrag von ≤ 2 dpt.

Für die Gruppe mit Grid-Abrasio war hier der Betrag der Stärke der Vektordifferenz ebenfalls in der Mehrheit der Fälle (15 von 17 (Abbildung 20)) ≤ 2 dpt.

Betrachtet man im direkten Vergleich den präoperativen Verlauf, so fällt die Verteilung der Stärke der Vektordifferenz ohne operative Intervention sehr ähnlich aus. Die Gruppe mit zentraler Abrasio zeigte hier ebenfalls in 60 von 74 Fällen einen Betrag der Stärke der Vektordifferenz von ≤ 2 dpt (Abbildung 12).

Wenngleich ein Median der Vektordifferenz von +0,7 (Tabelle 10) auf eine mäßige Zunahme präoperativ und ein Median von -0,4 (Tabelle 18) auf eine leichte Abnahme der Astigmatismusstärke postoperativ schließen lässt, so deuten diese Ergebnisse dennoch darauf hin, dass die Variation der Astigmatismusstärke vor und nach Crosslinking annähernd die gleiche ist und damit nach der Behandlung im klinischen Sinn konstant ist.

In jedem Fall bestätigen die Ergebnisse aus dem Vergleich U0–U1 unsere Hypothese, dass die Stärke des Astigmatismus postoperativ mehrheitlich nicht zunimmt.

Auch die Ergebnisse der Vektoranalyse im Dreijahresverlauf (U0–U3) beider Gruppen unterstützen diese Erkenntnisse. Hier lag in 31 der insgesamt 42 Fälle der Betrag der Stärke der Vektordifferenz bei ≤ 2 dpt (Abbildung 26 und Abbildung 28). Der Median der Stärke der Vektordifferenz in der Gruppe mit zentraler Abrasio lag bei -0,5 dpt (Tabelle 27). Auch wenn in der Gruppe mit Grid-Abrasio der Median der Vektordifferenz bei +0,2 dpt lag deutet dies auf keine relevante Zunahme der Astigmatismusstärke postoperativ hin (Tabelle 29).

Der Fünfjahresverlauf bestätigt für die Gruppe mit zentraler Abrasio mit einem Median von -0,5 dpt für die Stärke der Vektordifferenz weiterhin keine Zunahme nach Crosslinking (Tabelle 34). Die These, dass die Variation der Astigmatismusstärke vor und nach Crosslinking annähernd die gleiche ist, wird hier nur noch eingeschränkt

bekräftigt. Es zeigte sich nur noch für 13 der 22 Fälle ein Betrag der Stärke der Vektordifferenz von ≤ 2 dpt. Für 9 Fälle war der Betrag der Vektordifferenz also > 2 dpt.

Extremer fiel die Auswertung der 4 Fälle mit Grid-Abrasio aus. Es zeigte sich hier eine breite Streuung der Stärke der Vektordifferenz zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten U0 und U5 (siehe Abbildung 32). Nur in einem Fall ist der Betrag noch ≤ 2 dpt. Der Median der Vektordifferenz von $+1,6$ dpt deutet hier sogar auf eine Zunahme der Astigmatismusstärke nach Crosslinking hin.

Insgesamt spielt im Fünfjahresverlauf in beiden Gruppen die abnehmende Fallzahl und damit fragliche repräsentative Relevanz eine Rolle. Bei der Gruppe mit Grid-Abrasio kommt hinzu, dass der Ausgangswert für den Median des Kmax mit $62,7$ dpt deutlich über 58 dpt lag (siehe Tabelle 32) und damit nach Koller et al. ein hohes Risiko für ein Therapieversagen besteht (121). Eventuell spielt hier ebenfalls eine unzureichende Vernetzung aufgrund der Epithelreste eine Rolle, weshalb diese Methode auch frühzeitig verlassen wurde.

Im Hinblick auf die Achse zeigten sich sowohl präoperativ als auch über den gesamten postoperativen Untersuchungszeitraum hohe Werte für die Achse des Medians der Vektordifferenz. Große Standardabweichungen deuteten außerdem normalerweise auf eine breite Streuung der Werte hin. Diese hohen Werte können aber hier daraus resultieren, dass kleine Änderungen der Stärke mit großer Änderung des Winkels einhergehen. Geht die Stärke gegen 0, ist der Winkel beliebig bzw. nicht definiert.

Für die Gruppe mit zentraler Abrasio lag der Median der Achse der Vektordifferenz präoperativ bei $85,5$ Grad und über den postoperativen Zeitraum zwischen 85 und 101 Grad. Für die Gruppe mit Grid-Abrasio lag die Achse des Medians der Vektordifferenz präoperativ bei 105 Grad und über den fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum zwischen 53 und 93 Grad.

Im Wesentlichen unterstützen auch die Ergebnisse für die Achse des Astigmatismus die Theorie, dass dessen Variation vor und nach Crosslinking annähernd die gleiche ist.

In welcher Beziehung der maximale Keratometriewert (Kmax) und die Astigmatismusstärke stehen, konnte anhand unserer Studie letztlich nicht sicher geklärt werden.

Präoperativ verschlechterte sich der Kmax wesentlich mehr als die Stärke des Astigmatismus. In der Gruppe mit zentraler Abrasio lag die Differenz des Medians des Kmax zwischen U_{prä} und U₀ bei +1,5 dpt und in der Gruppe mit Grid-Abrasio sogar bei +5,5 dpt (siehe Tabelle 8). Die Zunahme der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus betrug hingegen lediglich im Median +0,7 dpt für die Gruppe mit zentraler Abrasio und +0,3 dpt für die Gruppe mit Grid-Abrasio (Tabelle 10 und Tabelle 12).

Postoperativ zeigte die Auswertung für den Kmax in der Gruppe mit zentraler Abrasio über den gesamten Zeitraum eine Abnahme im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert U₀. Für die Gruppe mit Grid-Abrasio war dies außer im Fünfjahresverlauf ebenfalls der Fall.

Zwar deutet sich in der Gruppe mit zentraler Abrasio präoperativ an, dass eine hohe Änderung des Kmax nicht unbedingt mit einer hohen Änderung der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus einhergeht, allerdings bestätigt die Korrelationsauswertung für den gleichen Untersuchungszeitraum für die Gruppe mit Grid-Abrasio dies nicht unbedingt. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Gruppe mit zentraler Abrasio betrug dabei 0,206 (siehe Tabelle 14 und Abbildung 16) und 0,487 für die Gruppe mit Grid-Abrasio (siehe Tabelle 15 und Abbildung 17). In beiden Fällen war die Korrelation mit einem p-Wert von 0,078 bzw. 0,048 nicht signifikant von null verschieden, was aber auch am zu geringen Stichprobenumfang liegt.

Der postoperative Verlauf nach einem Jahr zeigte dann für die Gruppe mit zentraler Abrasio einen positiven signifikant von null verschiedenen Zusammenhang zwischen der Änderung der beiden Variablen (Spearman-Korrelationskoeffizient: 0,406 (Tabelle 22)). Bei der Gruppe mit Grid-Abrasio betrug der Koeffizient dieses Mal 0,351 mit einem p-Wert von 0,157 (Tabelle 23).

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten in der Gruppe mit zentraler Abrasio prä- und postoperativ könnte sein, dass die Beträge für die Differenz des Kmax präoperativ wesentlich größer waren als postoperativ. Dies

verdeutlicht auch die Größe der Boxplots in Abbildung 23. Der Interquartilsabstand für den Betrag der Differenz des Kmax präoperativ beträgt 2,3 dpt und postoperativ 1,3 dpt und fällt damit postoperativ um den Faktor 1,8 geringer aus.

Der Interquartilsabstand für den Betrag der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus weist für beide Untersuchungszeiträume den identischen Wert von 1,2 dpt auf und bekräftigt damit noch einmal die gleiche Variation vor und nach Crosslinking.

Der höhere postoperative Korrelationskoeffizient zwischen der Änderung des Kmax und der Änderung der Stärke des Astigmatismus könnte daher darauf beruhen, dass sich postoperativ die Mehrzahl der Fälle nur zwischen 0 und 2 dpt auf beiden Achsen des Streudiagramms in Abbildung 22 verteilen, während präoperativ eine breitere Streuung vorliegt. Hier befinden sich die meisten Fälle zwischen 3 dpt auf der X-Achse (Betrag der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus) und 5 dpt auf der Y-Achse (Betrag der Differenz des Kmax), siehe Abbildung 16.

Im Wesentlichen bestätigt unsere Auswertung für den maximalen Keratometriewert aber wie zahlreiche weitere Studien, dass das Crosslinking eine Abnahme des Kmax bewirkt sowohl im kurzfristigen (139, 189, 190) als auch im Langzeitverlauf (20, 21, 23, 138).

Unter Berücksichtigung der Literaturrecherche zum Thema Präzision, Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit topographischer Daten durch Messungen mittels der Pentacam® stellt sich jedoch die Eignung des Kmax als wichtigstes Progressionskriterium vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in Frage.

Bei einer nach Flynn et al. berichteten Variabilität des Kmax von 3,71 dpt bis 3,86 dpt zwischen zwei Messungen bei einem Keratokonusgrad (TKC) >2 nach Krumeich (186) erscheint ein Progressionskriterium von 1 dpt innerhalb eines Jahres (119) nicht sinnvoll.

Gleiches gilt für den Astigmatismus als Progressionskriterium. Ab einem Ausgangswert von 3 dpt ist bereits die Messvariabilität von 1,5 dpt innerhalb von zwei Untersuchungen (183) größer als das vorgesehene Kriterium zur Krankheitsprogression von 1 dpt innerhalb eines Jahres. Möglicherweise sollten in beiden Fällen die Schwellen von 1 dpt als Progressionskriterium erhöht werden.

6.3 Weitere Ergebnisse

Im präoperativen Verlauf deuten im Wesentlichen alle mittels der Pentacam® topographisch erhobenen Werte in Tabelle 8 in beiden Gruppen auf eine Progression hin. Dabei war die Verschlechterung des mittleren und maximalen Keratometriewertes (Km und Kmax) und des minimalen sagittalen Radius (RSagMin) auch in beiden Gruppen signifikant, siehe Tabelle 9.

Bis auf den fünfjährigen Verlauf der Gruppe mit Grid-Abrasio zeigten die genannten Variablen über den gesamten postoperativen Untersuchungszeitraum dann stabile bis verbesserte Werte. Damit reihen sich unsere Erkenntnisse in eine Vielzahl vorliegender Ergebnisse von zahlreichen weiteren Studien ein und bekräftigen, dass das Crosslinking sowohl im kurzfristigen (139, 189, 190) als auch im Langzeitverlauf (20, 21, 23, 138) eine Stabilisierung der Hornhaut bewirkt.

Der 5-Jahresverlauf in der Gruppe mit Grid-Abrasio stellt nicht nur bei der Vektoranalyse des Astigmatismus eine Ausnahme dar, sondern auch bei der Auswertung der anderen Werte der Pentacam®. Es ist bei der niedrigen Fallzahl von 4 jedoch fraglich inwiefern diese Ergebnisse repräsentativ und von klinischer Relevanz sind.

Bei zwar konstanten Keratokonusstadien von 3,5 verschlechterten sich im Vergleich U0 und U5 alle topographisch erhobenen Werte, siehe Tabelle 32. Auch diese Ergebnisse könnten für die von Koller et al. aufgestellte These sprechen, dass ein präoperativer Kmax >58 dpt als hoher Risikofaktor für ein Therapieversagen gilt (121) und dafür, dass nach Ferdi et al. Patienten mit einem Kmax-Wert von >55 dpt auch ein signifikant höheres Risiko für eine weitere Progression der Erkrankung haben (191).

Die Ergebnisse zur dünnsten Stelle der Hornhaut (Pachy_min) zeigen im präoperativen Verlauf in beiden Gruppen eine Abnahme des Medians von 5 µm (zentrale Abrasio) bzw. von 12 µm (Grid-Abrasio), siehe Tabelle 8.

Die Auswertung über den gesamten postoperativen Verlauf zeigte zwar mehrheitlich weiterhin eine Abnahme der dünnsten Stelle der Hornhaut im Vergleich zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt U0, allerdings dürfte diese mit einem Maximum von 18,5 µm im 5-Jahresverlauf für die Gruppe mit zentraler Abrasio (siehe Tabelle 32) im klinischen Alltag eher nicht relevant sein. Der gemeinsame Bundesausschuss gibt eine wiederholte Abnahme von mindestens 30 µm der

dünnsten Stelle der Hornhaut als Kriterium für eine Progression des Keratokonus an (119). Dies war zu keinem Zeitpunkt der Fall.

Die Endothelzellzahl veränderte sich in unserer Studie in beiden Gruppen weder im präoperativen noch im postoperativen Verlauf signifikant.

Da der Wassergehalt des Hornhautstromas und die davon abhängige Transparenz unter der Kontrolle der Pumpfunktion des Endothels liegt, ist es wichtig, dass das Endothel während der Behandlung nicht geschädigt wird (48). Da die Endothelzellzahldichte in unserer Studie über den gesamten Untersuchungszeitraum keine signifikante Abnahme zeigte, lässt sich daraus schließen, dass das Endothel während der Behandlung mit UVA-Licht keinen Schaden erlitten hat.

Bei der Auswertung des Visus kommt erschwerend hinzu, dass in der Literatur unterschiedliche Arten der Visus-Erhebung praktiziert und publiziert wurden (UDVA: uncorrected distance visual acuity, CDVA: corrected distance visual acuity und BCVA: bestcorrected visual acuity) und nicht alle Ergebnisse in LogMAR umgerechnet wurden (192).

Es gilt außerdem zu beachten, dass die Patienten gebeten wurden, vor den Untersuchungsterminen eine Kontaktlinsenkarrenz von 4 Tagen einzuhalten, um die Erstellung der Hornhauttopographie mit Hilfe der Pentacam® nicht zu verfälschen. Die Erhebung der BCVA erfolgte demnach ebenfalls ohne Kontaktlinsen. Der am Untersuchungstag erhobene Visus bildet also nicht unbedingt die Sehschärfe des Patienten in dessen Alltag ab und schneidet unter Umständen sehr viel schlechter ab, als er eigentlich sein könnte.

Unsere Auswertung der präoperativen BCVA in LogMAR ergab keine signifikante Änderung über den präoperativen Untersuchungszeitraum für beide Gruppen (Tabelle 9). Ein Jahr nach Crosslinking zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung des Visus für die jeweiligen Gruppen (Tabelle 17). Während Vesely et al. diese Ergebnisse bestätigen und mit ihrer Untersuchung ebenfalls keine signifikante Änderung der BCVA ein Jahr nach Crosslinking zeigten (193), stellten Kobashi et al. mit ihrem systematischen Review 2017, in dem 289 Augen analysiert wurden, eine signifikante Verbesserung der BCVA 1 Jahr nach der Behandlung fest. Die Autoren stellen die klinische Relevanz allerdings in Frage, da es sich bei der Visusverbesserung um weniger als eine Linie auf der Sehtafel handelte (192).

Auch im Langzeitverlauf deuten unsere Ergebnisse auf keine relevanten Veränderungen des Visus nach Crosslinking hin, wohingegen Raiskup-Wolf et al. von signifikanter Verbesserung der BCVA bei 57% der untersuchten Patienten 2 Jahre nach CLX-Behandlung und bei 58% der Patienten 3 Jahre nach der Behandlung berichten (20).

7 Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse zur Vektoranalyse des Astigmatismus bestätigen unsere Hypothese, dass die Stärke des Astigmatismus postoperativ mehrheitlich nicht zunimmt. Im Wesentlichen deutet sich außerdem an, dass die Variation der Astigmatismusstärke vor und nach Crosslinking annähernd die gleiche ist und damit in diesem Sinne nach der Behandlung konstant ist.

In welcher Beziehung der maximale Keratometriewert (Kmax) und die Astigmatismusstärke stehen, konnte anhand unserer Studie letztlich nicht sicher geklärt werden. Zwar deutet sich in der Gruppe mit zentraler Abrasio präoperativ an, dass eine hohe Änderung des Kmax nicht unbedingt mit einer hohen Änderung der Stärke der Vektordifferenz des Astigmatismus einhergeht, allerdings sind hier sicherlich weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl ratsam.

Unter Berücksichtigung der Literaturrecherche zum Thema Präzision, Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit topographischer Daten durch Messungen mittels der Pentacam® stellt sich vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Eignung des Kmax als wichtigstes Progressionskriterium und auch der Astigmatismus in Frage. Bei beiden Werten kann zwischen zwei Untersuchungen bereits eine Messvariabilität auftreten, deren Spanne größer als das vorgegebene Progressionskriterium von einer Dioptrie ist.

Die Auswertungen weiterer topographischer Daten ergaben für die Gruppe mit zentraler Abrasio für den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum verbesserte oder stabile Werte. Für die Gruppe mit Grid-Abrasio war dies lediglich in der Kohorte mit 5-jähriger Nachbeobachtungszeit mit einer sehr geringen Fallzahl nicht mehr gegeben und könnte für eine von Koller et al. aufgestellte These sprechen, dass ein präoperativer Kmax >58 dpt als hoher Risikofaktor für ein Therapieversagen gilt (121).

Die dünnste Stelle der Hornhaut zeigte zwar zum Teil signifikante Abnahmen, jedoch nicht in einem Ausmaß von klinischer Relevanz. Es zeigten sich keine relevanten Veränderungen des Visus oder der Endothelzellzahl über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum.

Im Wesentlichen bekräftigen unserer Ergebnisse damit, dass das Crosslinking eine sichere und effektive Behandlungsmethode zur Stabilisation der Hornhaut ist.

7.1 Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit gehört die Betrachtung des Astigmatismus als zweidimensionalen Vektor und die entsprechende Auswertung mittels Vektoranalyse. In der Mehrheit der Fälle wird in den Untersuchungen zum Keratokonus und zum Crosslinking nur die Stärke des Astigmatismus in Dioptrien beachtet. Nach aktuellem Kenntnisstand stellt unsere Auswertung in diesem Zusammenhang die erstmalige Analyse der Vektordifferenz des Astigmatismus nach Crosslinking dar.

Bis auf wenige Einzelfälle wurde die Behandlung bei allen Patienten von derselben Operateurin durchgeführt. Diese führt außerdem die Keratokonusprechstunde an der Augenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz und ist damit maßgeblich an der prä- und postoperativen Untersuchung der Patienten beteiligt.

Mit 91 Patienten ist unsere Fallzahl in der Hauptkohorte hoch. Gerade die anfänglichen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Crosslinkings bei Keratokonus hatten nur geringe Fallzahlen von 10 bis 20 (13, 16).

Der Vergleich der beiden OP-Methoden mit zentraler Epithelentfernung und partieller Grid-Abrasio erwies sich retrospektiv als problematisch. Zum einen war die Gruppe mit Grid-Abrasio in allen Kohorten immer wesentlich geringer, was die Vergleichbarkeit deutlich einschränkte, zum anderen waren die Ausgangswerte der Gruppe mit Grid-Abrasio in Bezug auf das Keratokonusstadium und den Kmax größer als diejenigen der Gruppe mit zentraler Abrasio. Die Gruppe mit Grid-Abrasio hatte demnach fortgeschrittenere Stadien des Keratokonus. Besser wäre eine Untersuchung von Patienten mit nahezu identischer Konstitution, gleicher Fallzahl N und vergleichbaren Keratokonusstadien gewesen. Da die Ergebnisse allerdings darauf hindeuten, dass diese Methode zu einer schlechteren Wirksamkeit der Behandlung führt, war es aus klinischer Sicht im Sinne der Patientensicherheit sinnvoll diese Methode frühzeitig zu verlassen.

Obwohl die neue ABCD-Klassifikation nach Belin berechtigterweise zunehmend mehr Einfluss im klinischen Alltag nimmt und zu einer einheitlichen Keratokonusdiagnostik beitragen soll, haben wir uns in dieser Studie dagegen entschieden, diese in die Datenerhebung mitaufzunehmen. Die 4 Kategorien A bis D haben jeweils nochmal Unterklassifikationen von I – IV. Dies führt zu 4^4 , also 256, theoretisch möglichen Stadien. Eine sinnvolle statistische Auswertung erschien uns

hier nicht möglich, sodass wir das nach Amsler automatisierte Klassifikationssystem der Pentacam®-Software favorisiert haben.

Allgemeine Limitationen ergeben sich außerdem aus dem Design der retrospektiven Beobachtungsfallstudie: Kausalität kann in retrospektiven Studien zwar nahegelegt, jedoch nicht endgültig bewiesen werden (194).

7.2 Ausblick

„New hope“, so betitelte Gregor Wollensak 2006 seine follow-up Studie zum Crosslinking bei progressivem Keratokonus, nachdem er 2003 bereits eine erste prospektive, nicht-randomisierte, klinische Studie zur Effektivität der Behandlung veröffentlicht hatte (13, 16).

Wie sehr die minimal invasive Therapieoption vor allem für die Patienten tatsächlich eine „(neue) Hoffnung“ darstellt, kristallisiert sich allmählich seit den letzten 10 Jahren heraus. Das zeigen auch aktuelle Recherchen bei PubMed®, wo mit dem Suchterm „keratoconus“ für ein relativ seltenes Krankheitsbild doch stolze 7413 Ergebnisse angezeigt werden alleine zwischen 2003 und 2024 (135).

Das Crosslinking stellt als minimal invasive Behandlung eine ambulante Therapieoption für den Patienten dar mit relativ kurzer OP-Dauer und geringer Komplikationsrate (120). Dass die kollagene Quervernetzung vielen Patienten eine Hornhauttransplantation erspart, vermuteten Lang et al. mit ihrer Untersuchung, bei der sie 2014 bereits einen Rückgang der Transplantationsraten zwischen 12 – 14 % bei Keratokonuspatienten verzeichnet hatten (195).

Die „Gutenberg Health Studie“ zeigte außerdem, dass in Zukunft noch mehr Patienten von der Erforschung des Krankheitsbildes und der (Weiter-)Entwicklung des Crosslinking profitieren können, da die Prävalenz des Keratokonus in überwiegend kaukasischer Bevölkerung etwa zehnmal höher als bisher angenommen ist (10).

Auch wir hoffen mit den Ergebnissen unserer Untersuchung dazu beizutragen, dass neue Erkenntnisse zum Astigmatismus bei Keratokonus zu einem besseren Verständnis der Erkrankung führen. Unsere Erkenntnis, dass die Stärke des Astigmatismus postoperativ mehrheitlich nicht zunimmt, bekräftigt noch einmal die Tatsache, dass das Crosslinking eine effektive Methode zur Stabilisation der Hornhaut ist. Für die Gruppe mit zentraler Abrasio legen unsere Ergebnisse

außerdem nahe, dass sich präoperativ die Stärke des Astigmatismus nicht in gleichem Maße verschlechtert wie der Kmax. Patienten mit rasch fortschreitendem Krankheitsstadium müssten also möglicherweise nicht befürchten, dass eine Hohe Zunahme des maximalen Keratometriewertes unbedingt mit einer ebenfalls hohen Zunahme des Astigmatismus einhergeht. Schließlich ist der Astigmatismus zum größten Teil für den häufigen Wechsel der Brillenstärke bei gleichzeitig unzufriedenstellendem Korrekturergebnis verantwortlich und somit für den hohen Leidendruck des Patienten (15).

Mehr denn je bekräftigen unsere Auswertungen allerdings auch die Dringlichkeit einheitlicher Nomenklatur, Definitionen und Klassifikationssysteme. Angefangen bei dem Begriff des „Astigmatismus“ über die Einteilung der Krankheitsstadien bis hin zu den verschiedenen Arten der Visuserhebung ergeben sich hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen enorme Einschränkungen.

Der rasante Wissensfortschritt und die zunehmende Menge an technischen Möglichkeiten fordern außerdem die regelmäßige Re-evaluation bestehender Diagnose- und Therapieprozesse. In unserem konkreten Fall bezieht sich dies beispielweise auf die Eignung des Kmax als Progressionskriterium in fortgeschritteneren Krankheitsstadien. Unsere Recherchen ergaben eine sehr hohe, relevante Variabilität für die Messung des Kmax in diesen Fällen. Eine kritische Hinterfragung wäre demnach bei dem Parameter, der in vielen Studien auch zur Quantifizierung eines Therapieerfolgs herangezogen wird, von hoher Relevanz.

8 Literaturverzeichnis

1. Wardrop J. Essays on the morbid anatomy of the human eye: George Ramsay & Company; 1808.
2. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clinical and Experimental Optometry*. 2013;96(2):140-5.
3. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66.
4. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GIW. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(06):493-502.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
6. Sawaguchi S, Yue BYJT, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal Enzyme Abnormalities in Keratoconus. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(10):1507-10.
7. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):403-9.
8. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):760-5.
9. Atalay E, Özalp O, Yıldırım N. Advances in the diagnosis and treatment of keratoconus. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211012796.
10. Marx-Gross S, Fieß A, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, Schmidtman I, et al. Much higher prevalence of keratoconus than announced results of the Gutenberg Health Study (GHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023:1-7.
11. Stoiber J. Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008;225(08):R121-R41.
12. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293-322.
13. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
14. Medicine NLo. National Library of Medicine: PubMed 2023 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=keratoconus&filter=years.2003-2023>].
15. Kohlhaas M. Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UVA-Licht beim Keratokonus. *Der Ophthalmologe*. 2008;105(8):785-96.
16. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2006;17(4).
17. Koller T, Seiler T. Therapeutische Quervernetzung der Hornhaut mittels UVA und Riboflavin. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007;224(09):700-6.
18. Nicula C, Pop R, Rednik A, Nicula D. 10-Year Results of Standard Cross-Linking in Patients with Progressive Keratoconus in Romania. *J Ophthalmol*. 2019;2019:8285649.
19. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1154-63.
20. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(5):796-801.
21. Raiskup F, Herber R, Lenk J, Ramm L, Wittig D, Pillunat LE, et al. Corneal Crosslinking With Riboflavin and UVA Light in Progressive Keratoconus: Fifteen-Year Results. *Am J Ophthalmol*. 2023;250:95-102.

22. Salman A, Ali A, Rafea S, Omran R, Kubaisi B, Ghabra M, et al. Long-term visual, anterior and posterior corneal changes after crosslinking for progressive keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(1):50-8.
23. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(1):41-6.
24. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2014;40(6):1013-20.
25. Nicula CA, Nicula D, Rednik AM, Bulboacă AE. Comparative Results of "Epi-Off" Conventional versus "Epi-Off" Accelerated Cross-Linking Procedure at 5-year Follow-Up. *J Ophthalmol.* 2020;2020:4745101.
26. Wen D, Li Q, Song B, Tu R, Wang Q, O'Brart DPS, et al. Comparison of Standard Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):3920-31.
27. Iqbal M, Elmassry A, Saad H, AM Gad A, Ibrahim O, Hamed N, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmologica.* 2020;98(3):e352-e62.
28. Aydin E, Aslan MG. The efficiency and safety of oxygen-supplemented accelerated transepithelial corneal cross-linking. *International Ophthalmology.* 2021;41(9):2993-3005.
29. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):540-6.
30. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sanchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom.* 2021;14(2):189-98.
31. Li W, Wang B. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):262.
32. Arboleda A, Kowalczyk L, Savoldelli M, Klein C, Ladraa S, Naud M-C, et al. Evaluating In Vivo Delivery of Riboflavin With Coulomb-Controlled Iontophoresis for Corneal Collagen Cross-Linking: A Pilot Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014;55(4):2731-8.
33. Wen D, Song B, Li Q, Tu R, Huang Y, Wang Q, et al. Comparison of Epithelium-Off Versus Transepithelial Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2018;37(8):1018-24.
34. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology.* 2017;124(6):804-12.
35. Lombardo M, Serrao S, Lombardo G, Schiano-Lomoriello D. Two-year outcomes of a randomized controlled trial of transepithelial corneal crosslinking with iontophoresis for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(7):992-1000.
36. Cantemir A, Alexa AI, Galan BG, Anton N, Ciuntu RE, Danielescu C, et al. Iontophoretic collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus - 3 years follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(7):e649-e55.
37. Rechichi M, Daya S, Scorgia V, Meduri A, Scorgia G. Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1171-8.

38. Galvis V, Tello A, Carreño NI, Ortiz AI, Barrera R, Rodriguez CJ, et al. Corneal Cross-Linking (with a Partial Deepithelization) in Keratoconus with Five Years of Follow-Up. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016;8:17-21.
39. Zaheryani SMS, Movahedan H, Salouti R, Mohaghegh S, Javadpour S, Shirvani M, et al. Corneal Collagen Cross-Linking Using Epithelium Disruptor Instrument in Progressive Keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(3):256-62.
40. Raiskup F, Veliká V, Veselá M, Spörl E. Hornhautvernetzung beim Keratokonus: „Epi-off“ oder „Epi-on“? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(12):1392-6.
41. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2010;26(12):942-8.
42. Samaras K, O'Brart D P, Douth J, Hayes S, Marshall J, Meek KM. Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. *J Refract Surg.* 2009;25(9):771-5.
43. Kirsch J. Auge - Sehorgan. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Mayerhofer A, Mense S, et al., editors. *Duale Reihe: Anatomie 3., aktualisierte Auflage ed.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2014. p. 1072-49.
44. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenbuch Histologie. 5., vollst. überarb. Auflage ed.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 661-33 p.
45. Eysel U. Sehsystem und Augenbewegungen. In: Kurtz A, Pape H-C, Silbernagl S, editors. *Physiologie. 7. Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 803-770.
46. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Chapter Two - Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. In: Hejtmancik JF, Nickerson JM, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science. 134: Academic Press; 2015. p. 7-23.*
47. Grehn F. *Augenheilkunde. 32. Auflage ed.* Berlin, Heidelberg: Springer 2019.
48. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology. In: Mannis M, Holland E, editors. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 4. Auflage ed.* Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Verlag; 2011. p. 23 -1
49. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-White Corneal Diameter: Normal Values in Healthy Humans Obtained With the Orbscan II Topography System. *Cornea: The Journal of Cornea and External Disease.* 2005;24(3):259-61.
50. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2011;37(3):588-98.
51. Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol.* 1968;13(2):57-96.
52. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Brechende Medien des Auges: Linse (Lens cristallina) und Hornhaut (Cornea). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 6. Auflage ed:* Georg Thieme Verlag KG; 2022.
53. Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, Eming SA. Wound-Healing Studies in Cornea and Skin: Parallels, Differences and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(6):1257.
54. Wiley L, SundarRaj N, Sun TT, Thoft RA. Regional heterogeneity in human corneal and limbal epithelia: an immunohistochemical evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1991;32(3):594-602.
55. Xuan M, Wang S, Liu X, He Y, Li Y, Zhang Y. Proteins of the corneal stroma: importance in visual function. *Cell and Tissue Research.* 2016;364(1):9-16.
56. Joachim S, Schmid H. Die Immunologie des Auges. *Allergo Journal.* 2014;23(5):14-5.
57. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 3rd ed:* Elsevier; 2011.

58. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-70.
59. Kok YO, Ling Tan GF, Loon SC. Review: Keratoconus in Asia. *Cornea*. 2012;31(5):581-93.
60. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018;38(4):447-55.
61. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 4):625-8.
62. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):382-3.
63. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30(4):223-32.
64. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):121-9.
65. Atilano SR, Lee DH, Fukuhara PS, Chwa M, Nesburn AB, Udar N, et al. Corneal Oxidative Damage in Keratoconus Cells due to Decreased Oxidant Elimination from Modified Expression Levels of SOD Enzymes, PRDX6, SCARA3, CPSF3, and FOXM1. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14(1):62-70.
66. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III*. 1993;316(4):425-30.
67. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996;62(4):325-7.
68. Stachs O, Bochert A, Gerber T, Koczan D, Thiessen HJ, Guthoff RF. Die Struktur der Extrazellulärmatrix bei Keratokonus. *Der Ophthalmologe*. 2004;101(4):384-9.
69. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:684-733.
70. Pesudovs K. Orbscan mapping in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1795-8.
71. Grehn F. Hornhaut. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 141-88.
72. Kaufmann C. Hydrops corneae - Verlauf und Management. In: Thiel MA, Bernauer W, Zürcher Schüpfer M, Schmid MK, editors. *Fallbeispiele Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 31-2.
73. Levene JR. Sir George Biddell Airy, FRS (1801-1892) and the discovery and correction of astigmatism. *Notes and Records of the Royal Society of London*. 1966;21(2):180-99.
74. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Current Ophthalmology*. 2018;30(1):3-22.
75. Lang GK, Esser J. *Augenheilkunde*. 6., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart 2019.

76. Woltsche N, Werkl P, Posch-Pertl L, Ardjomand N, Frings A. Astigmatismus. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(3):293-304.
77. Reiner J. *Grundlagen Der Ophthalmologischen Optik: Books on Demand*; 2002.
78. Barraquer-Somers E, Chan CC, Green WR. Corneal Epithelial Iron Deposition. *Ophthalmology*. 1983;90(6):729-34.
79. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2000;26(2):222-8.
80. Sickenberger W, Kaden R. Hornhauttopographie nach dem Placidoprinzip – ein Überblick (Corneal topography via the Placido principle – a survey). *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde*. 2015;36:527-37.
81. Herrmann C, Ludwig U, Duncker G. Korneale Topographie. *Der Ophthalmologe*. 2008;105(2):193-206.
82. Belin MW. *Interpretations-Leitfaden Pentacam® / Pentacam HR®*. 2016.
83. Bühren J. Hornhauttopografie und Keratokonusdiagnostik mittels Scheimpflug-Fotografie. *Der Ophthalmologe*. 2014;111(10):920-6.
84. Alnawaiseh M, Eter N. Korneale Densitometrie. *Der Ophthalmologe*. 2018;115(9):737-43.
85. Amsler M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica*. 1946;111(2-3):96-101.
86. Sorbara L, Fonn D, Woods C, Sivak A, Boshart B. *Correction of Keratoconus with Gp Contact Lenses: Centre for Contact Lens Research School of Optometry University of Waterloo. Waterloo, Canada: Canada Bausch and Lomb*. 2010.
87. Grünauer-Kloeveborn C, Kloeveborn-Fischer U, Kloeveborn-Norgall K, Duncker GIW. Quantitative Evaluierung topographischer Parameter zur Differenzierung von Keratokonus und pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222(11):874-82.
88. Krumeich J, Daniel J, Knulle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:456–63.
89. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
90. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, et al. Stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Der Ophthalmologe*. 2021;118(10):1069-88.
91. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(6):701-7.
92. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2831-4.
93. Klühspies U, Grunder A, Goebels S, Schirra F, Seitz B. Keratokonuslinse. *Der Ophthalmologe*. 2013;110(9):830-8.
94. Sengor T, Kurna SA, Aki S, Ozkurt Y. High Dk piggyback contact lens system for contact lens-intolerant keratoconus patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:331-5.
95. Schornack MM, Patel SV. Scleral Lenses in the Management of Keratoconus. *Eye & Contact Lens*. 2010;36(1):39-44.
96. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007;33(7).
97. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003;110:1396-402.
98. Vail A, Gore SM, Bradley BA. Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Collaborating Surgeons. Br J Ophthalmol*. 1997;81:631-6.
99. Seitz B, Szentmáry N, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Naumann GOH. The Penetrating Keratoplasty (PKP): A Century of Success. In: Hjortdal J,

- editor. Corneal Transplantation. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 67-92.
100. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc.* 1997;29:983-.
 101. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Szentmàry N, Cayless A, Langenbacher A. Endothelial alterations in 712 keratoconus patients. *Acta Ophthalmologica.* 2018;96(2):e134-e9.
 102. Krishnakumar GS, Sampath S, Muthusamy S, John MA. Importance of crosslinking strategies in designing smart biomaterials for bone tissue engineering: A systematic review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;96:941-54.
 103. Spörl E, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biophysikalische Grundlagen der Kollagenvernetzung. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008;225(02):131-7.
 104. Spoerl E, Huhle M, Kaspar M. Erhöhung der Festigkeit der Hornhaut durch Vernetzung. *Ophthalmologe.* 1997;94:902-6.
 105. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998;66:97-103.
 106. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refr Surg.* 2006;32:279-83.
 107. Spörl E, Huhle M, Seiler T. The swelling behaviour of the cornea after artificial cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:S507-.
 108. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004;23:503-7.
 109. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29:35-40.
 110. Schilde T, Kohlhaas M, Spoerl E, Pillunat L. Enzymatischer Nachweis der Tiefenabhängigkeit der Vernetzungswirkung von Riboflavin/UVA an der Hornhaut. *Der Ophthalmologe.* 2008;105:165-9.
 111. Theuring A, Spoerl E, Pillunat LE, Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressivem Keratokonus. *Der Ophthalmologe.* 2015;112(2):140-7.
 112. Kirgiz A, Eliacik M, Yildirim Y. Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus. *Eye Vis (Lond).* 2019;6:16.
 113. Lesniak SP, Hersh PS. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):1971-9.
 114. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon MJ. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(6):1000-5.
 115. Kalbitzer HR. Proteineanalytische Untersuchungsmethoden Proteine – Analytische Untersuchungsmethoden, Synthese und Isolierung. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G, editors. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. p. 109-29.
 116. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI, et al. Transepithelial Iontophoresis Corneal Collagen Cross-linking for Progressive Keratoconus: Initial Clinical Outcomes. *Journal of Refractive Surgery.* 2014;30(11):746-53.
 117. Gratieri T, Santer V, Kalia YN. Basic principles and current status of transcorneal and transscleral iontophoresis. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2017;14(9):1091-102.

118. Vinciguerra R, Legrottaglie EF, Tredici C, Mazzotta C, Rosetta P, Vinciguerra P. Transepithelial Iontophoresis-Assisted Cross Linking for Progressive Keratoconus: Up to 7 Years of Follow Up. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):678.
119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus 2018 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5137/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonius_TrG.pdf].
120. Kohlhaas M. [Complications and postoperative therapeutic strategies in cross-linking]. *Ophthalmologe*. 2017;114(8):693-6.
121. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009;35(8):1358-62.
122. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S824-8.
123. Ferrari G, Iuliano L, Viganò M, Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013;39(4):638-41.
124. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of Corneal Collagen Cross-Linking. *Journal of Ophthalmology*. 2011;2011:869015.
125. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of Biomechanical Changes Induced by Rapid and Standard Corneal Cross-linking, Using Riboflavin and Ultraviolet Radiation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(12):9048-52.
126. Grode HP. Qualitätsmanagement, Statistik und Messtechnik. In: Kiehl P, Breutmann N, Goethe W, Grode HP, Liess E, Machert D, et al., editors. *Klein Einführung in die DIN-Normen*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag; 2001. p. 315-37.
127. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2011;31(4):330-8.
128. Hilgers RD, Heussen N, Stanzel S. Korrelationskoeffizient nach Spearman. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1390-.
129. Lindner K. III. Die genaue Bestimmung des Astigmatismus durch die Schattenprobe. *Zeitschrift für Augenheilkunde*. 1921;45(6):357-80.
130. Jackson E. Trial Set of Small Lenses, and a Modified Trial-Frame. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1887;4:595-8.
131. Lachenmayr B. *Auge - Brille - Refraktion: Schober-Kurs: verstehen - lernen - anwenden ; 24 Tabellen*: Thieme; 2006.
132. Mütze K, Nehrling B, Reuter J. *Brillenglasbestimmung*. Zürich: Verlag für Augenheilkunde und Optik; 1966.
133. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1):7.
134. Medicine NLo. National Library of Medicine: PubMed 2024 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=fuchs+dystrophy&filter=years.2023-2023&sort=jour>].
135. Medicine NLo. National Library of Medicine: PubMed 2024 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=keratoconus&filter=years.2003-2024&timeline=expanded&sort=jour>].

136. Rossi S, Orrico A, Santamaria C, Romano V, De Rosa L, Simonelli F, et al. Standard versus trans-epithelial collagen cross-linking in keratoconus patients suitable for standard collagen cross-linking. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:503-9.
137. Al Fayez MF, Alfayez S, Alfayez Y. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Cornea.* 2015;34 Suppl 10:S53-6.
138. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812-21.
139. Sarma P, Kaur H, Hafezi F, Bhattacharyya J, Kirubakaran R, Prajapat M, et al. Short- and long-term safety and efficacy of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwan J Ophthalmol.* 2023;13(2):191-202.
140. Greenstein SA, Hersh PS. Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia: Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(5):13.
141. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea.* 2008;27(10):1109-13.
142. Olivares Jiménez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci.* 1997;74(3):147-51.
143. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-72.
144. Krause K, Taege A. Tageszeitliche Schwankungen der menschlichen Refraktion. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde - KLIN MONATSBL AUGENHEILK.* 1988;192:53-7.
145. Mohammadi S-F, Tahvildari M, Zare Mehrjardi H. *Physiology of Astigmatism* 2012. p. 13-24.
146. Hartmann CK, J. H.; Langenbacher, A.; Mierdel, P.; Mrochen, M.; Naumann, G. O. H.; Rieck, P. W.; Seitz, B.; Spörl, E.; Wollensak, J.; Zeitz, J. 2.4 Biomechanik der Hornhaut. 2000 2014/01/02. In: *Refraktive Chirurgie der Hornhaut [Internet].* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
147. Manchester PT, Jr. Hydration of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1970;68:425-61.
148. Read SA, Collins MJ. Diurnal Variation of Corneal Shape and Thickness. *Optometry and Vision Science.* 2009;86(3).
149. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Diurnal Variations of Corneal Topography and Thickness. *Optometry and Vision Science.* 1982;59(12).
150. Article R, Solis-Herrera A, Solís-Arias P. The Cornea and the Oxygen of the Atmosphere. 2023;02:7-17.
151. Freeman R. Oxygen consumption by the component layers of the cornea. *The Journal of physiology.* 1972;225:15-32.
152. Reim M, Lichte H. Beziehungen zwischen Energiestoffwechsel und Hornhauttrübung. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 1965;168:365-77.
153. du Toit R, Vega JA, Fonn D, Simpson T. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea.* 2003;22(3):205-9.
154. Reim M, Meyer D. Über Veränderungen von Metabolitgehalten im Corneaepithel in Anaerobiose. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 1967;174(2):103-9.

155. Cronje S, Harris WF. Short-Term Keratometric Variation in the Human Eye. *Optometry and Vision Science*. 1997;74(6).
156. Read SA, Collins MJ, Carney LG. The diurnal variation of corneal topography and aberrations. *Cornea*. 2005;24(6):678-87.
157. Kampik A. 2 Akute Refraktionsänderungen. 2008 2014/02/24. In: *Augenärztliche Differenzialdiagnose* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2., überarbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-4679>.
158. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(12):1068-72.
159. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea*. 2001;20(5):480-3.
160. Legeais JM, Mayer F, Saragoussi JJ, Abenhaim A, Renard G. [The optical power of the corneal epithelium. In vivo evaluation]. *J Fr Ophtalmol*. 1997;20(3):207-12.
161. Simon G, Legeais JM, Parel JM. [Optical power of the corneal epithelium]. *J Fr Ophtalmol*. 1993;16(1):41-7.
162. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel JM. Optics of the corneal epithelium. *Refract Corneal Surg*. 1993;9(1):42-50.
163. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(3):258-60.
164. Goldich Y, Barkana Y, Pras E, Fish A, Mandel Y, Hirsh A, et al. Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(8):1507-11.
165. Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea*. 2007;26(2):144-6.
166. Handa T, Mukuno K, Niida T, Uozato H, Tanaka S, Shimizu K. Diurnal variation of human corneal curvature in young adults. *J Refract Surg*. 2002;18(1):58-62.
167. Taradaj K, Ginda T, Ciechanowicz P, Maciejewicz P, Suchońska B, Szymusik I, et al. Changes in the parameters of the anterior segment of the eye in pregnant women - literature review. *Ginekol Pol*. 2018;89(3):169-73.
168. Aydin E, Demir HD, Demirturk F, Caliskan AC, Aytan H, Erkorkmaz U. Corneal topographic changes in premenopausal and postmenopausal women. *BMC Ophthalmol*. 2007;7:9.
169. Wang C, Li AL, Pang Y, Lei YQ, Yu L. Changes in intraocular pressure and central corneal thickness during pregnancy: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(10):1573-9.
170. Ford JG, Davis RM, Reed JW, Weaver RG, Craven TE, Tyler ME. Bilateral monocular diplopia associated with lid position during near work. *Cornea*. 1997;16(5):525-30.
171. Shaw AJ, Collins MJ, Davis BA, Carney LG. Corneal refractive changes due to short-term eyelid pressure in downward gaze. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(9):1546-53.
172. Collins MJ, Klovekorn-Norgall K, Buehren T, Voetz SC, Lingelbach B. Regression of lid-induced corneal topography changes after reading. *Optom Vis Sci*. 2005;82(9):843-9.
173. Holck DE, Dutton JJ, Wehrly SR. Changes in astigmatism after ptosis surgery measured by corneal topography. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1998;14(3):151-8.

174. Mehlan J, Jonca B, Dulz S, Green S, Spitzer MS, Schüttauf F. [Comparative analysis of refractive and topographic changes after eyelid surgery]. *Ophthalmologe*. 2022;119(Suppl 1):3-10.
175. Cosar CB, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Chalazion as a cause of decreased vision after LASIK. *Cornea*. 2001;20(8):890-2.
176. Nisted M, Hofstetter HW. Effect of chalazion on astigmatism. *Am J Optom Physiol Opt*. 1974;51(8):579-82.
177. Namba H, Sugano A, Murakami T, Utsunomiya H, Nishitsuka K, Ishizawa K, et al. Age-Related Changes in Astigmatism and Potential Causes. *Cornea*. 2020;39.
178. Hayashi K, Uno K, Manabe S-i, Yoshimura K. Age-Related Changes in Total Corneal Astigmatism in Eyes With High Myopia. *Cornea*. 2023.
179. (IQWiG) IfQuWiG. Abschlussbericht N15-05 Version 1.1 Hornhautvernetzung bei Keratokonus 2016 [Available from: https://www.iqwig.de/download/n15-05_abschlussbericht_1-1_hornhautvernetzung-bei-keratokonus.pdf].
180. Wang Q, Savini G, Hoffer KJ, Xu Z, Feng Y, Wen D, et al. A comprehensive assessment of the precision and agreement of anterior corneal power measurements obtained using 8 different devices. *PLoS One*. 2012;7(9):e45607.
181. Hidalgo IR, Rozema JJ, Dhubhghaill SN, Zakaria N, Koppen C, Tassignon MJ. Repeatability and inter-device agreement for three different methods of keratometry: Placido, Scheimpflug, and color LED corneal topography. *J Refract Surg*. 2015;31(3):176-81.
182. Hamer CA, Buckhurst H, Purslow C, Shum GL, Habib NE, Buckhurst PJ. Comparison of reliability and repeatability of corneal curvature assessment with six keratometers. *Clin Exp Optom*. 2016;99(6):583-9.
183. Vianna LMM, Muñoz B, Hwang FS, Gupta A, Jun AS. Variability in Oculus Pentacam Tomographer Measurements in Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2015;34(3).
184. Hashemi K, Guber I, Bergin C, Majo F. Reduced Precision of the Pentacam HR in Eyes with Mild to Moderate Keratoconus. *Ophthalmology*. 2015;122(1):211-2.
185. de Luis Eguileor B, Escudero Argaluz J, Pijoán Zubizarreta JI, Santamaria Carro A, Etxebarria Ecenarro J. Evaluation of the Reliability and Repeatability of Scheimpflug System Measurement in Keratoconus. *Cornea*. 2018;37(2).
186. Flynn TH, Sharma DP, Bunce C, Wilkins MR. Differential precision of corneal Pentacam HR measurements in early and advanced keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(9):1183-7.
187. Kreps EO, Jimenez-Garcia M, Issarti I, Claerhout I, Koppen C, Rozema JJ. Repeatability of the Pentacam HR in Various Grades of Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;219:154-62.
188. Gustafsson I, Bergström A, Myers AC, Ivarsen A, Hjortdal J. Association between keratoconus disease severity and repeatability in measurements of parameters for the assessment of progressive disease. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228992.
189. Hashemi H, Fotouhi A, Mirafteb M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(3):533-40.
190. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens*. 2014;40(6):345-52.
191. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. *Ophthalmology*. 2019;126(7):935-45.
192. Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8145651.

193. Veselý P, Veselý L, Combová V, Žukovič M. SPECIFIC CORNEAL PARAMETERS AND VISUAL ACUITY CHANGES AFTER CORNEAL CROSSLINKING TREATMENT FOR PROGRESSIVE KERATOCONUS. *Cesk Slov Oftalmol.* 2021;77(4):184-9.
194. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesthesia & Analgesia.* 2015;121(4):1043-51.
195. Lang SJ, Bischoff M, Böhringer D, Seitz B, Reinhard T. Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques. *PLoS One.* 2014;9(11):e112696.

9 Anhang

9.1 Anhang 1 Untersuchungsbogen Keratokonus-Sprechstunde

Untersuchungsbogen



Patientencode: Datum: _____ Untersucher: _____

Patienteninformation und Einwilligung erfolgt

Anamnese

Erstdiagnose KK _____ (Jahr) _____ (Lebensjahr) Symmetrie R L (<=>)
 Progression topographisch / anamnestisch: _____
 Nebendiagnosen _____

RA

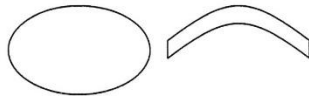
Visus

CL-Intol. _____ / Nichts/ Brille/ wCL/ hCL
 sc _____ sL _____
 ccs (Brille/wCL/hCL) _____
 hCL Karenz _____ Tragezeit/d _____
 BCVA _____ (/ / °)
 Keratokonus Grad _____
 Obj. Refraktion _____

LA

CL-Intol. _____ / Nichts/ Brille/ wCL/ hCL
 sc _____ sL _____
 ccs (Brille/wCL/hCL) _____
 hCL Karenz _____ ,Tragezeit/d _____
 BCVA _____ (/ / °)
 Keratokonus Grad _____
 Obj. Refraktion _____

Spaltlampe

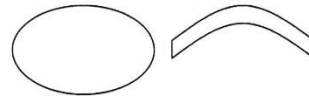


Tensio _____ mmHg (letzte Massnahme)

VAA _____

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

Besonderheiten _____



Tensio _____ mmHg (letzte Massnahme)

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

Situation + Progression

Datum																			
RA	Ks	TMS	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
		Penta	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LA	Ks	TMS	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
		Penta	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
R/L	Pachy	RA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
		LA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	Endoth.	RA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
		LA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	IVA	RA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
		LA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	CL-Karenz		_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Procedere

- Fragebögen
 Tränenabnahme
 Blutabnahme

 Oberärztin/-arzt

 Assistenzärztin/- arzt

9.2 Anhang 2 Topographie Corneale Vorderfläche

OCULUS - PENTACAM

Topometrisch/KK-Staging

1.201134

Axiale / Sagittale Krümmung (Vorderfläche)

Axiale / Sagittale Krümmung (Rückfläche)

Cornea Vorderfläche

Rf:	7.88 mm	K1:	42.8 dpt
Rs:	7.30 mm	K2:	46.2 dpt
Rm:	7.59 mm	Km:	44.5 dpt
Ach.:	123.9°	Asst.:	3.4 dpt
Q:	0.48 (8mm)	Rmint:	6.86 mm

Cornea Rückfläche

Rf:	6.25 mm	K1:	-6.4 dpt
Rs:	5.58 mm	K2:	-7.2 dpt
Rm:	5.91 mm	Km:	-6.8 dpt
Ach.:	112.2°	Asst.:	0.8 dpt
Q:	-0.90 (8mm)	Rmint:	4.81 mm

True Net Power

Asst.:	3.3 dpt	K1:	41.3 dpt
Ach.:	122.2° (st.)	K2:	44.6 dpt
P.Max.:	46.9 dpt	Km:	43.0 dpt

Asphärität (Vorderf.) der Hauptmeridiane

(Q)	6mm	7mm	8mm	9mm	10mm
Nas	-0.21	-0.31	-0.41	-0.49	-0.53
Temp	-0.05	-0.18	-0.27	-0.35	-0.40
Inf	-0.79	-0.77	-0.79	-0.86	-0.98
Sup	-0.38	-0.38	-0.46	-0.58	-0.68
Mittelw.	-0.36	-0.41	-0.48	-0.57	-0.65

Belin ABCD Keratoconus Staging

A	0.8
B	2.6
C	2.9
D	

APC (3mm Zone): 7.34 mm
PRC (3mm Zone): 5.36 mm
Thinnest Pachy: 404 µm
DCVA:

Indizes (in 8mm-Zone)

ISV:	47	IHA:	45.9
IVA:	0.44	IHD:	0.060
KI:	1.10	RWf:	6.86
CKI:	1.01	TKC:	KK 1.2

Asphärität (Vorderf.) bei 8mm

Hor.:	-0.34
Vert.:	-0.63

Pupillenzentrum: + 415 µm x / -0.28 y (mm)
Pachy Apex: 414 µm x / 0.00 y (mm)
Dünnste Stelle: 404 µm x / -0.55 y (mm)
K Max (Vorderf.): 49.2 dpt x / +0.27 y (mm)

Spot-Positionen in 8mm-Zone (Polar-Koordinaten)

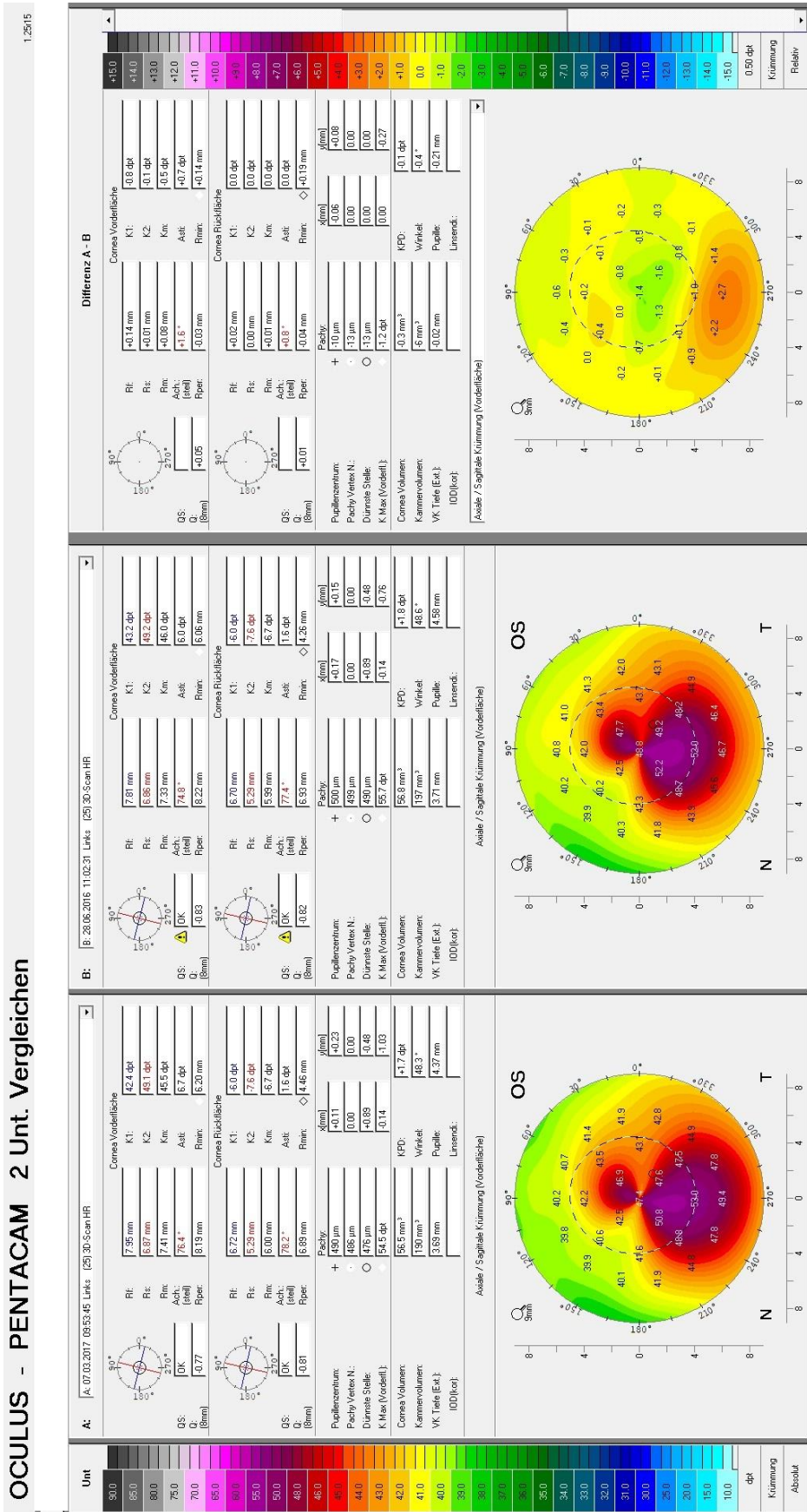
Pupillenzentrum:	+ 0.37mm (139.1°)
Dünnste Stelle:	0.68mm (216.9°)
K Max (Vorderf.):	1.73mm (279.1°)

Cornea Volumen: 50.1 mm³ KPD: +2.1 dpt
Kammervolumen: 229 mm³ Winkel: 39.9°
VK Tiefe (Ext.): 3.64 mm Pupille: 3.61 mm
IOD (Sum): +5.4 mmHg Linsendi.:

Pupillenzentrum: + 0.37mm (139.1°)
Dünnste Stelle: 0.68mm (216.9°)
K Max (Vorderf.): 1.73mm (279.1°)

9.3 Anhang 3 Zeitverlauf der Topographie

Topographie eines Patienten mit relevanter Progression trotz Abnahme des Kmax während zwei Untersuchungszeitpunkten



www.oculus.de

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

35582 Weizlar

Oculus Optikgeräte GmbH
Müncholzhäuser Str. 29

9.4 Anhang 4 Ausgangwert der Stärke des Astigmatismus bei U0

Tabelle 38 Stärke des präoperativen Astigmatismus [dpt] zum Zeitpunkt U0

	OP-Methode											
	zentrale Abrasio						Grid Abrasio					
	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	N	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.
Asti_U0	74	3,8	3,4	2,2	0,2	9,9	17	4	4,6	2	0,7	7,4

10 Danksagung

11 Tabellarischer Lebenslauf