

Aus der Universitäts-Augenklinik

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. B. Seitz

**Ist die Hypothyreose das „missing-link“ zwischen
Keratokonius und Down-Syndrom?**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Miriam Gudrun Wiedemann, geb. Werr

geb. am: 22.11.1987 in Bad Mergentheim

Tag der Promotion: 05.01.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Seitz

Prof. Dr. Eckart Meese

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| INHALTSVERZEICHNIS | I |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | IV |
| TABELLENVERZEICHNIS | VI |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VII |
| 1 ZUSAMMENFASSUNG | 1 |
| 2 EINLEITUNG | 7 |
| 2.1 Aufbau des Auges..... | 7 |
| 2.1.1 Aufbau der Kornea | 7 |
| 2.2 Keratokonus..... | 8 |
| 2.2.1 Epidemiologie des Keratokonus | 8 |
| 2.2.2 Pathophysiologie des Keratokonus | 10 |
| 2.2.3 Klinik des Keratokonus..... | 11 |
| 2.2.4 Komplikationen des Keratokonus | 11 |
| 2.2.5 Diagnostik des Keratokonus..... | 12 |
| 2.2.6 Therapie des Keratokonus | 15 |
| 2.3 Down-Syndrom (Trisomie 21)..... | 17 |
| 2.3.1 Epidemiologie der Trisomie 21 | 17 |
| 2.3.2 Zytogenetik der Trisomie 21 | 17 |
| 2.3.3 Klinik der Trisomie 21 | 18 |
| 2.3.3.1 Ophthalmologische Auffälligkeiten bei Trisomie 21 | 19 |
| 2.3.3.2 Schilddrüsendysfunktion bei Trisomie 21 | 20 |
| 2.3.4 Diagnostik der Trisomie 21..... | 22 |
| 2.3.5 Therapie der Trisomie 21 | 23 |
| 2.3.6 Prognose der Trisomie 21 | 23 |
| 2.4 Hypothyreose | 23 |
| 2.4.1 Epidemiologie der Hypothyreose..... | 24 |
| 2.4.2 Pathophysiologie der Hypothyreose | 24 |
| 2.4.3 Klinik der Hypothyreose | 24 |
| 2.4.4 Diagnostik der Hypothyreose | 25 |
| 2.4.5 Therapie der Hypothyreose | 26 |
| 2.5 Eigene Fragestellung | 26 |
| 3 PATIENTEN UND METHODIK | 27 |
| 3.1 Ethikantrag..... | 27 |

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2 | Patientenauswahl..... | 27 |
| 3.3 | Untersuchungsablauf und Datenerhebung..... | 28 |
| 3.4 | Fragebogen..... | 29 |
| 3.5 | Orthoptischer Status..... | 30 |
| 3.5.1 | Visusbestimmung..... | 30 |
| 3.5.2 | Prüfung des stereoskopischen Sehens..... | 31 |
| 3.5.3 | Beurteilung der Augenmotilität und –stellung..... | 31 |
| 3.6 | Ophthalmologische Untersuchung..... | 31 |
| 3.6.1 | Spaltlampe..... | 31 |
| 3.6.2 | Skiaskopie..... | 32 |
| 3.6.3 | Funduskopie..... | 32 |
| 3.7 | Messgeräte..... | 33 |
| 3.7.1 | Pentacam..... | 33 |
| 3.7.2 | TMS-5..... | 35 |
| 3.7.3 | Ocular Response Analyzer (ORA)..... | 37 |
| 3.7.4 | IOL-Master..... | 41 |
| 3.8 | Diagnosestellung..... | 42 |
| 3.9 | Labor..... | 42 |
| 3.10 | Statistische Auswertung..... | 43 |
| 4 | ERGEBNISSE..... | 45 |
| 4.1 | Epidemiologische Daten der Probanden..... | 45 |
| 4.2 | Auswertung des Fragebogens..... | 46 |
| 4.3 | Spaltlampenbefund hinsichtlich keratokonustypischer Veränderungen und Skiaskopie..... | 47 |
| 4.4 | Auswertung der Laborwerte..... | 48 |
| 4.5 | Auswertung der Keratokonusindizes..... | 49 |
| 4.5.1 | Tomographie (Pentacam)..... | 49 |
| 4.5.2 | Topographie (TMS-5)..... | 52 |
| 4.5.3 | Biomechanik (ORA)..... | 52 |
| 4.6 | Gibt es einen statistischen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Keratokonus?..... | 55 |
| 4.6.1 | Darstellung der Ergebnisse mithilfe Vierfeldertafeln und Anwendung des exakten Test nach Fisher..... | 55 |
| 4.6.2 | Korrelationsanalyse..... | 58 |
| 4.6.2.1 | Pentacam..... | 59 |
| 4.6.2.2 | TMS-5..... | 60 |
| 4.6.2.3 | ORA..... | 61 |

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.6.3 | t-Test bei nominalen Keratokonusindizes zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose | 62 |
| 4.6.4 | U-Test von Mann und Whitney bei ordinalen Keratokonusindizes zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose | 62 |
| 4.6.5 | t-Test für zwei unverbundene Stichproben zwischen Probanden mit und ohne Keratokonus | 63 |
| 4.7 | Fallzahlplanung | 63 |
| 5 | DISKUSSION | 65 |
| 5.1 | Einfluss der Schilddrüse auf die Kornea | 65 |
| 5.2 | Die Entstehung des Keratokonus | 67 |
| 5.3 | Down-Syndrom und assoziierte Erkrankungen | 69 |
| 5.4 | Spielt die Hypothyreose eine Rolle beim Keratokonus bei Down-Syndrom? | 70 |
| 5.5 | Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und Umsetzung | 71 |
| 5.6 | Kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen | 72 |
| 5.6.1 | Epidemiologische Daten | 72 |
| 5.6.2 | Auswertung des Fragebogens | 72 |
| 5.6.3 | Reihenfolge der Untersuchungen | 73 |
| 5.6.4 | Definition Keratokonus | 74 |
| 5.6.5 | Definition Hypothyreose | 75 |
| 5.6.6 | Ergebnisse | 76 |
| 5.6.7 | Fallzahlplanung | 77 |
| 5.7 | Ausblick | 78 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 80 |
| 7 | ANHANG | 90 |
| 7.1 | Anschreiben | 90 |
| 7.2 | Elterninformation | 91 |
| 7.3 | Einverständniserklärung | 92 |
| 7.4 | Fragebogen | 94 |
| 8 | DANKSAGUNG | 96 |
| 9 | LEBENS LAUF | 97 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Mäßiges Stadium des Keratokonus (Augenklinik, Universität des Saarlandes). 8 | |
| Abbildung 2: Sanduhrfigur in der Oculus-Darstellung der Pentacam beim zentralen Keratokonus..... | 13 |
| Abbildung 3: Oculus-Darstellung der Pentacam beim schweren Keratokonus..... | 14 |
| Abbildung 4: Doppelt-fortlaufende Kreuzstichnaht nach perforierende Excimerlaser Keratoplastik (Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes)..... | 16 |
| Abbildung 5: OCULUS-Pentacam (Sicht des Untersuchers)..... | 34 |
| Abbildung 6: OCULUS-Pentacam (Sicht des Patienten)..... | 34 |
| Abbildung 7: Topometrie-Ausdruck der Pentacam (zentraler Keratokonus)..... | 35 |
| Abbildung 8: TMS-5 der Fa. Tomey (Sicht des Patienten)..... | 36 |
| Abbildung 9: Keratoconus-Screening Ausdruck des TMS-5 | 37 |
| Abbildung 10: Ocular Response Analyzer (Sicht des Patienten und Untersuchers)..... | 38 |
| Abbildung 11: ORA-Ergebnis eines Patienten mit moderatem Keratokonus des linken Auges (Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes) | 39 |
| Abbildung 12: ORA-Ergebnis des linken Auges eines Probanden mit unauffälligem Befund (Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes) | 40 |
| Abbildung 13: IOL-Master (Sicht des Untersuchers)..... | 41 |
| Abbildung 14: Aufbau einer Vierfeldertafel | 43 |
| Abbildung 15: Altersverteilung der Probanden..... | 45 |
| Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification) | 50 |
| Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification) bei den Probanden mit Hypothyreose..... | 51 |
| Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification) bei den Probanden ohne Hypothyreose..... | 52 |
| Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities) | 53 |
| Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities) bei den Probanden mit Hypothyreose..... | 54 |
| Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities) bei den Probanden ohne Hypothyreose..... | 54 |
| Abbildung 22: Kontingenztafel: Einteilung der 33 Studienteilnehmer in die Gruppen Keratokonus positiv (KK+) und negativ (KK-) sowie Hypothyreose positiv (Hypo+) und negativ (Hypo-)..... | 55 |
| Abbildung 23: Kontingenztafel: Einteilung der 16 männlichen Probanden | 56 |
| Abbildung 24: Kontingenztafel: Einteilung der 17 weiblichen Probanden..... | 56 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 25: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung <20 Jahre alt waren | 57 |
| Abbildung 26: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden, die = oder > 20 Jahre waren | 57 |
| Abbildung 27: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden nach ihrem laborchemisch ermittelten Hormonstatus | 58 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung der Pentacam: ISV, IVA, KI, IHD, TKC. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n) | 59 |
| Tabelle 2: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung des TMS-5: KCI und KSI. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n)..... | 60 |
| Tabelle 3: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung des Ocular Response Analyzer: KMI und KMP. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n)..... | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---------------------------------------------------------------|
| Abb. | Abbildung |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | Circa |
| CBI | Corvis Biomechanical Index |
| DS | Down-Syndrom |
| DYRK1A | dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A |
| Fa. | Firma |
| FISH | Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung |
| ft3 | freies Trijodthyronin |
| ft4 | freies Tetrajodthyronin |
| HKC | Homburger Keratoconuscenter |
| IHD | Index of Height Decentration |
| iNOS | Isotyp der Stickstoffmonoxid-Synthase |
| ISV | Index of Surface Variance |
| I-S-Wert | Inferior-superiore Brechwertdifferenz |
| IVA | Index of Vertical Asymmetry |
| KCI | Klyce/Maeda Index |
| KI | Keratoconus Index |
| KK | Keratokonus |
| KMI | Keratoconus Match Index |
| KMP | Keratoconus Match Probabilities |
| KSI | Smolex/Klyce Index |
| NF- κB | nuclear factor kappa B |

| | |
|--------|------------------------------------------------|
| ORA | Ocular Response Analyzer |
| PMMA | Polymethylmethacrylat |
| Tab. | Tabelle |
| TALK | Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik |
| TBI | Tomographic and Biomechanical Index |
| TIMP-1 | tissue inhibitor of matrix metalloproteinase |
| TKC | Topographic Keratoconus Classification |
| TMS | Topographic Modeling System |
| TPO-AK | Thyreoperoxidase-Antikörper |
| TRH | Thyreoliberin, Thyrotropin Releasing Hormone |
| TSH | Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| u. a. | unter anderem |
| v. a. | vor allem |
| z. B. | zum Beispiel |

1 Zusammenfassung

Ist die Hypothyreose das „missing-link“ zwischen Keratokonus und Down-Syndrom?

Hintergrund und Ziele

In der Normalbevölkerung in Europa liegt die Inzidenz des Keratokonus bei 1:2.000. Ein Keratokonus zeigt sich bei Menschen mit Down-Syndrom mit einer Inzidenz von 5-15%. Etwa 1% aller Erwachsenen leidet unter der erworbenen Form der Hypothyreose. Circa 20% der Patienten mit Down-Syndrom entwickeln eine Hypothyreose. Es gibt Hinweise darauf, dass sowohl Schilddrüsenerkrankungen als auch das Down-Syndrom mit Keratokonus assoziiert sind. Das Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Keratokonus und Schilddrüsenerkrankungen bei Personen mit Down-Syndrom gibt. Leiden Patienten mit Down-Syndrom vermehrt an einem Keratokonus, wenn auch eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt?

Patienten und Methoden

Nach Aufklärung der Probanden und deren Eltern über den Zweck und Ablauf der Studie erfolgte zunächst die Anamneseerhebung mittels eines Fragebogens des Homburger Keratoconuscenters (HKC), der für die Studie individualisiert wurde. Danach erhoben die Orthoptisten in der Sehschule der Universitäts-Augenklinik einen kurzen orthoptischen Status (Prüfung der Refraktion, des bestkorrigierten Visus, des stereoskopischen Sehens sowie der Augenmotilität und –stellung). Die Beurteilung der Kornea erfolgte durch den Augenarzt an der Spaltlampe, mit Hilfe des skiaskopischen Reflexes, Tomographie (Pentacam), Topographie (TMS-5) und Biomechanik (ORA). Zur Beurteilung des Schilddrüsenstatus erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Schilddrüsenwerte TSH, fT3, fT4 sowie TPO-Antikörper im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Insgesamt wurden 36 Menschen mit Down-Syndrom untersucht, von denen schließlich 33 als Probanden in die Studie aufgenommen werden konnten.

Ergebnisse

Im Rahmen der Untersuchungen wurden 17 weibliche und 16 männliche Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 14,6 Jahre (weibliche Patienten 15,4 Jahre, männliche Probanden 13,8 Jahre).

48,5% litten anamnestisch unter Schilddrüsenproblemen und nahmen L-Thyroxin. 78,8% wiesen eine euthyreote Stoffwechsellage auf, von denen 50% mit einer L-Thyroxin-Substitutionstherapie versorgt waren. 18,2% waren hypothyreot. Eine latente Hypothyreose konnte bei fünf Probanden nachgewiesen werden und eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion wurde bei einem Probanden diagnostiziert.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe, die hypothyreot keratokonuserkrankt war, und der Gruppe, die euthyreot keratokonuserkrankt war. Es spielte keine Rolle, ob die Probanden eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erhielten oder nicht.

Es konnte weder bei den männlichen noch den weiblichen Probanden ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der schilddrüsengesunden und den hypothyreoten Keratokonuspatienten nachgewiesen werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Keratokonuspatienten ermittelt werden ($p=0,08$).

Alle acht Probanden, welche zum Untersuchungszeitraum älter als 20 Jahre waren, litten an einer Hypothyreose. Bei 75% konnte ebenfalls ein Keratokonus nachgewiesen werden. Bei den jüngeren Probanden waren zwölf an einer Hypothyreose erkrankt, wovon 41,7% ebenfalls einen Keratokonus aufwiesen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,7$).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Keratokonusindizes bei Probanden mit und ohne Hypothyreose. Des Weiteren fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Schilddrüsenwerten der Probanden mit und ohne Keratokonus für TSH, fT4 und TPO-Antikörper. Im Vergleich der Probanden mit und ohne Keratokonus für fT3 konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,01$).

Im Rahmen der Fallzahlplanung konnte anhand der generierten Daten eine notwendige Gruppengröße mit jeweils 1500 Probanden mit Down-Syndrom mit und ohne Hypothyreose errechnet werden. Nach Einteilung anhand des laborchemischen Hormonstatus ergab sich eine Gruppengröße von jeweils 906 Personen mit und ohne Hypothyreose. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der weiblichen Probanden ist eine jeweilige Gruppengröße von 40 Probandinnen mit und ohne Hypothyreose notwendig.

Schlussfolgerung

Es zeigte sich bisher kein signifikanter Unterschied im Auftreten des Keratokonus bei Down-Syndrom-Patienten mit oder ohne Hypothyreose in unserer Studie. Es gab sowohl Patienten mit Keratokonus und ohne Schilddrüsenerkrankung als auch vice versa. Bei 55% der Patienten mit Down-Syndrom lag auch ein Keratokonus vor. Um einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit bzw. ohne Keratokonus und mit bzw. ohne Schilddrüsenunterfunktion bei dieser Patientengruppe nachzuweisen, war die Fallzahl der in dieser Studie eingeschlossenen Probanden zu gering. Hierfür ist sicherlich eine längere Studiendauer notwendig. Anhand der Daten, die wir generieren konnten, kann jedoch möglicherweise die Fallzahl auf bestimmte Gruppen spezifiziert und verringert werden.

Is Hypothyroidism the missing link between Keratoconus and Down syndrome?

Background and Aims

The incidence of a keratoconus amounts to 1:2.000 in the general population in Europe. For people with Down syndrome, the incidence of a keratoconus corresponds to 5-15%. About 1% of adults suffer from acquired hypothyroidism. Approximately 20% of patients with Down syndrome develop a hypothyreosis. There is evidence that both thyroid diseases and Down syndrome are associated with keratoconus. It was the aim of our study to investigate the relationship between the occurrence of keratoconus and thyroid diseases in persons with Down syndrome. Are patients with Down syndrome more likely to show signs of a keratoconus if they are suffering from a thyroid disease?

Patients and Methods

After providing the patients and their parents with information concerning the study purpose and procedure, anamnesis data was obtained through a questionnaire from the Homburger Keratoconus Centre (HKC) that was personalised for the present study. Afterwards, the orthoptists at the university ophthalmic clinic collected a short orthoptic status (examination of the refraction, of the best-corrected visual acuity, of the stereoscopic vision as well as the eye motility and the eye position). The ophthalmologist assessed the cornea at the slit lamp, with the aid of the skiascopic reflex, tomography (Pentacam), topography (TMS-5) and biomechanics (ORA). In order to evaluate the thyroid gland status, a venous blood collection to determine the thyroid values TSH, fT3, fT4 and TPO antibodies was conducted at the central laboratory of the University Hospital in Saarland, Germany.

In total, 36 people with Down syndrome were examined, out of which 33 participants could be included in the study.

Results

In the framework of the present investigation, 17 female and 16 male participants were included in the study. The mean age of the participants was 14.6 years (female participants 15.4 years, male participants 13.8 years).

The medical history revealed that 48.5% suffered from thyroid diseases and took L-Thyroxine. 78.8% showed an euthyroid metabolic status, with 50% being under treatment

with a L-Thyroxine substitution therapy. 18.2% were hypothyroid. A latent hypothyreosis could be detected in five participants, while one participant was diagnosed with a manifest thyroid hypofunction.

There was no significant difference between the group of patients who suffered from hypothyroidism and keratoconus and the group suffering from keratoconus with euthyroid metabolic status. It did not play a role whether participants were under treatment with a L-Thyroxine substitution therapy or not.

Neither the male nor the female participants displayed a significant difference between the group with euthyroid metabolic status and the hypothyroid keratoconus patients. Moreover, no significant difference emerged between the male and the female keratoconus patients ($p=0.08$).

All eight participants who were older than 20 years during the period of investigation suffered from a hypothyreosis. Additionally, a keratoconus could be attested in 75% of the latter participants. As far as the younger participants are concerned, twelve patients suffered from a hypothyreosis, with 41.7% also showing signs of a keratoconus. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.7$).

No significant difference could be found between the keratoconus indices of participants suffering from hypothyreosis and participants who did not suffer from hypothyreosis. Furthermore, no significant difference emerged between the thyroid values of participants with and without keratoconus for TSH, fT4 and TPO antibodies. However, the comparison between participants with and without keratoconus for fT3 yielded a statistically significant difference ($p=0.01$).

Within the framework of sample size planning, the obtained data served as a basis for calculating a required sample size of 1500 participants for each group of patients with Down syndrome, who either suffered from hypothyreosis or not. A classification based on the laboratory-defined hormone status yielded a sample size of 906 participants with and without hypothyreosis for each group. In consideration of the results of the female participants, a sample size of 40 female participants with and without hypothyreosis is required.

Conclusions

As of yet, the present study did not yield a significant difference in the occurrence of the keratoconus in Down syndrome patients with or without hypothyreosis. There were patients with keratoconus who did not suffer from a thyroid disease and vice versa. A keratoconus

could be detected in 55% of patients with Down syndrome. The sample of included participants in this study was too low to detect a significant difference between participants with or without keratoconus and with or without hypothyroidism in this group of patients. For this purpose, a longitudinal study design would probably be necessary. Based on the obtained data, however, the sample size could potentially be reduced or specified to certain groups.

2 Einleitung

2.1 Aufbau des Auges

Das menschliche Auge ist ein kugelförmiges Sinnesorgan, welches in einem Polster aus Muskel-, Fett- und Bindegewebe in der knöchernen Orbita liegt. Sein mittlerer Durchmesser beträgt bei einem Erwachsenen 24 mm. Seine äußere Gewebshülle gliedert sich in die Tunica fibrosa, Tunica vasculosa und Tunica interna. Im Innenraum des Augapfels befindet sich das Corpus vitreum und die Linse. Das Auge wird in die vordere und hintere Augenkammer unterteilt.

Unregelmäßig gelagerte Kollagenfibrillen bilden in der Tunica fibrosa die Sklera, an welcher die äußeren Augenmuskeln ansetzen. Die Kollagenfibrillen der Kornea sind dagegen regelmäßig angeordnet, was deren Transparenz gewährleistet.

Die Tunica vasculosa (Uvea) bildet die Iris, den Ziliarkörper sowie die Choroidea. Die Iris reguliert über die Adaption der Pupille an äußere Lichtverhältnisse den Lichteinfall ins Auge. Der Ziliarkörper ist zum einen als Aufhängung der Linse für dessen Akkomodation zur optischen Einstellung als auch für die Sekretion des Kammerwassers verantwortlich. Über die gefäßreiche Choroidea werden angrenzende Strukturen ernährt.

Aus der Tunica interna bilden sich die Retina und das an ihr außen anliegende retinale Pigmentepithel.

2.1.1 Aufbau der Kornea

Die Kornea hat eine meniskusartige Form und geht am Limbus corneae in die Sklera über. Beim Erwachsenen beträgt der Radius ihrer Vorderfläche 7,8 mm, der horizontale Durchmesser durchschnittlich 11,7 mm und der vertikale Durchmesser 10,6 mm. Am Limbus ist die Hornhaut 0,67 mm dick und flacht zentral auf 0,52 mm ab. Durch die regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen, das Fehlen von Blutgefäßen und das Zusammenwirken der Hornhautoberfläche mit dem Tränenfilm erhält sie ihre Transparenz (Holbach et al., 1992).

Die Hornhaut setzt sich aus fünf Gewebeschichten zusammen. Ihre Oberfläche wird durch 5-6 Zellschichten dickeres, nicht verhornendes Plattenepithel gebildet. Dessen Basalzellen sitzen der Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) auf, mit welcher sie verankert sind. Diese Lamelle ist zellfrei und daher nicht regenerationsfähig. Darauf folgt das Hornhautstroma, das 9/10 der Hornhautdicke ausmacht und hauptsächlich aus Keratozyten und regelmäßig

angeordneten kollagenen Fibrillen besteht. In die Grundsubstanz sind Proteoglykane eingelagert. Die metabolische „Pumpe“ der Endothel- und Epithelzellen bedingt einen relativen dehydrierten Zustand, der neben der Avaskularität und Bradytrophie des Gewebes dessen Transparenz gewährleistet. Hieraus resultiert jedoch auch seine langsame Regeneration unter Narbenbildung. An das Hornhautstroma schließt sich die elastische Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) an. Diese Schicht ist regenerationsfähig und verdickt sich im Laufe des Lebens. An die Vorderkammer grenzt das einschichtige Hornhautendothel, das nicht regenerationsfähig ist, an (Holbach et al., 1992).

2.2 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine fraglich nicht entzündliche Degeneration der Hornhaut, bei welcher sich deren Mitte kegelförmig verformt und es zu einer parazentralen Verdünnung des Hornhautstromas kommt. Dies führt zu einem zunehmenden irregulären Astigmatismus, Narbenbildung der zentralen Kornea und einer damit verbundenen starken Abnahme der Sehschärfe.

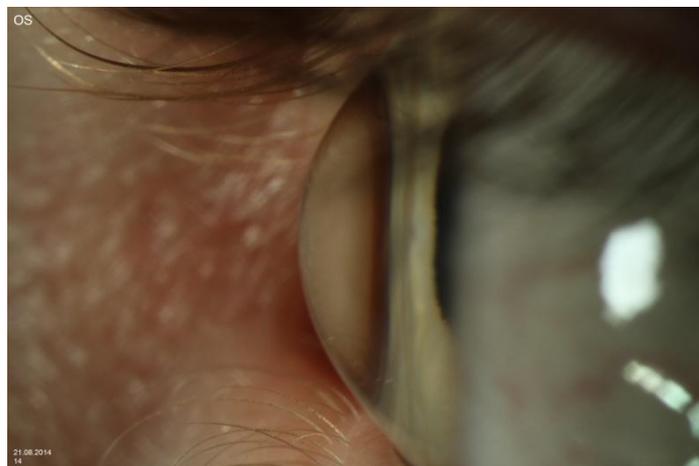


Abbildung 1: Mäßiges Stadium des Keratokonus (Augenklinik, Universität des Saarlandes)

2.2.1 Epidemiologie des Keratokonus

Die Inzidenz des Keratokonus ist stark von ethnischen und regionalen Unterschieden geprägt und wird im Mittel mit 1:2.000 angegeben. Damit gehört der Keratokonus zu den seltenen Augenerkrankungen (Bühren et al., 2011). Die Erkrankung manifestiert sich meist

bereits in der Jugend bzw. im frühen Erwachsenenalter zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr (Holbach et al., 1992). Dabei sind Männer mit 60% bevorzugt betroffen. 10% der Erkrankten weisen eine positive Familienanamnese auf (Bühren et al., 2011). Es fanden sich Hinweise auf Gen-Loci, die bei der Entstehung des Keratokonus eine Rolle spielen könnten. Neben einer familiären Häufung besteht zusätzlich eine Assoziation mit anderen Erkrankungen. Dazu zählen am häufigsten atopische Diathesen, die 50% der Betroffenen aufweisen. Daneben zeigen sich weitere Kombinationen mit dem Down-, Ulrich-Turner- und Ehlers-Danlos-Syndrom sowie degenerativen Erkrankungen, die vor allem die Pigmentschicht der Retina betreffen, wie z. B. der kongenitalen Leber-Amaurose (Bühren et al., 2011).

Beim Down-Syndrom zeigt sich der Keratokonus mit einer Inzidenz von 5-15% (Holbach et al., 1992). Haugen et al. fanden bei ihren Untersuchungen eine Inzidenz von 8-10% beim Down-Syndrom (Haugen et al., 2004). Cullen und Butler konnten bei 5,5% ihrer Probanden mit Down-Syndrom einen Keratokonus feststellen (Cullen et al., 1963). Shapiro et al. fanden bei 15% ihrer Patienten mit Down-Syndrom einen Keratokonus (Shapiro et al., 1985). Die Arbeitsgruppe um Hestness konnte bei 30% ihrer Probanden mit Trisomie 21 einen Keratokonus feststellen (Hestness et al., 1991). Alio et al. konnten sogar bei 71,3% ihrer Patienten mit Down-Syndrom Charakteristika eines Keratokonus nachweisen (Alio et al., 2018). Bei 144 spanischen Erwachsenen mit Down-Syndrom zeigte sich bei 4,17% ein Keratokonus und die Arbeitsgruppe um Real de Asua konnte zusätzlich nachweisen, dass er bei den Probanden über 50 Jahre häufiger vorkommt (Real de Asua et al., 2015). Fong et al. untersuchten ebenfalls Down-Syndrom-Patienten, die älter als 30 Jahre waren, und fanden bei 0,5% der Probanden in Hong Kong einen Keratokonus (Fong et al., 2013). Castañe et al. konnten bei Probanden mit Down-Syndrom, welche über 40 Jahre alt waren, bei 6,2% einen Keratokonus nachweisen (Castañe et al., 2004). Die Arbeitsgruppe um Karlica fand bei 1,3% von 153 Kindern mit Down-Syndrom einen Keratokonus (Karlica et al., 2011). Wong et al., Fimiani et al., Liza-Sharmani et al. und Kim et al. untersuchten ebenfalls Kinder mit Down-Syndrom, konnten jedoch bei keinem die Augenerkrankung nachweisen (Wong et al., 1997), (Fimiani et al., 2007), (Liza-Sharmani et al., 2006), (Kim et al., 2002).

Thanos et al. fanden ebenfalls eine erhöhte Prävalenz des Keratokonus (13,6%) bei Patienten mit einer Schilddrüsendysfunktion (Thanos et al., 2016). Die Arbeitsgruppe um Flaskó konnte keinen Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsenunterfunktion und einem Keratokonus bei Patienten ohne Down-Syndrom nachweisen (Flaskó et al., 2019).

2.2.2 Pathophysiologie des Keratokonus

Bis heute sind die Ursachen für die Entstehung eines Keratokonus nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich bestehen Abweichungen im molekularen Aufbau der Kollagene und einiger Enzyme, die zur Pathogenese beitragen. Hierbei soll ein Ungleichgewicht zwischen destruktiven Enzymen und deren Inhibitoren eine Rolle spielen (Bühren et al., 2011). Auch ein veränderter Stoffwechsel in den Zellen soll zur Entstehung beitragen. In der Hornhaut wurden Thyroxin-Rezeptoren nachgewiesen und es zeigen sich klinische Hinweise, dass Schilddrüsenerkrankungen die Biomechanik der Hornhaut beeinflussen (Gatzioufas et al., 2014). Thanos et al. wiesen zum Beispiel im Rahmen ihrer Untersuchungen erhöhte T4-Werte in der Tränenflüssigkeit bei Patienten mit Keratokonus nach. Sie stellten zusätzlich eine erhöhte Konzentration der T4-Rezeptoren an den Keratozyten fest (Thanos et al., 2016).

Wie bereits angedeutet können Erkrankungen verschiedenster Störungen mit einem Keratokonus vergesellschaftet sein, sodass es unwahrscheinlich erscheint, eine gemeinsame Ursache für die Entstehung dieser Augenerkrankung zu finden (Holbach et al., 1992).

Die morphologischen Veränderungen beim Keratokonus zeigen sich in allen Schichten der Hornhaut. Im Hornhautendothel befinden sich degenerativ veränderte, irregulär begrenzte Zellen mit Membranveränderungen. Goebels et al. wiesen bei zunehmendem Schweregrad des Keratokonus eine verminderte Zelldichte des Endothels und einen signifikant ansteigenden Variationskoeffizienten nach (Goebels et al., 2015), (Goebels et al., 2018). In der Nähe der teilweise verdickten und gespaltenen Basallamelle zeigen sich feine Fibrillen. In Spalten der Bowman-Lamelle sind häufig kollagenes Gewebe, Epithelanteile oder Keratozyten eingelagert (Holbach et al., 1992). Die Kollagenfaserbündel im vorderen Hornhautstroma erkrankter Augen zeigen einen wesentlich ungeordneteren Verlauf. Zudem fehlen Verankerungen in der Bowman-Lamelle (Bühren et al., 2011). Die Descemet-Membran ist ebenfalls teilweise verdünnt, wodurch es zu Rupturen kommen kann (Holbach et al., 1992). Die Arbeitsgruppe um Módis Jr. fand heraus, dass bei einem Keratokonus die Kornea vor allem zentral, aber auch im temporalen Quadranten und in der inferotemporalen Region am dünnsten ist (Módis et al., 2017).

Durch die zunehmende Ausdünnung der Hornhaut kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer fortschreitenden Kegelbildung, was zu einer Brechkraftzunahme führt. Dieser Myopisierungseffekt ist durch den kleiner werdenden Krümmungsradius und eine größere Achsenlänge bedingt.

2.2.3 Klinik des Keratokonus

Typischerweise fällt den Patienten bereits in der Jugend eine zunehmende Sehminderung auf, die sich in einer Myopie und einem Astigmatismus äußert (Kanski, 2008), (Holbach et al., 1992). Sie lässt sich nur zu Beginn mit Minusgläsern korrigieren. Der Keratokonus schreitet in der Regel langsam progredient fort, sodass im Verlauf trotz Brille kein optimaler Visus mehr erreicht werden kann. Zusätzlich berichten dann manche Patienten von störenden Schatten, die sie an Optotypen sehen (Bühren et al., 2011).

In der Regel sind beide Augen von einem Keratokonus betroffen, wobei dieser jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Die unterschiedliche Ausprägung des Keraokonus zwischen den Augenpaaren ist typisch für das Krankheitsbild. Eppig et al. stellten fest, dass diese Asymmetrie zwischen dem rechten und linken Auge mit zunehmender Schwere des Keratokonus stärker ausgeprägt ist (Eppig et al., 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass die Progression der Erkrankung intraindividuell unabhängig verläuft (Goebels et al., 2017). Bei etwa der Hälfte der Betroffenen entwickelt innerhalb von 16 Jahren auch das Partnerauge einen Keratokonus. Dabei ist das Risiko innerhalb der ersten sechs Jahre nach Krankheitsbeginn am höchsten (Kanski, 2008).

2.2.4 Komplikationen des Keratokonus

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kann es durch die zunehmende Ausdünnung und permanente Dehnung der Descemet-Membran sowie deren angrenzenden Endothelschicht zu deren Ruptur kommen. Hierdurch gelangt Kammerwasser in das Hornhautendothel und führt zur Quellung des Stromas. Dieses klinische Bild wird als akuter Keratokonus (Hydrops) bezeichnet (Holbach et al., 1992).

Das Hornhautstroma trübt ein und es folgt eine akute Visusverschlechterung, die mit Schmerzen, Tränenfluss und Fotophobie verbunden ist. Bei etwa 11% aller Keratokonusaugen kommt es zu einem Hydrops. Therapeutisch kommen zu Beginn des akuten Hydrops hypertone Kochsalzlösungen und ein Verband bzw. eine weiche therapeutische Kontaktlinse zum Einsatz. Eine Keratoplastik sollte erst nach dem Rückgang des Ödems erfolgen (Kanski, 2008). Durch das Einwandern von Endothelzellen mit Produktion einer neuen Basalmembran können die Einrisse wieder verschlossen werden. Als Folge entsteht eine Vernarbung des Hornhautzentrums. In manchen Fällen persistiert ein Hornhautödem, wenn es zu keinem ausreichenden Verschluss kommt. Eine Perforation der Hornhaut mit Verlust von Kammerwasser ist sehr selten (Holbach et al., 1992).

2.2.5 Diagnostik des Keratokonus

Bei einem fortgeschrittenen Keratokonus lässt sich bereits durch Inspektion des Auges beim Blick nach unten das Munson-Zeichen erkennen. Dabei wird das Unterlid durch die Vorwölbung winkelförmig abgehoben. Man kann die kegelförmige Verformung ebenfalls bei seitlicher Betrachtung des Auges oder mithilfe einer Plazido-Scheibe erkennen (Holbach et al., 1992).

Mit einem manuellen Ophthalmometer bzw. Keratometer lässt sich die Oberflächenkrümmung der Hornhaut bestimmen. Durch die unregelmäßige Krümmung erscheinen die Testmarken in sich verdreht und lassen sich nicht in Deckung bringen. Die Befunde der manuellen Keratometrie sind jedoch nicht spezifisch und können deshalb lediglich ein Hinweis auf einen Keratokonus sein.

Bei der Strichskioskopie beobachtet man die Form und den Verlauf des Lichtreflexes. Beim Keratokonus besitzt dieser eine unregelmäßige meist unten verbreiterte Form. Das Scherenphänomen beschreibt, dass der Lichtreflex sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewegt. Erst in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium lässt sich das Öltropfenphänomen bzw. Charleaux-Zeichen beobachten. Hierbei zeigt sich innerhalb der Pupille im Bereich der stärksten Steilheit ein Reflex, der einem Öltropfen ähnelt (Bühren et al., 2011). Goebels et al. verglichen in ihrer Arbeit die Skioskopie mit der Pentacam und dem Ocular Response Analyzer (ORA). Sie zeigten, dass die Skioskopie den Schweregrad des Keratokonus im Vergleich zur TKC (Topographic Keratoconus Classification) der Pentacam und dem KMP (Keratoconus Match Probabilities) der ORA unterschätzt. Bei der Unterscheidung zwischen gesund und an Keratokonus erkrankt wies sie jedoch eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Goebels et al., 2015).

An der Spaltlampe lassen sich einige für den Keratokonus typische Veränderungen beobachten. Bereits zu Beginn der Erkrankung kann man die kegelförmige Verformung und Ausdünnung der Hornhaut, die sich am häufigsten nasal unten befinden, erkennen. In Höhe der Descemet-Membran und des Stromas lässt sich die zentrale Trübung sowie vertikal verlaufende Keratokonuslinien (= Vogt'sche Linien) beobachten. Des Weiteren zeigt sich oft eine verstärkte Zeichnung der Nervenfasern. Etwa die Hälfte der Patienten weist einen Fleischer-Ring auf. Dabei handelt es sich um Hämosiderinablagerungen im Epithel an der Basis des Kegels. Rupturen der Descemet-Membran lassen sich ebenfalls beobachten. Zusätzlich besteht häufig eine Hyposensibilität der Kornea. Diesen akuten Keratokonus erkennt man an der Spaltlampe durch die Stromaquellung (Holbach et al., 1992), (Bühren et al., 2011).

Die computerassistierte Hornhauttopografie stellte lange Zeit den Goldstandard in der Diagnostik des Keratokonus dar. In frühen Stadien der Erkrankung zeigen sich lediglich subtile Anzeichen wie z.B. eine leichte vertikale Asymmetrie. Später zeigen sich spezifische Auffälligkeiten, die für die Erkrankung sprechen. Dazu gehört selten eine typische zentralisierte Sanduhrfigur, deren Achsen abgelenkt sein können. Sie kann sich auch mit schräg liegender Hauptachse oder sehr häufig als asymmetrische Ansteilung im unteren Anteil darstellen. Im weiteren Krankheitsverlauf wölbt sich die gesamte Hornhaut weiter vor (Bühren et al., 2011).

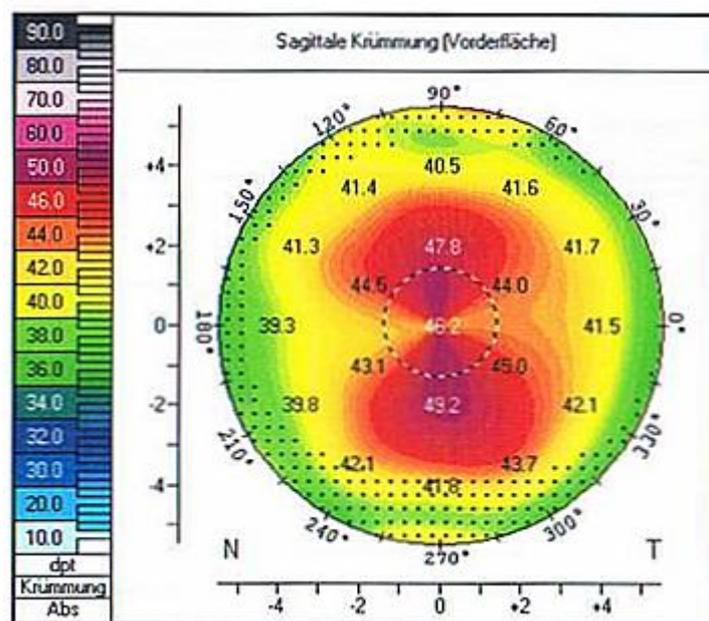


Abbildung 2: Sanduhrfigur in der Oculus-Darstellung der Pentacam beim zentralen Keratokonus

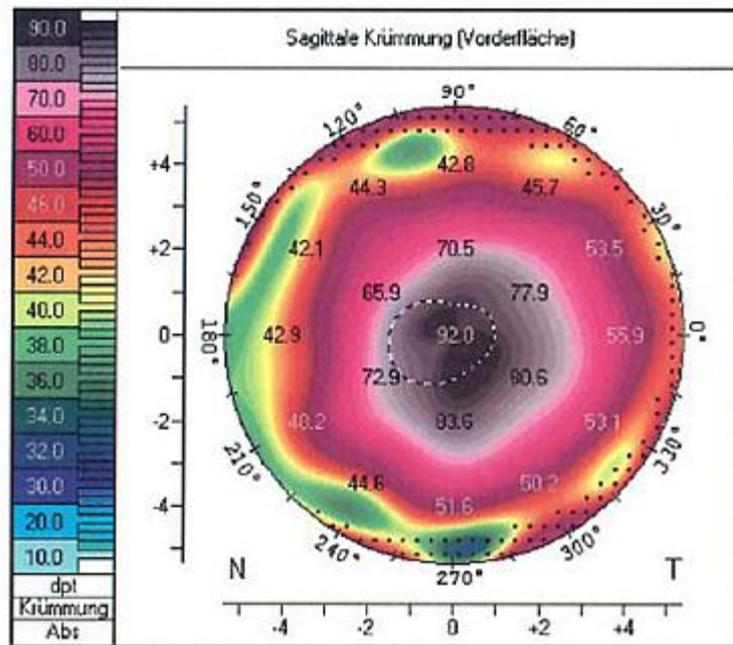


Abbildung 3: Oculus-Darstellung der Pentacam beim schweren Keratokonus

Um die objektive Auswertung der Befunde der kornealen Topografie unabhängig vom Betrachter zu gewährleisten, gibt es Kennzahlen, die die Wahrscheinlichkeit eines Keratokonus angeben. Dazu gehören die Inferior-superiore Brechwertdifferenz (I-S-Wert) und der KISA%-Index. Frühe Stadien der Erkrankung lassen sich so jedoch schwer diagnostizieren. Modernere Tomografiegeräte berücksichtigen deshalb bei ihrer Analyse nicht nur die Vorder- sondern auch die Rückfläche der Hornhaut. Hierzu zählen die Pachymetrieprofilanalyse, Zernike-Polynome und das vertikale Koma. Die Tomographie stellt heute den Goldstandard in der Diagnostik eines Keratokonus dar. Biomechanische Eigenschaften der Kornea wie z. B. deren Elastizität, die von deren Aufbau abhängig sind, werden mit dem Ocular Response Analyzer (ORA) oder CORVIS gemessen (Bühren et al., 2011). Dabei zeigen Augen mit Keratokonus weniger Widerstand bei der Deformation durch den Luftstoß als normale Augen mit ähnlichem intraokulären Druck (Roberts et al., 2017). Ambrósio Jr. et al. kombinierten in ihrer Arbeit die Parameter der Pentacam mit denen der CORVIS. Der Tomographic and Biomechanical Index (TBI) zeigte dabei eine höhere Genauigkeit bei der Feststellung einer Hornhautektasie als andere Techniken. Selbst bei Augen, welche eine normale Topographie aufwiesen, konnte eine subklinische Ektasie nachgewiesen werden (Ambrósio et al., 2017). Die Arbeitsgruppe um Vinciguerra entwickelte den Corvis Biomechanical Index (CBI), welcher aus verschiedenen Parametern der CORVIS berechnet wurde. Es erscheint hiermit möglich, schon durch eine veränderte Biomechanik der Kornea eine Ektasie festzustellen, ohne dass es bereits zu Veränderungen der Dicke und Form gekommen ist (Vinciguerra et al., 2016). Diese Ergebnisse ermöglichen nicht nur

eine Ektasie sobald wie möglich zu diagnostizieren sondern auch eine Kornea mit erhöhtem Risiko eine Ektasie zu entwickeln zu erkennen (Vincigeurra et al., 2017).

Über weitere Diagnoseverfahren wird im Methodenteil berichtet.

2.2.6 Therapie des Keratokonus

In frühen Stadien des Keratokonus kann der Brechungsfehler mit einer Brille ausgeglichen werden. Dazu werden Konkav- und Zylindergläser eingesetzt. Solange ein ausreichender Visus geschaffen werden kann bzw. Kontraindikationen für Kontaktlinsen wie z. B. ein Sicca-Syndrom vorliegen, besteht die Indikation für eine Brille.

Später werden formstabile Kontaktlinsen verwendet, die heute immer noch den Goldstandard zur Korrektur beim Keratokonus darstellen. Zusammen mit dem Tränenfilm können sie topografische Unregelmäßigkeiten ausgleichen, sodass bei zunehmender irregulärer Hornhautoberfläche der bestkorrigierte Visus mit formstabilen Kontaktlinsen oft über dem mit Brille liegt. Am häufigsten werden formstabile hochgasdurchlässige Kontaktlinsen verwendet. Die genaue Kenntnis der individuellen Form des Keratokonus ist wichtig, um den richtigen Sitz der Linse zu gewährleisten. Dieser wird mit der Fluoreszeinprobe überprüft. Zu flach sitzende Kontaktlinsen können zu Narben oder Epithelunregelmäßigkeiten führen. Zur Reduktion des Fremdkörpergefühls kann auch eine weiche Trägerlinse, die unter der formstabilen Kontaktlinse getragen wird („Huckepackprinzip“), verwendet werden (Bühren et al., 2011). Alternativ werden inzwischen auch weiche Kontaktlinsen angeboten, hierbei muss jedoch mit Visuseinbußen im Vergleich zu den formstabilen Linsen gerechnet werden. Weitere Alternativen stellen sowohl die Sklerallinse, welche sich auf der Sklera abstützt, und die sog. Januslinse, die einen formstabilen Kern und weiche Hülle besitzt, dar. Bei beginnendem Keratokonus kann eine Korrektur mit formstabilen rotationssymmetrischen dreikurvigen Kontaktlinsen erfolgen. Im fortgeschrittenen Stadium eignen sich vor allem vierkurvige Linsen mit speziellem Keratokonusdesign. Unter anderem stellen Infektionen, Randdefekte, Kontaktlinsenbruch und Oberflächenbeläge einige der Probleme mit formstabilen Kontaktlinsen dar. Solange jedoch eine gute Toleranz durch den Patienten besteht, der individuell notwendige Visus erreicht wird und sich keine Progression des Keratokonus zeigt, sollte die nichtinvasive Therapie mit Kontaktlinsen angewendet werden (Klühspies et al., 2013).

Um die Progression des Keratokonus zu verringern, können sogenannte intrakorneale Ringsegmente (Intacs) oder das Crosslinking angewendet werden. Intacs bezeichnet die Implantation von Ringsegmenten. Hierfür werden mithilfe des Femtosekundenlasers zwei halbkreisförmige Tunnel in die mittlere Peripherie präpariert, in welche zwei Ringsegmente

aus PMMA (Polymethylmethacrylat) eingelegt werden. Dadurch werden die Kollagenfaserbündel auseinander gedrängt, die zu weit vorgewölbte Hornhaut flacht ab und der Myopisierungseffekt sowie der irreguläre Astigmatismus des Hornhautkegels wird vermindert. Diese Therapieoption ist vollständig reversibel (Bühren et al., 2011), (Lang, 2019). Beim Crosslinking werden durch induzierte chemische Reaktionen Kollagenfibrillen miteinander quervernetzt. Riboflavin wird hierbei als Photosensibilisator verwendet, der die Absorption der UVA-Strahlung verstärkt. Bei dessen Bestrahlung entstehen Sauerstoffradikale, die zu den Quervernetzungen führen. Mit Crosslinking wird eine biomechanische Stabilisierung erreicht und damit sowohl der Krankheitsprogress aufgehalten als auch gelegentlich der Astigmatismus vermindert. Durch ein vorhergehendes Débridement des Hornhautepithels, um mehr Riboflavin im Stroma anzureichern, kann es initial zu starken Schmerzen und sehr selten einer Keratitis kommen (Bühren et al., 2011).

Der letzte therapeutische Schritt besteht in der Keratoplastik. Sowohl eine zentrale Vernarbung oder Ausdünnung als auch ein Visus von bis zu 0,1 mit bestmöglicher Korrektur stellen die Indikationen für die Operation dar. Bei der perforierenden Keratoplastik wird eine Spenderhornhaut mit allen Schichten transplantiert. Als alternative Methode steht die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (TALK), bei welcher die eigene Descemet-Membran und das Endothel erhalten bleiben, zur Verfügung. Das Hornhautstroma wird hierbei entfernt und durch ein Transplantat ersetzt. Das Abstoßungsrisiko nach Keratoplastik beim Keratokonus ist gering (Bühren et al., 2011), (Lang, 2019).

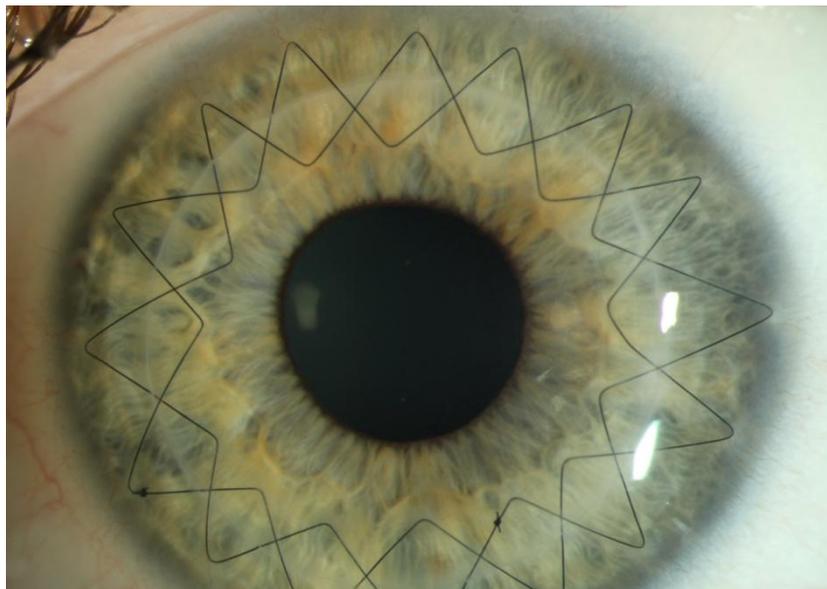


Abbildung 4: Doppelt-fortlaufende Kreuzstichnaht nach perforierende Excimerlaser Keratoplastik (Augenlinik, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Die einzelnen Therapieverfahren können teilweise auch miteinander kombiniert werden. Mit keiner dieser Behandlungsmöglichkeiten kann jedoch eine Restitutio ad integrum hergestellt werden.

2.3 Down-Syndrom (Trisomie 21)

Das Down-Syndrom ist die häufigste autosomale Chromosomenaberration. Seinen Namen verdankt es dem englischen Arzt John Langdon Down, der 1866 erstmals das klinische Erscheinungsbild des Syndroms beschrieb. 1959 gelang Lejeune und seinen Mitarbeitern die Identifikation des ursächlichen überzähligen Chromosoms 21 und prägten damit die synonym verwendete Bezeichnung Trisomie 21.

2.3.1 Epidemiologie der Trisomie 21

Die Inzidenz des Down-Syndroms wird mit 1:650-700 Lebendgeborenen angegeben. Damit ist es sowohl die häufigste Chromosomenstörung als auch die häufigste Ursache für eine geistige Retardierung beim Menschen. Das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 steigt mit dem Alter der Mutter an. So liegt die Wahrscheinlichkeit bei einem Lebensalter von unter 30 Jahren der Mutter bei Geburt bei weniger als 1:1.000 und steigt auf 20-40:1.000 bei Gebärenden über 44 Jahren an. Ob auch das väterliche Alter eine Rolle spielt, ist noch nicht vollständig geklärt (Gortner et al., 2012). 75% aller Zygoten mit Trisomie 21 versterben pränatal v. a. in der Frühschwangerschaft und führen zu Spontanaborten.

2.3.2 Zytogenetik der Trisomie 21

Man unterscheidet verschiedene Formen der Trisomie 21.

Mit über 90% der Fälle ist die freie Trisomie 21 die häufigste Form. Die Chromosomenzahl ist auf 47 erhöht und das Chromosom 21 dreifach vorhanden. Das überzählige Chromosom 21 kommt am häufigsten von der Mutter. Ursächlich ist hierfür in $\frac{3}{4}$ der Fälle eine Non-Disjunction in der 1. Reifeteilung der Meiose. Eine Non-Disjunction in der Spermatogenese beim Vater ist nur bei 5% der Trisomien verantwortlich. Das Risiko ein weiteres Kind mit Down-Syndrom zu bekommen liegt bei 1-2%.

Weitaus seltener (ca. 5% der Fälle) handelt es sich um eine Translokationstrisomie 21. Hier beträgt die Gesamtchromosomenzahl 46 und es liegen zwei freie Chromosomen 21 vor. Das überzählige Chromosom ist mit einem anderen akrozentrischen Chromosom verschmolzen.

Diese Sonderform der Translokation wird als Robertson-Translokation bezeichnet. Hierbei fusionieren die langen Arme der Chromosomen zentrisch und die kurzen Arme gehen verloren. Bevorzugt liegt diese Translokation zwischen Chromosom 21 und 14 vor. Je nachdem welcher Elternteil die balancierte Form trägt, variiert das Wiederholungsrisiko. Ist die Mutter betroffen, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 10-15% ein weiteres erkranktes Kind zu bekommen. Trägt der Vater die Translokation beträgt das Risiko 3-5%. Bei Trägern einer Translokation 21/21 besteht ein sehr hohes Risiko für Kinder mit Down-Syndrom oder Aborte. In $\frac{3}{4}$ der Fälle handelt es sich jedoch um eine neu aufgetretene Translokation ohne Vererbung durch die Eltern.

Bei etwa 2% der Patienten liegt eine Mosaiktrisomie 21 vor. Hierbei ist neben Zellen mit einem normalen Chromosomensatz eine Zelllinie mit Trisomie 21 vorhanden. Die Verteilung der Zelllinien im Gehirn soll im Wesentlichen für den klinischen Phänotyp verantwortlich sein.

Unterschiedliche andere chromosomale Rearrangements sind bei 1% der Kinder mit Down-Syndrom nachweisbar (Gortner et al., 2012), (Hinkel et al., 2013) .

2.3.3 Klinik der Trisomie 21

Klinisch lassen sich die zytogenetischen Formen des Down-Syndroms nicht unterscheiden. Lediglich bei Mosaiktrisomien mit einem geringen trisomen Zellanteil können die Symptome schwächer ausgeprägt sein.

Der typische Phänotyp setzt sich aus mehreren kleinen Anomalien zusammen. Hierzu gehören ein Brachyzephalus, Ohrmuschel anomalies, eine Mittelgesichtshypoplasie mit breiter und flacher Nasenwurzel sowie ein meist aufgrund muskulärer Hypotonie offengehaltener Mund mit sichtbarer Zunge. Des Weiteren finden sich eine gefurchte Zunge und Lippen, ein hoher Gaumen, Zahnstellungsanomalien, ein kleines Kinn sowie überschüssige Nackenhaut. Der Hals ist kurz und breit.

An den Extremitäten finden sich kurze, breite Hände und Füße durch eine Hypoplasie der Mittelphalangen, Klinodaktylie und Verkürzung der Kleinfinger sowie beidseitige Vierfingerfurchen. Neben einem weiten Abstand zwischen der 1. und 2. Zehe zeigt sich eine Sandalenlücke, die eine tiefe Furche auf der Fußsohle ausgehend vom 1. Zwischenzehenraum beschreibt. Weitere typische Skelettveränderungen finden sich am Becken mit flachem Iliakal- und Azetabularwinkel und den Rippen.

Zusätzlich besteht eine ausgeprägte allgemeine muskuläre Hypotonie, die mit einer Hypermobilität der Gelenke verbunden ist. Nabel- und Leistenbrüche, eine Rektusdiastase sowie raue, trockene, häufig marmorierte Haut sind ebenfalls keine seltenen Befunde.

Auch Fehlbildungen der inneren Organe sind häufig. 45% der Kinder mit Down-Syndrom kommen mit einem Herzfehler auf die Welt. Hier zeigt sich mit 40% am häufigsten ein Atrio-Ventrikular-Kanal (AV-Kanal). Seltener finden sich isolierte Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte sowie ein offener Ductus arteriosus (auch Ductus arteriosus Botalli, Ductus Botalli oder Ductus arteriosus Harvey). Bei 12% der Betroffenen liegen gastrointestinale Fehlbildungen wie zum Beispiel eine Duodenalatresie und -stenose, eine ösophageale Fistel, ein Pancreas anulare, anorektale Fehlbildungen oder ein M. Hirschsprung vor.

Bereits bei der Geburt können Entwicklungsstörungen auffallen. Häufig zeigt sich ein vermindertes Geburtsgewicht bei normaler bis leicht verkürzter Schwangerschaftsdauer. Auch die Geburtsmaße für Kopfumfang und Größe liegen meist im unteren Normbereich. Im späteren Verlauf entwickelt sich ein Kleinwuchs. Die endgültige Körpergröße eines Erwachsenen mit Trisomie 21 liegt zwischen 140 cm bis 160 cm. Die motorische und geistige Retardierung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Meilensteine der kindlichen Entwicklung werden zwar verspätet, aber dennoch erreicht. Der IQ liegt meist zwischen 20 und 50. 10% der Menschen mit Down-Syndrom entwickeln eine Epilepsie.

Die Kinder mit Down-Syndrom leiden durch veränderte immunologische Parameter unter einer erhöhten Infektneigung. Das Risiko an einer akuten Leukämie zu erkranken ist im Vergleich zur Normalbevölkerung 20-fach erhöht. Ein transitorisches myeloproliferatives Syndrom zeigt sich bei 10% der Neugeborenen mit Trisomie 21.

Männer mit Down-Syndrom leiden häufig an einem Kryptorchismus und sind im Gegensatz zu weiblichen Patienten in der Regel infertil.

Im weiteren Verlauf leiden 40-75% der Menschen mit Down-Syndrom aufgrund rezidivierender Otitiden an ein- oder beidseitigem Hörverlust. Des Weiteren ist das Risiko an einem frühen M. Alzheimer zu erkranken stark erhöht. Der Grund hierfür soll eine vermehrte Bildung des Amyloid-Precursor-Proteins sein, dessen Gen auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist (Gortner et al., 2012), (Hinkel et al., 2013).

2.3.3.1 Ophthalmologische Auffälligkeiten bei Trisomie 21

An den Augen fallen ein Epikanthus und nach oben außen ansteigende Lidachsen auf. Bei 61% der Betroffenen liegen weitere ophthalmologische Anomalien vor. 3% der Kinder mit Down-Syndrom leiden an einer angeborenen Katarakt. Etwa die Hälfte der Erkrankten haben einen Strabismus und $\frac{3}{4}$ Refraktionsfehler wie eine Myopie. Bei 20% kann nach der Geburt ein verschlossener Tränenkanal diagnostiziert werden. Des Weiteren wird auch häufig ein Nystagmus oder eine Blepharophimose festgestellt. In der Iris können sich spezifische,

weißliche Verdichtungen des Stromas sog. Brushfield-Flecken zeigen. Ein Keratokonus zeigt sich beim Down-Syndrom mit einer Inzidenz von 5-15% (Holbach et al., 1992).

2.3.3.2 Schilddrüsendysfunktion bei Trisomie 21

Etwa 20% der Menschen mit Down-Syndrom entwickeln vor allem mit zunehmendem Alter eine Hypothyreose. Je nach Studie wird die Prävalenz der Hypothyreose bei Down-Syndrom auch höher angegeben. Pierce et al. konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen bei 2% der Kinder mit Down-Syndrom eine kongenitale Hypothyreose nachweisen. Eine latente Schilddrüsenunterfunktion konnten sie bei 10% der Probanden feststellen und die manifeste Form dieser Erkrankung fand sich bei 1% der untersuchten Kinder (Pierce et al., 2017). Die Arbeitsgruppe um Abdulrazzaq fand für die Hypothyreose bei Kindern mit Down-Syndrom in Abu Dhabi eine Prävalenz von 19,6% (Abdulrazzaq et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse konnten auch Shaw et al. in ihrer Studie nachweisen. Die Arbeitsgruppe konnte eine Prävalenz der Hypothyreose von 16,7% in der Altersgruppe der bis zu einem Jahr alten Kinder mit Down-Syndrom feststellen. Während Kinder zwischen neun und zwölf Jahren am ehesten unter einer erworbenen Form der Hypothyreose mit einer Prävalenz von 20% litten (Shaw et al., 2006). Die Arbeitsgruppe um Calcaterra wies bei Kindern und Heranwachsenden mit Trisomie 21 eine Prävalenz der Schilddrüsendysfunktion bei 73,6% nach. Unter einer angeborenen Hypothyreose litten 16,4% der Probanden. Eine latente Schilddrüsenunterfunktion konnte bei 25,3% der untersuchten Kinder und Heranwachsenden festgestellt werden. (Calcaterra et al., 2020). Bei südafrikanischen Kindern mit Down-Syndrom stellten Moosa et al. bei 28,7% der Probanden eine latente Schilddrüsenunterfunktion fest (Moosa et al., 2013). In Polen fanden Zelazowska-Rutkowska et al. bei 33,3% der Kinder mit Down-Syndrom eine latente Hypothyreose und bei 6,67% ihrer Probanden die manifeste Form der Erkrankung (Zelazowska-Rutkowska et al., 2020). Yaqoob et al. stellten bei 22% der Kinder mit Down-Syndrom in der Kinderklinik in Lahore eine Schilddrüsendysfunktion fest, bei 5,9% der betroffenen Kinder handelte es sich um eine Hypothyreose (Yaqoob et al., 2019). Die Arbeitsgruppe um Tüysüz untersuchte 320 Kinder mit Down-Syndrom in einem Alter zwischen fünf Tagen und 10 Jahren. Sie stellte eine Prävalenz der angeborenen Hypothyreose von 1,8% und der latenten Schilddrüsenunterfunktion von 25,3% fest (Tüysüz et al., 2001). Den Schilddrüsenstatus einer ähnlichen Altersgruppe nämlich Kinder mit Down-Syndrom zwischen dem 3. Lebenstag und 13 Jahren und neun Monaten ermittelten auch Unachak et al. . 37,9% ihrer Probanden wiesen eine hypothyreote Stoffwechsellage auf. Die meisten Kinder (32,9%) litten dabei unter einer latenten Hypothyreose. 3,6% der Probanden wiesen eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion und 1,4% die erworbene Form durch eine autoimmun-vermittelte Thyreoiditis auf (Unachak et al., 2008). Die Arbeitsgruppe um AlAradj konnte bei den Kindern mit Trisomie 21, die weniger als ein Jahr alt waren, eine Prävalenz der Hypothyreose von

14,9% nachweisen. Eine latente Hypothyreose wurde bei 27,7% der Probanden festgestellt. Bei den Kindern mit Down-Syndrom, die älter als ein Jahr alt waren, wiesen 12,7% eine primäre Schilddrüsenunterfunktion und 36,4% eine latente Hypothyreose auf (AlAraj et al., 2019). Bei den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Gruñeiro de Papendieck et al. waren die Probanden zwischen 0,04 und 16 Jahren alt. 2,9% der untersuchten Kinder zeigten eine angeborene Hypothyreose, insgesamt wiesen acht der 137 untersuchten Kinder mit Down-Syndrom eine hypothyreote Stoffwechsellaage auf (5,8%) (Gruñeiro de Papendieck et al., 2002). Hasnahodzić et al. stellten bei ihren Untersuchungen eine Prävalenz von 27,92% der latenten Hypothyreose ihrer Probanden mit Down-Syndrom fest und fanden heraus, dass mehr als die Hälfte der Betroffenen (63,23%) jünger als sechs Jahre alt waren (Hasnahodzić et al., 2006). Auch Regueras et al. untersuchten endokrinologische Abweichungen bei Kindern und Heranwachsenden mit Down-Syndrom. Innerhalb der 1105 Probanden fanden sich 168 Personen mit einer latenten Hypothyreose (15,2%), 15 Kinder (1,4%) litten unter einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion und 24 Probanden (2,2%) wiesen eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellaage auf (Regueras et al., 2011). Die Arbeitsgruppe um Sarici untersuchte Neugeborene mit Down-Syndrom und fand bei zwei der 80 untersuchten Kinder (2,5%) eine Schilddrüsenunterfunktion (Sarici et al., 2012). In Taiwan untersuchten Chen et al. eine Gruppe von 50 Patienten mit Down-Syndrom und fanden bei 16% der Probanden eine latent hypothyreote Stoffwechsellaage (Chen et al., 2007). Ebenfalls in Taiwan fand die Arbeitsgruppe um Liu eine Prävalenz der latenten Hypothyreose bei Kindern mit Trisomie 21 von 39% (Liu et al., 2020). In ihrer über zehn Jahre laufenden Studie konnten Iughetti et al. bei 7% der Kinder mit Down-Syndrom eine angeborene Hypothyreose feststellen. Innerhalb der nächsten Dekade stieg die Wahrscheinlichkeit einer Schilddrüsenunterfunktion auf 24% an (Iughetti et al., 2014). Niegawa et al. untersuchten 102 Kinder mit Down-Syndrom zwischen einem Alter von fünf bis 15 Jahren. Sie stellten in der Untersuchungsgruppe eine Prävalenz von 19,6% für eine latente Hypothyreose fest (Niegawa et al., 2017).

Außerdem fand die Arbeitsgruppe um Niegawa bei 91 Kindern (13,2%) Schilddrüsenantikörper. Dabei war die Prävalenz der Antikörper bei den Mädchen deutlich höher als bei den männlichen Probanden (25% zu 5,5%) (Niegawa et al., 2017). Liu et al. konnten bei 37% der Kinder mit Down-Syndrom in Taiwan Schilddrüsenantikörper nachweisen (Liu et al., 2020). Im Verlauf entwickeln circa 30% der erwachsenen Betroffenen mit zunehmendem Alter Schilddrüsen-Autoantikörper.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellaage wird bei Menschen mit Down Syndrom deutlich seltener beobachtet. Die Arbeitsgruppe um Gruñeiro de Papendieck konnte bei vier der 137 untersuchten Kinder mit Down-Syndrom (2,9%) eine Hyperthyreose nachweisen (Gruñeiro

de Papendieck et al., 2002). Chen et al. stellten bei einem ihrer Probanden eine Schilddrüsenüberfunktion fest (Prävalenz 2%) (Chen et al., 2007). Eine ähnliche Prävalenz (2,1%) konnten auch Unachak et al. im Rahmen ihrer Untersuchungen nachweisen (Unachak et al., 2008). Bei den von Regueras et al. untersuchten 1105 Kindern litten fünf (0,5%) an einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage (Regueras et al., 2011). Bei 1,6% ihrer Probanden fand die Arbeitsgruppe um Pierce eine Schilddrüsenüberfunktion (Pierce et al., 2017).

2.3.4 Diagnostik der Trisomie 21

Trotz der typischen körperlichen Auffälligkeiten ist keines der bereits genannten Merkmale pathognomonisch für die Erkrankung. Einige der Anomalien zeigen sich auch in der Normalbevölkerung. Erst die Kombination mehrerer phänotypischer Dysmorphien lässt an die Verdachtsdiagnose Down-Syndrom denken.

Zur Sicherung der Diagnose sollte eine Chromosomenanalyse stattfinden. Hierfür werden aus teilungsfähigen Zellen aus dem kindlichen Blut, Hautbiopsien oder Fruchtwasser Zellkulturen angelegt und das Erbgut mikroskopisch dargestellt. Zur genauen Identifizierung bestimmter Chromosomenabschnitte wird die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) verwendet. Dabei lagern sich fluoreszenzmarkierte DNA-Sequenzen an die komplementären Abschnitte der zu untersuchenden Chromosomen an. Danach können sowohl Aussagen über das Vorhandensein als auch die Lokalisation der gesuchten Chromosomenabschnitte getroffen werden (Gortner et al., 2012).

Da bei älteren Gebärenden das Risiko für ein Kind mit Down-Syndrom stark erhöht ist, wird in Deutschland allen Frauen über dem 35. Lebensjahr bereits pränatal eine Amniozentese angeboten, um fetale Zellen aus der Amnionflüssigkeit für eine Chromosomenanalyse zu gewinnen.

In der Pränataldiagnostik spielen jedoch auch weitere nicht invasive Untersuchungen, die Hinweise auf die Erkrankung liefern können, eine Rolle. In den drei Basis-Ultraschalluntersuchungen können sich eine vergrößerte Nackentransparenz, ein Hydrops fetalis, eine Duodenalstenose oder Herzfehler zeigen. Der sog. Triple-Test, bei welchem die Konzentration von α_1 -Fetoprotein, freiem Estriol und β -hCG im mütterlichen Blut bestimmt wird, ist alleine sehr unspezifisch. In der Frühschwangerschaft können das freie β -hCG und Pregnancy associated plasmaprotein A bestimmt werden. In Zusammenschau mit den Befunden der Nackentransparenzmessung, dem Alter der Schwangeren und der hormonellen Diagnostik lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie 21 bestimmen (Scholz, 2011). Aus dem Blut der Schwangeren können ab der 10.

Schwangerschaftswoche auch zellfreie DNA-Fragmente des Fötus untersucht werden. Mithilfe verschiedener Testverfahren (Whole Genom Sequencing, Digital Analysis of selected regions-Methode, Single Nucleotide Polymorphism) können sich Hinweise auf Chromosomenanomalien ergeben. Eine Trisomie 21 kann mit einer Sensitivität von über 99% mithilfe der Testverfahren nachgewiesen werden.

2.3.5 Therapie der Trisomie 21

Die Therapie des Down-Syndroms erfolgt rein symptomatisch.

Zur Erkennung behandlungsbedürftiger Fehlbildungen sowie Folgeerkrankungen sind frühzeitige und regelmäßige kardiologische, endokrinologische, gastroenterologische, ophthalmologische, orthopädische und HNO-ärztliche Kontrollen notwendig. Für eine bestmögliche psychomotorische Entwicklung sollten Sprach-, Physio- und Ergotherapie in Anspruch genommen werden. Bei einer nachgewiesenen Schilddrüsenunterfunktion erfolgt die Schilddrüsenhormongabe. Zur Vermeidung und Therapie von Übergewicht kann eine Ernährungsberatung hilfreich sein (Gortner et al., 2012), (Hinkel et al., 2013).

Durch Integration und bestmögliche Förderung kann die optimale Entwicklung für Kinder mit Down-Syndrom gewährleistet und ein begrenzt eigenständiges Leben erreicht werden.

2.3.6 Prognose der Trisomie 21

Die durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen mit Trisomie 21 ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich auf etwa 50 Jahre gestiegen. Bereits in den ersten Lebensjahren versterben etwa 25% der betroffenen Kinder an Folgen der Begleiterkrankungen wie z. B. schweren Herzfehlern oder gastrointestinalen Fehlbildungen. Eine weitere Ursache für die im Durchschnitt deutlich verminderte Lebenserwartung stellt neben den angeborenen Organfehlbildungen die erhöhte Infektneigung dar (Hinkel et al., 2013).

2.4 Hypothyreose

Die Schilddrüsenunterfunktion ist als Mangel an Schilddrüsenhormonen und daraus folgender Unterversorgung der Zielorgane definiert. Sie kann in eine angeborene und erworbene Form unterteilt werden.

2.4.1 Epidemiologie der Hypothyreose

Die kongenitale Schilddrüsenunterfunktion kommt bei 1:5.000 Neugeborenen vor (Herold, 2011).

Etwa 1% aller Erwachsenen leidet unter der erworbenen Form der Hypothyreose (Ziegler, 2009).

Wie bereits beschrieben ist die Prävalenz der Hypothyreose bei Menschen mit Down-Syndrom deutlich erhöht. Etwa 20% der Betroffenen entwickeln vor allem mit zunehmendem Alter eine Schilddrüsenunterfunktion.

2.4.2 Pathophysiologie der Hypothyreose

Die Ursachen für die angeborene Form der Hypothyreose sind vielfältig und können unter anderem ein völliges Fehlen oder eine Dysplasie der Schilddrüse sowie auf Defekte in der Hormonbiosynthese oder eine Hormonresistenz zurückzuführen sein.

Die erworbene Hypothyreose kann in eine primäre, sekundäre und tertiäre Form unterteilt werden. Am häufigsten ist die primäre bzw. thyreogene Hypothyreose, bei welcher die Schilddrüse selbst nicht genug Hormone produzieren kann. Dies ist vor allem im Rahmen aller Schilddrüsenentzündungen v. a. Hashimoto-Thyreoiditis, bei sehr ausgeprägtem Jodmangel aber auch iatrogen z. B. nach Strumektomie, Radiojodtherapie und medikamentös bedingt möglich. Weitaus seltener treten die sekundäre und tertiäre Form der Hypothyreose z. B. nach einem Trauma, einer Bestrahlung oder Resektion auf. Zur sekundären Hypothyreose kommt es aufgrund einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Sie ist gekennzeichnet durch einen Mangel an Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH). Die tertiäre hypothalamische Form tritt bei einer hypothalamischen Insuffizienz auf und wird durch einen Mangel an Thyreoliberin (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) hervorgerufen (Renz-Polster et al., 2008), (Herold, 2011).

2.4.3 Klinik der Hypothyreose

Bereits kurz nach der Geburt der betroffenen Kinder können Trinkfaulheit, Obstipation, Bewegungsarmut, Makroglossie, eventuell abgeschwächte Muskeleigenreflexe oder eine Nabelhernie sowie ein Ikterus neonatorum prolongatus auffallen. Im späteren Verlauf zeigen sich eine Gedeihstörung, Schwerhörigkeit, Sprachstörung, geistige und psychische Retardierung. Des Weiteren bildet sich eine verminderte Intelligenz aus, die unbehandelt zum Vollbild des Kretinismus führt (Herold, 2011), (Renz-Polster et al., 2008).

Die Klinik der erworbenen Hypothyreose ist durch einen schleichenden Beginn der Symptome geprägt. Die betroffenen Patienten berichten über Kälteintoleranz, Antriebsarmut, körperlichen und geistigen Leistungsabfall. Sie klagen über trockene, schuppige und teigige Haut, brüchiges Haar, Obstipation, eine raue und heisere Stimme, Muskelschmerzen und -schwäche sowie Gewichtszunahme durch ein generalisiertes Myxödem. Aufgrund der verminderten Katecholaminempfindlichkeit des Herzens kann sich das sog. Myxödemherz mit Bradykardie, Niedervoltage im EKG, digitalisrefraktärer Herzinsuffizienz und Herzvergrößerung bilden. Zudem kann es zu Früharteriosklerose, Myopathien und Zyklusstörungen mit nachfolgender Infertilität kommen. Beim älteren Menschen sind die Symptome häufig weniger ausgeprägt und können sich unter anderem in einer Depression oder periokulären muzinösen Ödemen zeigen. Die schwerste Form der Hypothyreose ist das Myxödem-Koma, welches sich durch Hypoventilation, Hypothermie und Hypotension auszeichnet und eine lebensbedrohliche Situation darstellt (Ziegler, 2009), (Renz-Polster et al., 2008), (Herold, 2011).

2.4.4 Diagnostik der Hypothyreose

Die Diagnose der kongenitalen Form der Hypothyreose wird in Deutschland im Rahmen des gesetzlich vorgeschriebenen Neugeborenen- bzw. TSH-Screenings wenige Tage nach der Geburt gestellt. Hier zeigt sich ein basal erhöhtes TSH.

Neben der Klinik gelingt die Diagnose der erworbenen Form v. a. durch die Bestimmung des TSH sowie der peripheren Schilddrüsenwerte. Eine latente Hypothyreose zeigt sich dabei durch ein basal erhöhtes TSH und normale Werte für fT3 und fT4. Bei der manifesten primären Schilddrüsenunterfunktion sind neben dem basal erhöhten TSH die peripheren Schilddrüsenwerte erniedrigt. Durch die Bestimmung von Schilddrüsenautoantikörpern kann eine Autoimmunthyreoiditis diagnostiziert werden. Für eine Hashimoto-Thyreoiditis sprechen dabei erhöhte Titer an TPO-AK und Thyreoglobulin-AK. Bei der sekundären Form ist neben fT3 und fT4 auch das basale TSH erniedrigt. In diesem Fall sollten zusätzlich die Gonadotropine und das ACTH bestimmt werden (Herold, 2011). Ein TRH-Test kann bei der Diagnose einer sekundären und tertiären Hypothyreose helfen (Renz-Polster et al., 2008). Zur Ursachenabklärung sollte eine Sonografie durchgeführt werden (Ziegler, 2009).

Bei positiven Schilddrüsenautoantikörpern sollte nach weiteren Autoimmunerkrankungen gesucht werden (Ziegler, 2009).

2.4.5 Therapie der Hypothyreose

Therapeutisch erfolgt bei der kongenitalen Hypothyreose eine lebenslange Substitution mit T4, die so früh wie möglich begonnen werden sollte (Herold, 2011).

Eine manifeste Hypothyreose im späteren Lebensalter sollte mit einer lebenslangen L-Thyroxin Substitution therapiert werden. Um Angina pectoris-Anfälle und Herzrhythmusstörungen zu vermeiden, sollte dabei mit einer niedrigen Dosis begonnen und diese im Verlauf gesteigert werden (Herold, 2011). Das Ziel hierbei ist das subjektive Wohlbefinden des Patienten und die Normalisierung des TSH (Renz-Polster et al., 2008). Eine latente Hypothyreose sollte bei unter 70-Jährigen zur Prophylaxe einer Früharteriosklerose und bei Frauen mit Kinderwunsch niedrig-dosiert substituiert werden (Ziegler, 2009). Die Therapie eines Myxödem-Komas muss unter intensivmedizinischer Überwachung stattfinden und beinhaltet neben der hochdosierten intravenösen L-Thyroxin-Gabe auch die Verabreichung von Glukokortikoiden (Herold, 2011).

Im weiteren Verlauf sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden. Unter adäquater Therapie sind keine Spätfolgen zu erwarten (Ziegler, 2009).

2.5 Eigene Fragestellung

Das Ziel unserer Studie war es herauszufinden, wie häufig ein Keratokonus bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom auftritt und in welchem Zusammenhang dieser mit einer Schilddrüsenunterfunktion steht. Es sollte die Frage geklärt werden, ob bei Patienten mit Down-Syndrom und Hypothyreose ein Keratokonus häufiger vorliegt.

3 Patienten und Methodik

3.1 Ethikantrag

Vor Beginn der Untersuchungen wurde ein Antrag zur Beurteilung eines Forschungsvorhabens am Menschen an der Universität Homburg/Saar an die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes mit der Kennnummer 132/13 gestellt und durch diese bewilligt.

3.2 Patientenauswahl

Einschlusskriterien:

Die Probanden erfüllten folgende Einschlusskriterien:

1. Patienten mit Down-Syndrom
2. Mindestalter 6 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt

Patientenrekrutierung:

- Einige Probanden waren bereits als Patienten der Universitäts-Augen- (Frau Prof. Dr. Käsmann-Kellner) bzw. –Kinderklinik (Herr Prof. Dr. T. Rohrer) Homburg/Saar gelistet und konnten anhand eines Anschreibens mit beiliegender Elterninformation kontaktiert werden.
- Zusätzlich fand im Dezember 2012 eine Informationsveranstaltung an der Universitätsklinik des Saarlandes statt, an welcher die Studie vorgestellt wurde und Fragen interessierter Eltern beantwortet werden konnten.
- Des Weiteren wurde mit der Selbsthilfegruppe Saar 21 Down-Syndrom Saarland e. V. Kontakt aufgenommen und über deren Homepage weiter auf die Studie aufmerksam gemacht.
- Über Prof. Dr. med. Wolfgang Henn konnten weitere Probanden über die genetische Beratungsstelle der Humangenetik der Universität des Saarlandes akquiriert werden.

In dem Zeitraum von April 2013 bis Mai 2014 wurden in der Universitäts-Augenklinik Homburg/Saar 36 Probanden für die klinische Studie rekrutiert und untersucht.

Alle Probanden bzw. deren Eltern/ Erziehungsberechtigte wurden über den Zweck der Studie informiert und deren Einverständnis eingeholt.

Anschreiben, Elterninformation und Einverständniserklärung sind der Dissertation im Anhang beigelegt.

3.3 Untersuchungsablauf und Datenerhebung

Die Dauer der vollständigen Untersuchung mit nachfolgender Blutentnahme belief sich auf etwa drei Stunden pro Proband.

Ablauf der Untersuchungen:

1. Einverständniserklärung und Anamneseerhebung
2. Orthoptischer Status
3. Ophthalmologische Untersuchung
4. Diagnostik an den Messgeräten
5. Blutentnahme und Laborbestimmung

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die Probanden und deren Erziehungsberechtigten über Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt. Aufgekommene Fragen wurden beantwortet. Nach Unterschrift der Einverständniserklärung erfolgte die standardisierte Anamneseerhebung mithilfe eines Fragebogens, welcher der Dissertation beigelegt ist.

Danach erhoben die Orthoptisten in der Sehschule der Universitäts-Augenklinik einen orthoptischen Status. Hierzu zählt die Prüfung der Refraktion, des bestkorrigierten Visus, des stereoskopischen Sehens sowie der Augenmotilität und -stellung.

Bei der darauffolgenden Untersuchung durch den Augenarzt erfolgte die Erhebung des Hornhaut-Spaltlampenbefundes, des skiaskopischen Reflexes sowie eine Funduskopie bei spielender Pupille.

Hieran schlossen sich die Messungen folgender Geräte an:

- Tomographie (Pentacam),
- Topographie (TMS-5),
- Biomechanik (ORA) und
- Biometrie (IOL-Master).

Im bestmöglichen Fall wurden beide Augen der Probanden an allen Messgeräten untersucht. War dies aufgrund mangelnder Compliance nicht möglich, wurde das rechte Auge untersucht und in die Studie eingeschlossen. Die Reihenfolge der Geräte wurde anhand der Bedeutsamkeit für die spätere Auswertung festgelegt, wobei mit der aussagekräftigsten Messung begonnen wurde.

Insgesamt wurden mehr Daten als für die Studie notwendig waren erhoben. Dies ermöglicht die Aufnahme der Probanden in das Homburger Keratokonuscenter (HKC). Hierzu wurde unter anderem der vollständige Anamnesebogen bei Keratokonus ausgefüllt. Nach Erhebung eines kompletten Sehstatus in der Sehschule konnte den Probanden und deren Begleitpersonen weitere nützliche Hinweise und Empfehlungen zum Beispiel bezüglich Anpassung einer Korrekturbrille mitgegeben werden. Auch die Untersuchung am IOL-Master bei gegebener Compliance des Probanden zählte zur Vervollständigung der Daten.

Da es sich bei der venösen Blutentnahme um den unangenehmsten Abschnitt des Untersuchungsablaufs für die Probanden handelte, wurde diese zuletzt durchgeführt. Es erfolgte die Bestimmung der Schilddrüsenwerte TSH, fT3, fT4 sowie der TPO-Antikörper im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes.

3.4 Fragebogen

Die Grundlage des Anamnesebogens stellte ein bereits bestehender Fragebogen des Homburger Keratoconuscenter dar, der für die Studie individualisiert wurde.

Zunächst werden die Eltern/Probanden gebeten, Auskunft über das Geburtsland und die Abstammung zu geben. Danach folgen Fragen nach weiteren Erkrankungen und Syndromen, bekannten Allergien, Schilddrüsenproblemen sowie Neurodermitis. Es schließt sich die Medikamentenanamnese mit besonderem Augenmerk auf eine eventuell bereits bestehende L-Thyroxin-Einnahme mit Angabe der Dosierung an. Des Weiteren wird nach bereits bekannten Augenerkrankungen, möglicherweise stattgehabten operativen Eingriffen am Auge, Sehbeschwerden und der Verwendung von Kontaktlinsen gefragt. Schließlich

werden Daten zur Händigkeit, dem „Augenreibe-Verhalten“ und der Rauchbelastung im Umfeld erhoben.

Der Anamnesebogen ist der Dissertation im Anhang beigelegt.

3.5 Orthoptischer Status

3.5.1 Visusbestimmung

Im Rahmen der Studie wurde die Erkennungssehschärfe der Probanden mithilfe von Optotypen überprüft.

Bei älteren Kindern und den jungen Erwachsenen sowie weniger kognitiv eingeschränkten Probanden konnte hierfür der C-Test mit Landolt-Ringen durchgeführt werden. Dabei sind die Landolt-Ringe in vier geraden Ausrichtungen angeordnet und der Visus ergibt sich aus dem Kehrwert des kleinsten Sehwinkels, unter dem die Lücke im Ring erscheinen muss, sodass sie gerade noch erkannt wird (Gräf, 2007).

Bei Probanden, die in der Lage waren, Buchstaben und Zahlen zu benennen, konnte mit diesen gearbeitet werden. Durch ein Eichverfahren wird gewährleistet, dass sich die selben Sehschärfewerte wie bei Nutzung der Landolt-Ringe ergeben (Gräf, 2007).

Bei den jüngeren Kindern wurden zur Visusprüfung Lea-Symbole und das Snellen-E eingesetzt. Diese ergeben im oberen Visusbereich vergleichbare Werte wie die Landolt-Ringe, im unteren Visusbereich sind sie leicht erhöht (Gräf, 2007).

Bei den kleinsten und stärker geistig behinderten Probanden konnte die Sehschärfe mithilfe des Preferential Looking abgeschätzt werden. Dabei wird auf unwillkürliche Reaktionen nach visuellen Reizen geachtet. Beim Preferential Looking wird die Musterpräferenz ausgenutzt. Dies bedeutet, dass im Vergleich mit einem ungemusterten Reiz bevorzugt ein gemusterter Reiz betrachtet wird. Im Rahmen der Studie wurden hierfür Karten des Cardiff-Acuity-Test verwendet. Zur Bestimmung des Visus wird mit einem sicher erkennbaren, groben Muster begonnen und stufenweise feiner werdende Muster vorgelegt bis sie nicht mehr korrekt lokalisiert werden können (Gräf, 2007).

Zur Darbietung der Optotypen wurden sowohl Sehzeichenprojektoren als auch Sehprobentafeln eingesetzt. Die Visusbestimmung erfolgte unter Raumbeleuchtung und falls vorhanden mit Korrektur. Den Probanden wurden zuvor sowohl die Testzeichen als auch die

Aufgabe erklärt. Die älteren Kinder und jungen Erwachsenen konnten verbal die Sehzeichen benennen. Bei den jüngeren und kognitiv eingeschränkteren Kindern wurde eine Zuordnungsstrategie angewendet. Sie deuteten auf das gesuchte Sehzeichen auf einer Karte, die ihnen vorgelegt worden war. Nach der Forced-Choice-Strategie wurden die Probanden gebeten, jedes dargebotene Sehzeichen zu benennen.

3.5.2 Prüfung des stereoskopischen Sehens

Das stereoskopische Sehen bezeichnet die Fähigkeit des räumlichen Sehens. Es wurde im Rahmen der Studie anhand von Random-Dot-Mustern mithilfe des TNO-Tests im Nahbereich überprüft. Die Probanden wurden gebeten durch eine Rotgrünbrille ein Muster aus zufällig verteilten roten und grünen Punkten zu betrachten. War das binokulare Sehen intakt, konnten bestimmte Details vor dem Hintergrund hervorgehoben erkannt werden. Grundlage dieses Testverfahrens ist das Prinzip der Farbfilterhaploskopie.

3.5.3 Beurteilung der Augenmotilität und –stellung

Zur Motilitätsprüfung wurde der Proband aufgefordert in die neun Hauptblickrichtungen zu schauen. Bei kleineren Kindern konnte dabei eine kleine Figur oder Lampe behilflich sein. Zur Beurteilung der Augenstellung wurde der Abdecktest angewendet. Hierbei beobachtet man die Lichtreflexe einer Taschenlampe auf den Hornhäuten des Patienten. Wenn sie sich dabei nicht wie normalerweise zentral an beiden Augen zeigen, liegt ein Schielen vor. Mit der Hand oder einem Okkluder wird danach nacheinander ein Auge zugehalten und auf eine Einstellbewegung bei Fehlstellungen des nicht verdeckten Auges geachtet.

3.6 Ophthalmologische Untersuchung

3.6.1 Spaltlampe

Mithilfe der Spaltlampe lässt sich der vordere Augenabschnitt biomikroskopisch untersuchen und durch Vorhalten einer starken Sammellinse oder eines Kontaktglases der Glaskörper, die Netzhaut und Papille beurteilen.

Die Spaltlampe besteht aus der Instrumentenbasis, einem Stereomikroskop und einer Beleuchtungseinrichtung. Es wird ein spaltförmiger Lichtstrahl erzeugt, der auf das Auge gerichtet wird. Durch direkte bzw. indirekte Beleuchtung wird die Oberfläche beleuchtet oder

ein optischer Schnitt durch die transparenten Augengewebe gelegt. Zur Untersuchung wird meist eine 6 bis 16-fache Vergrößerung verwendet (Grehn, 2006).

Für die Untersuchung an der Spaltlampe legt der Proband seine Stirn an das Stirnband und das Kinn auf die Kinnstütze. Durch Bewegen des Schwenkarms und Variieren der Größe des Lichtspalts lässt sich das gesamte transparente Augengewebe in horizontaler und vertikaler Ausdehnung beurteilen.

Für die Studie wurde die Hornhaut genauestens untersucht und auf keratokonustypische Zeichen wie parazentrale Verdünnung, prominente Knötchen, Descemet-Ruptur, Vogt'sche Linien, Fleischer-Ring oder Narben geachtet.

3.6.2 Skiaskopie

Die Skiaskopie (auch Retinoskopie oder Schattenprobe genannt) wird unter anderem als objektive Methode zur Refraktionsbestimmung eingesetzt.

Geübte Untersucher beobachten bei der Strichskiaskopie die Wanderung eines Schattens auf der Hornhautoberfläche und können daraus auch Aussagen über die Beschaffenheit der Kornea treffen. Bei Keratokonus zeigt sich eine uneinheitliche Bewegung des Lichts und des Schattens, die als Scherenreflex bezeichnet wird. Neben den neu etablierten Messgeräten stellt sie somit eine weitere Möglichkeit dar, einen Keratokonus zu erkennen und ihn in Schweregrade einzuteilen. Goebels et al. zeigten im Rahmen ihrer Untersuchungen, dass die Skiaskopie bei der Diagnose eines Keratokonus eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, die Schwere der Erkrankung jedoch im Vergleich zur Pentacam oder ORA unterschätzt (Goebels et al., 2015). Obwohl die Durchführung der Skiaskopie eine gewisse Übung des Untersuchers voraussetzt, stellt sie vor allem bei fehlender Compliance des Patienten z. B. bei Kindern eine gute Alternative zu den neueren Messgeräten, bei welchen eine Blickfixation notwendig ist, dar (Goebels et al., 2015). Da es sich um eine sehr subjektive Methode handelt, erfolgte die Untersuchung hauptsächlich durch Frau Prof. Dr. Barbara Käsmann-Kellner.

3.6.3 Funduskopie

Im Rahmen der Studie erfolgte die Beurteilung des Augenhintergrundes mithilfe der monokularen indirekten Ophthalmoskopie.

Hierbei macht man sich zunutze, dass bei Beleuchtung des Auges das Licht am Augenhintergrund reflektiert wird und der Fundus orangerot aufleuchtet. Mit einer etwa 2 bis

4-fachen Vergrößerung lässt sich ein umgekehrtes und seitenverkehrtes Bild der Netzhaut darstellen.

Bei der indirekten Ophthalmoskopie sitzt der Untersucher 40-50 cm vom Patienten entfernt und hält diesem eine Lupe vor das zu untersuchende Auge. Während der Proband gebeten wird in alle Blickrichtungen zu schauen, kann der Arzt mit einem handelsüblichen Ophthalmoskop alle Abschnitte des Augenhintergrunds einsehen (Kroll et al., 2007).

3.7 Messgeräte

3.7.1 Pentacam

Zur Darstellung der spaltbasierten computerisierten Hornhauttomographie erfolgte die Untersuchung mittels Pentacam (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

Dieses Gerät arbeitet mit dem Scheimpflug-Verfahren. Innerhalb von zwei Sekunden rotiert die Kamera und ermittelt die Tomographie der Hornhautvorder- und rückfläche sowie flächige Pachymetrie der Kornea. Die Pentacam erzeugt Höhendaten und exaktere Werte als placidobasierte Geräte. Zusätzlich können sowohl die Kammertiefe, das Kammervolumen als auch der Kammerwinkel ausgemessen werden und die Densitometrie der Linse stattfinden.



Abbildung 5: OCULUS-Pentacam (Sicht des Untersuchers)



Abbildung 6: OCULUS-Pentacam (Sicht des Patienten)

Der Proband wird für die Untersuchung gebeten sein Kinn auf die Kinnstütze zu legen und die Stirn an das Stirnband zu lehnen. Kurz vor der Aufnahme sollte er blinzeln, um einen stabilen Tränenfilm zu erzeugen. Mithilfe eines Wattestäbchens kann falls notwendig mitgeholfen werden, das Oberlid anzuheben. Eine gute Fixierung des Lichts durch den Patienten ist für die Aufnahme notwendig (Sekundo, 2007).

In die statistische Auswertung wurden folgende Indizes einbezogen:

- ISV (Index of Surface Variance),
- IVA (Index of Vertical Asymmetry)
- KI (Keratoconus Index),
- IHD (Index of Height Decentration) und
- TKC (Topographic Keratoconus Classification)

Die Arbeitsgruppe um Goebels leitete für den Keratoconus Index (KI) Grenzbereiche ab, die eine Einteilung in Keratokonus-Stadien anhand der Ergebnisse ermöglicht (Goebels et al., 2015).

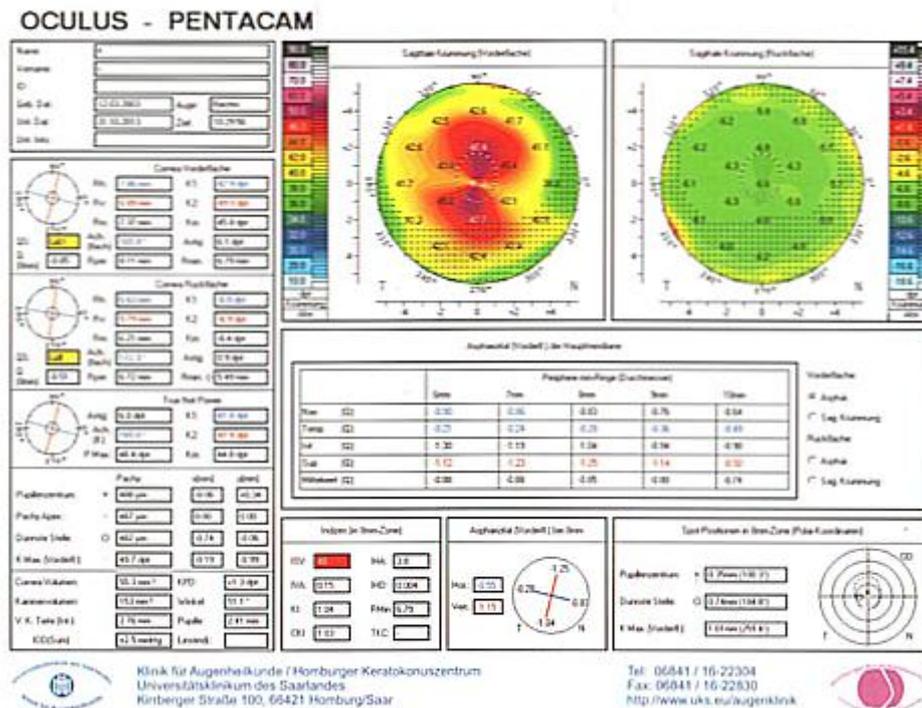


Abbildung 7: Topometrie-Ausdruck der Pentacam (zentraler Keratokonus)

3.7.2 TMS-5

Das Topographic Modeling System TMS-5 (Tomey Corp, Nagoya, Japan) verbindet sowohl die placidobasierte als auch spaltbasierte computerisierte Hornhauttopographie.

Für die placidobasierte Hornhauttopographie wirft das Gerät das Abbild von Placidoringen auf die Kornea und ordnet ihnen numerische Werte zu. Nach Digitalisierung und Farbzuordnung der Höhenwerte entstehen farbige Topographiekarten der Hornhaut. Die Beschaffenheit der Kornearückfläche kann dabei nicht dargestellt werden (Sekundo, 2007).



Abbildung 8: TMS-5 der Fa. Tomey (Sicht des Patienten)

Der Untersuchungsablauf ähnelt dem der Pentacam. Hier ist vor allem von Vorteil, dass die Messung lediglich eine Sekunde dauert und vom Untersucher manuell gestartet werden kann.

Zur statistischen Auswertung wurden die Indizes Klyce/Maeda (KCI) und Smolek/Klyce (KSI) verwendet. Ein KCI über 5% gilt als Keratokonus. Ein KSI über 15% wird als keratokonusverdächtig und über 30% als Keratokonus angesehen.

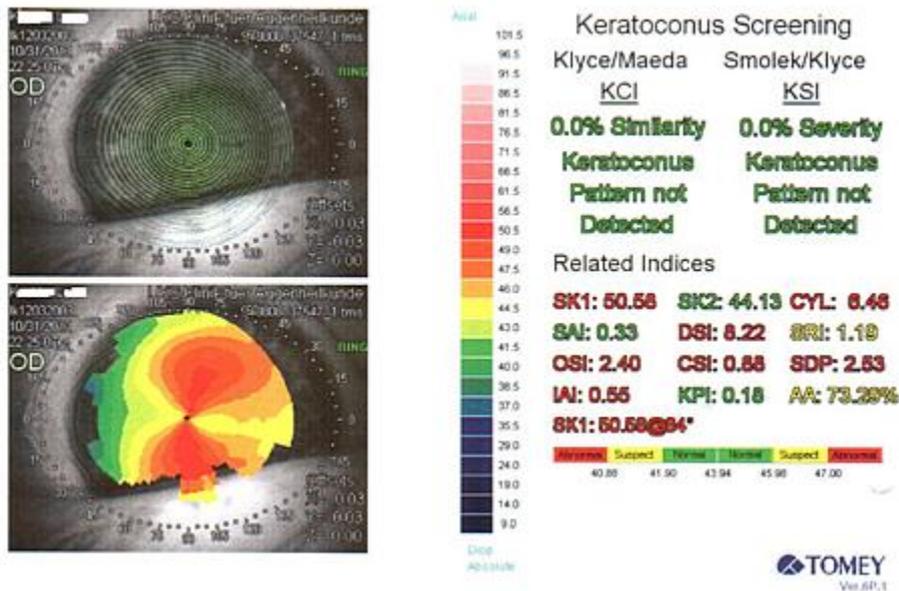


Abbildung 9: Keratoconus-Screening Ausdruck des TMS-5

Durch topographische Daten lässt sich im Verlauf der Erkrankung auch die Progredienz des Keratokonus besser einschätzen. Dies kann sowohl für die Indikationsstellung als auch Planung für eine perforierende Keratoplastik hilfreich sein (Langenbacher et al., 1999).

3.7.3 Ocular Response Analyzer (ORA)

Mit dem Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY, USA) lässt sich in vivo das Deformationsverhalten der Kornea ermitteln und daraus Rückschlüsse auf deren biomechanische Eigenschaften schließen.

Das Gerät gibt hierfür einen auf die Kornea gerichteten Luftstoß ab. Daraufhin verformt sich die Hornhaut und der ORA misst in einem zweiten Schritt dessen Ausmaß und zeitlichen Verlauf. Zunächst wird die Hornhaut über einen planen Zwischenstand konkav eingedellt und gelangt über einen kurzzeitigen erneuten planen Zustand in ihre konvexe Ausgangsform zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man als bidirektionale Applanation (Sekundo, 2007).



Abbildung 10: Ocular Response Analyzer (Sicht des Patienten und Untersuchers)

Für die Untersuchung wird der Patient gebeten seinen Kopf an die Stirnstütze des Gerätes zu lehnen, einen Punkt zu fixieren und nicht zu blinzeln. Für einen Zeitraum von 25 ms wird ein Luftstoß auf die Kornea abgegeben. Dies ist zwar nicht schmerzhaft, aber für schreckhafte Probanden unangenehm, weshalb sich nur wenige der jungen Down-Syndrom-Patienten beide Augen am Ocular Response Analyzer untersuchen ließen.

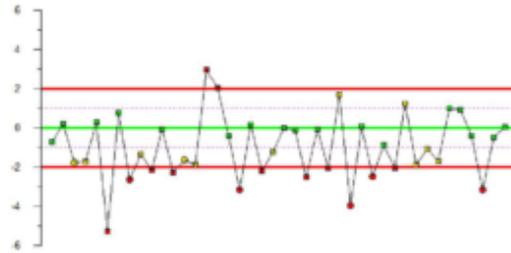
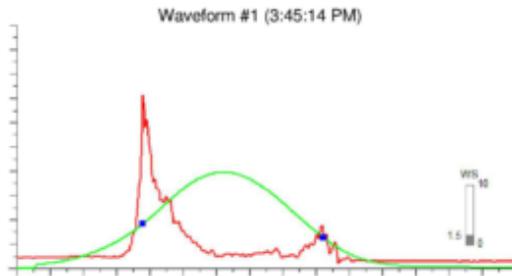
Der Keratoconus Match Index (KMI) und Keratoconus Match Probabilities (KMP) wurden in die statistische Auswertung mit aufgenommen.

Für die frühe Diagnose eines Keratokonus scheint der KMI ein verlässlicher Wert zu sein (Labiris et al., 2014). Neben dem KI lässt sich auch mithilfe des KMI eine Einteilung in Keratokonus-Stadien treffen (Goebels et al., 2015), (Labiris et al., 2013).

Name ID Birth Date Sex Race
 Patient Data Field 1 Patient Data Field 2
 2004 Male Caucasian

LEFT EYE

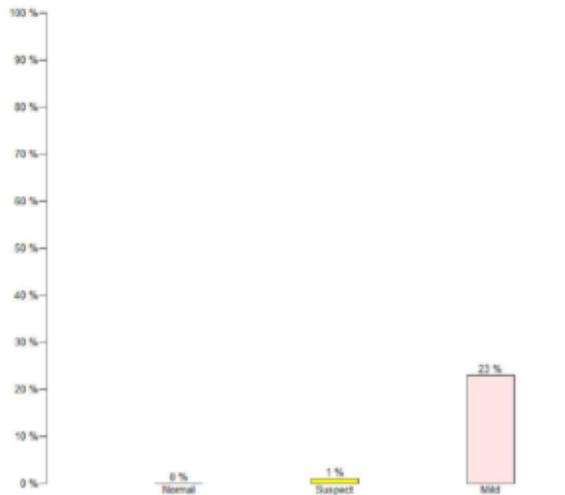
Measurement Date: 10/9/2017



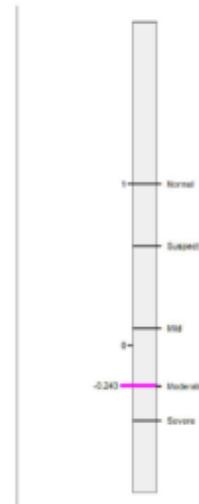
IOPg : 12.3 IOPcc : 16.1 WS : 1.5
 CH : 7.8 CRF : 7.2

Waveform and measurement values

Waveform Parameters Deviation From Mean



Keratoconus Match Probabilities



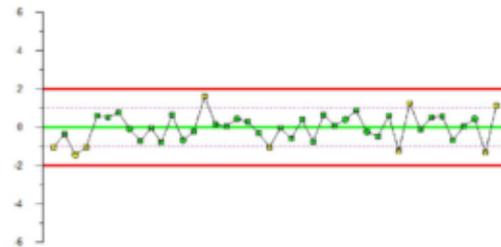
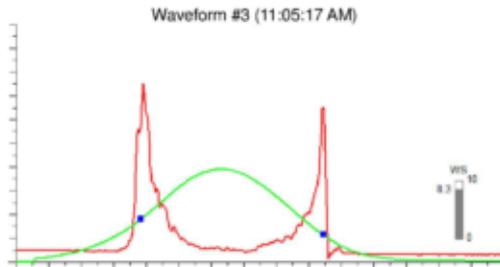
Keratoconus Match Index

Abbildung 11: ORA-Ergebnis eines Patienten mit moderatem Keratokonus des linken Auges (Augenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Name ID Birth Date Sex Race
 Patient Data Field 1 1798 Patient Data Field 2 Male (Unknown)

LEFT EYE

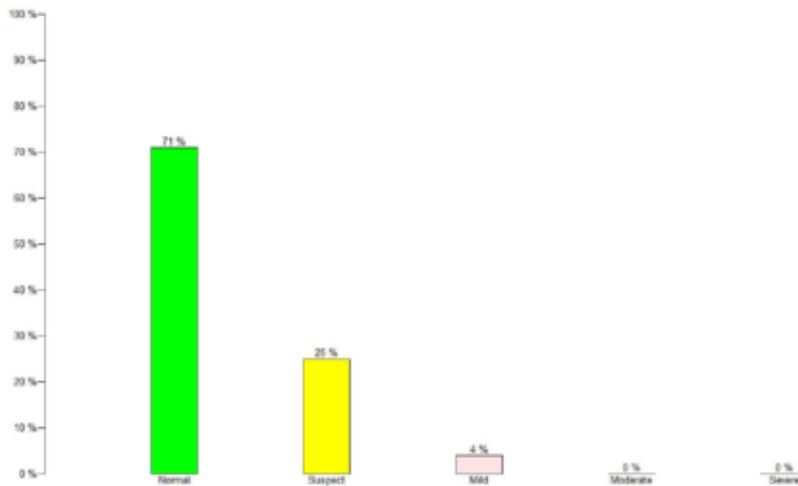
Measurement Date: 7/18/2018



IOPg : 11.2 IOPcc : 14.0 WS : 8.3
 CH : 8.8 CRF : 7.8

Waveform and measurement values

Waveform Parameters Deviation From Mean



Keratoconus Match Probabilities

Keratoconus Match Index

Abbildung 12: ORA-Ergebnis des linken Auges eines Probanden mit unauffälligem Befund (Augenlinik, Universitätsklinikum des Saarlandes)

Für die Diagnosestellung eines Keratokonus scheint jedoch sowohl die Tomo- als auch Topographie zuverlässiger als die Bestimmung der biomechanischen Eigenschaften der Kornea (Müßig et al., 2014).

3.7.4 IOL-Master

Im IOL-Master der Fa. Carl Zeiss-Meditec sind verschiedene Verfahren und Messprinzipien miteinander verbunden. Mittels Teilkohärenzinterferometrie lässt sich die Achsenlänge des Auges ermitteln. Anhand eines klassischen Messverfahrens können die zentralen Hornhautradien bestimmt und durch ein spaltoptisches Verfahren die Vorderkammertiefe erfasst werden. Die notwendige Stärke von Intraokularlinsen kann so im Rahmen einer einzelnen Messung ermittelt werden (Haigis, 2007).

Für die Bestimmung der Hornhautparameter beinhaltet der IOL-Master ein Keratometriemodul. Mit sechs Infrarotleuchtdioden wird die Kornea beleuchtet und ein Sechseckmuster auf ihr projiziert. Eine System-CCD-Kamera nimmt diese Bilder auf und aus der Lage der Projektionen lassen sich die Hornhautradien ermitteln. Zusätzlich können der Weiß-zu-Weiß-Durchmesser der Kornea und die Sehachsenposition auf dieser berechnet werden (Sekundo, 2007).



Abbildung 13: IOL-Master (Sicht des Untersuchers)

Der Patient legt für die Untersuchung Kinn und Stirn an die dafür vorgesehenen Stützen. Für einen kurzen Moment muss er den Zielstrahl fixieren, sodass mit einem Joystick die Achsenlängenbestimmung manuell ausgelöst werden kann. Danach erfolgt nach

mehrmaligem Blinzeln und erneuter Blickfixation die Keratometrie. Zuletzt findet die Ermittlung der Vorderkammertiefe anhand desselben Untersuchungsablaufs statt.

Die Untersuchung am IOL-Master erfolgte zur vollständigen Datenerhebung und möglichen Aufnahme in das Homburger Keratoconuscenter (HKC). Es gingen keine Indizes in die statistische Auswertung mit ein.

3.8 Diagnosestellung

Alle vorangehenden Testergebnisse wurden von Prof. Dr. med. Berthold Seitz, Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, gesichtet und durch ihn die Diagnose Keratokonus ja/nein gestellt.

3.9 Labor

Die Referenzbereiche der Normwerte für die erhobenen Laborparameter sind altersspezifisch und wurden anhand der Referenzliste des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes auf dem Stand vom 10.04.2013 ausgewertet.

Für den Parameter TSH gelten folgende Referenzbereiche:

- Erwachsene: 0,27-4,20 µIU/ml
- Kinder im Alter von 1-6 Jahren: 0,70-5,97 µIU/ml
- Kinder im Alter von 7-11 Jahren: 0,60-4,84 µIU/ml
- Kinder und junge Erwachsene im Alter von 12-20 Jahren: 0,51-4,30 µIU/ml

Für das freie T3 lauten die Referenzwerte:

- Erwachsene: 2,0-4,4 pg/ml
- Kinder im Alter von 1-6 Jahren: 2,41-5,50 pg/ml
- Kinder im Alter von 7-11 Jahren: 2,53-5,22 pg/ml
- Kinder und junge Erwachsene im Alter von 12-20 Jahren: 2,56-5,01 pg/ml

Beim freien T4 sind die Referenzbereiche:

- Erwachsene: 0,93-1,70 ng/dl
- Kinder im Alter von 1-6 Jahren: 0,96-1,77 ng/dl
- Kinder im Alter von 7-11 Jahren: 0,97-1,67 ng/dl
- Kinder und junge Erwachsene im Alter von 12-20 Jahren: 0,98-1,63 ng/dl

Für die Thyreoperoxidase-Antikörper gelten unabhängig vom Alter Werte <34 IU/ml als normwertig.

3.10 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der SPSS Software (IBM SPSS Statistics, Version 21) sowie Microsoft Office Excel 2007.

Es erfolgte die deskriptive, statistische Auswertung der qualitativen und quantitativen Merkmale. Qualitative Merkmale konnten mittels Balkendiagrammen dargestellt werden. Für die quantitativen Merkmale wurden die Lagemaße (Mittelwerte, Maxima und Minima) und Streumaße (Standardabweichung) der Messungen für die gesuchten Parameter ermittelt.

Im Rahmen der Arbeit konnten die Ergebnisse mithilfe von Kontingenztafeln dargestellt werden. Hiermit kann der Zusammenhang zwischen zwei qualitativen Merkmalen dargestellt werden.

| | | | |
|----------|------|--------|-----------|
| | A ja | A nein | Σ |
| B ja | A | B | a+b |
| B nein | C | D | c+d |
| Σ | a+c | b+d | n=a+b+c+d |

Abbildung 14: Aufbau einer Vierfeldertafel

Zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs zweier quantitativer Merkmale wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Er nimmt einen Wert zwischen +1 und -1 ein. Liegt der ermittelte Koeffizient bei 0, liegt keinerlei linearer Zusammenhang vor. Je näher er jedoch bei +1 bzw. -1 liegt, lässt sich ein positiver bzw. negativer Zusammenhang der

Merkmale ermitteln. Er kann jedoch kein Hinweis geben, worauf der Zusammenhang zurückzuführen ist. Zusätzlich wurde bei der Korrelationsanalyse der p-Wert der Korrelation ermittelt.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels exaktem Fisher-Test. Dieser Signifikanztest berechnet den p-Wert auf Grundlage der 2*2-Kontingenztafel und stellt keine Anforderungen an die Größe des Stichprobenumfangs. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% bzw. 0,05 festgelegt. Somit wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Mit dem T-Test für zwei unabhängige Stichproben werden die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben miteinander verglichen und der p-Wert ermittelt.

Als Alternative zum T-Test wurde zur Berechnung des p-Werts bei qualitativen Merkmalen der U-Test von Mann und Whitney angewendet.

Zuletzt erfolgt die Fallzahlplanung mit dem chi-Quadrat-Test unter Verwendung von nQuery Advisor version 7.0. Hierfür wurden die bisher gesammelten Daten verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten der Probanden

Für die Arbeit wurden 36 Probanden untersucht. Aufgrund mangelnder Compliance bei drei der Teilnehmer konnten hiervon schließlich 33 Personen in die Studie aufgenommen werden.

Das Durchschnittsalter der Probanden betrug $14,6 \pm 7,2$ Jahre. Die jüngsten Teilnehmer hatten mit 6 Lebensjahren das Mindestalter zur Studienteilnahme erreicht. Der älteste Proband war 32 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der weiblichen Probanden war mit 15,4 Jahren leicht höher als das der männlichen Teilnehmer, welches 13,8 Jahre betrug. Abbildung 15 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Studienteilnehmer.

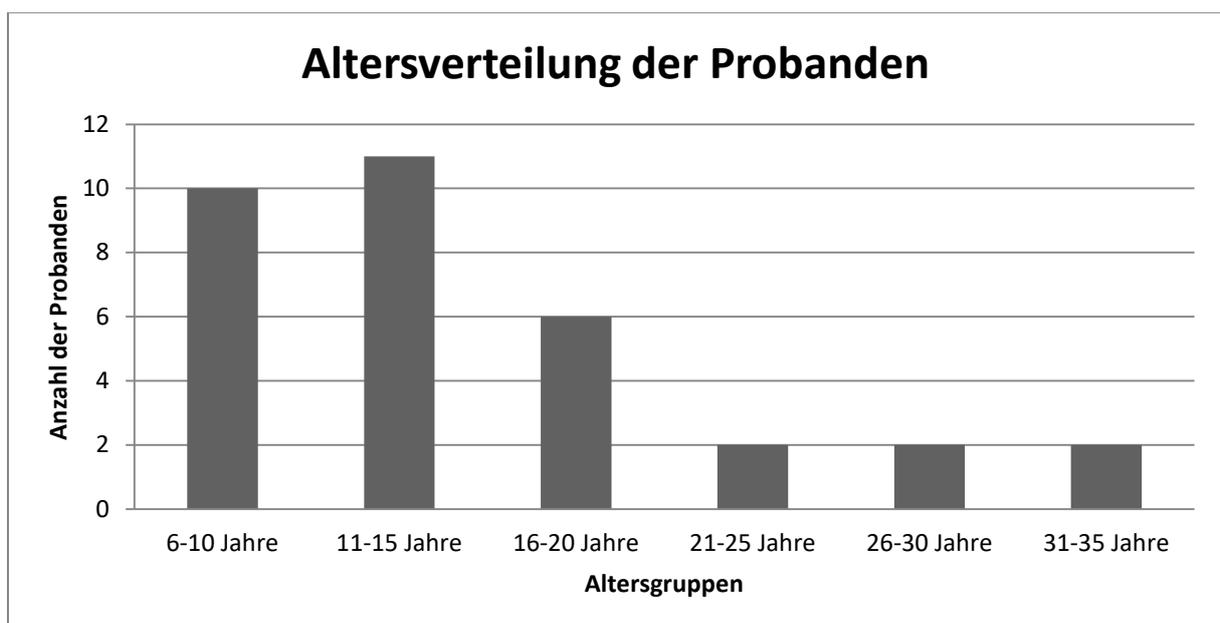


Abbildung 15: Altersverteilung der Probanden

Es ergab sich eine Geschlechterverteilung von 51,5% (17) Mädchen bzw. Frauen und 48,5% (16) Jungen bzw. Männer.

Bis auf eine Studienteilnehmerin waren alle Probanden in Deutschland geboren worden.

4.2 Auswertung des Fragebogens

Anamnestisch gaben 31 der Probanden (93,9%) an deutscher Abstammung zu sein. Eine Probandin (3,0%) stammte aus Luxemburg und ein weiterer Studienteilnehmer (3,0%) berichtete, italienische Wurzeln zu haben.

Zwei der Studienteilnehmer (6,0%) leiden anamnestisch an Neurodermitis. Es gaben 16 weitere Probanden (48,5%) an, unter nicht näher beschriebenen Schilddrüsenproblemen zu leiden. Unter Allergien leiden acht der Studienteilnehmer (24,2%). Am häufigsten wurde hier Amoxicillin als Allergen genannt. Außerdem gaben 14 Probanden (42,4%) an, unter weiteren Erkrankungen, die nicht das Auge betreffen, zu leiden bzw. gelitten zu haben. Am häufigsten wurden hier operierte bzw. nicht-operierte Herzfehler genannt, von denen neun der Studienteilnehmer (27,3%) betroffen waren.

Von den insgesamt 33 Probanden litten 27 (81,8%) unter zunächst nicht näher beschriebenen Sehbeschwerden. Hier wurden vor allem Astigmatismus, Kurz- und Weitsichtigkeit genannt. Nach spezifischeren Augenerkrankungen gefragt, gaben bereits sechs Probanden (18,2%) an, einen Keratokonus zu haben und drei weitere Studienteilnehmer (9,1%) litten an einer nicht weiter beschriebenen Hornhautdystrophie.

Zu ihrer Medikamentenanamnese befragt, bestätigten die 16 (48,5%) Probanden, die zuvor angegeben hatten an Schilddrüsenproblemen zu leiden, L-Thyroxin einzunehmen. Es gaben 15 (45,5%) Studienteilnehmer an, andere Medikamente wie zum Beispiel Vitamin D-Präparate oder Folsäure einzunehmen.

Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer nach vorangegangenen Operationen an den Augen befragt. Dies bejahten vier (12,1%) der Befragten. Eine Person (3,0%) hatte sich 2003 einer Keratoplastik des rechten Auges unterzogen. Zwei weitere Probanden (6,0%) gaben eine vorangegangene Katarakt-OP an und bei einer Probandin (3,0%) waren die Tränenwege dilatiert worden.

Keiner der Studienteilnehmer korrigierte seine Fehlsichtigkeit mit Kontaktlinsen.

Zu ihrer Händigkeit befragt gab der Großteil mit 26 (78,8%) der Befragten rechts an. Drei (9,1%) der Probanden verwendeten häufiger ihre linke Hand und vier (12,1%) der Studienteilnehmer wechselten ihre Hände ab.

Auf die Frage ihres Augenreibe-Verhaltens gaben 26 Probanden (78,8%) an, dies selten zu tun. Vier der Befragten (12,1%) antworteten ihre Augen häufig zu reiben, zwei (6,1%) sogar stark. Lediglich ein Studienteilnehmer (3,0%) verneinte die Frage.

Es gaben 29 (87,9%) Probanden an unter keiner Rauchbelastung im Umfeld zu leiden. Die restlichen vier (12,1%) Studienteilnehmer berichteten einer leichten Rauchbelastung ausgesetzt zu sein.

4.3 Spaltlampenbefund hinsichtlich keratokonustypischer Veränderungen und Skiaksopie

Die Spaltlampenuntersuchung konnte an 31 Probanden vorgenommen werden.

Bei keinem Studienteilnehmer konnte ein prominentes Knötchen an der Hornhaut festgestellt werden.

Subepitheliale Narben fanden sich bei vier (6,4%) der 62 untersuchten Augen. An zwei Augen (3,2%) zeigte sich leichte, an einem (1,6%) starke und an einem weiteren (1,6%) sogar sehr starke subepitheliale Narbenbildung.

Tiefstromale Narben konnten bei vier (6,4%) Augen durch eine Spaltlampenuntersuchung nachgewiesen werden. An zwei untersuchten Augen zeigte sich starke (1,6%) bzw. sehr starke (1,6%) tiefstromale Narbenbildung.

Vogt'sche Linien zeigten sich bei fünf (8,1%) Augen. An einem Auge (1,6%) fand sich die leichte Ausbildung dieser Striae, an einem weiteren (1,6%) waren sie mittelgradig ausgeprägt und insgesamt drei Augen (4,8%) wiesen stark ausgebildete Vogt'sche Linien auf.

Eine parazentrale Verdünnung fand sich bei zehn (6,1%) der untersuchten 62 Augen. Vier Augen (6,5%) zeigten sie leicht, drei (4,8%) mittelgradig, zwei (3,2%) stark und eines (1,6%) sogar sehr stark ausgeprägt.

Zur Untersuchung eines möglicherweise vorkommenden Fleischer-Rings standen 61 Augen zur Verfügung. An fünf (8,2%) der untersuchten Augen konnte dieser nachgewiesen werden. Vier Augen (6,6%) wiesen einen partiellen und ein Auge (1,6%) einen kompletten Fleischer-Ring auf.

Zuletzt wurde der skiaskopische Reflex an insgesamt 53 Augen untersucht. An zwölf (22,6%) Augen war er leicht und an fünf (9,4%) mittelgradig ausgeprägt.

4.4 Auswertung der Laborwerte

Der Durchschnitts-TSH-Wert aller 33 Probanden betrug $3,42 \pm 2,33$ μ IU/ml. Den kleinsten gemessenen TSH-Wert wies eine 16-jährige Probandin auf, er lag bei 0,2 μ IU/ml. Der größte TSH-Wert wurde bei einem 1981 geborenen Patienten erhoben und betrug 12,76 μ IU/ml. Bei 26 (78,8%) der 33 Probanden lag der TSH-Wert in ihrem altersabhängigen Referenzbereich. Bei einer Person (3,0%) war er mit einem Wert von 0,2 μ IU/ml erniedrigt. Sechs Studienteilnehmer (18,2%) wiesen einen ihrem Alter entsprechend erhöhten TSH-Wert auf.

Der fT3-Wert wurde bei 29 Probanden erhoben, sein Mittelwert betrug $3,72 \pm 0,49$ pg/ml. Der niedrigste erhobene fT3-Wert lag bei 2,8 pg/ml, der höchste bei 4,6 pg/ml. Bei allen Studienteilnehmern, bei denen der fT3-Wert gemessen worden war, lag er im entsprechenden altersabhängigen Normbereich.

Der Mittelwert des fT4-Werts, der bei allen 33 Studienteilnehmern gemessen worden war, betrug $1,64 \pm 2,00$ ng/dl. Der kleinste fT4-Wert lag bei 0,69 ng/dl, der höchste bei 12,8 ng/dl. Wenn man die ermittelten Werte mit ihren altersabhängigen Normwerten vergleicht, zeigten 29 Patienten (87,9%) einen normwertigen fT4-Wert. Bei drei weiteren Patienten (9,1%) war er erhöht und ein Proband (3,0%) hatte einen zu niedrigen Wert.

Die Thyreoperoxidase-Antikörper wurden bei 29 Studienteilnehmern im Labor gemessen. Für sie gelten unabhängig vom Alter Werte <34 IU/ml als normwertig, was bei 22 Probanden (75,9%) der Fall war. Sieben Personen (24,1%) wiesen einen erhöhten TPO-AK-Spiegel auf. Der niedrigste gemessene Wert lag bei $< 5,0$ IU/ml, der höchste bei 156,8 IU/ml.

Laborchemisch zeigten 26 (78,8%) der 33 Studienteilnehmer eine euthyreote Stoffwechsellage. Hiervon waren 13 Probanden (50,0% der 26, bzw. 39,4% der 33 Probanden) mit einer L-Thyroxin-Substitutionstherapie versorgt. Eine Studienteilnehmerin (3,0%) wies mit erniedrigten TSH-Werten und normwertigem fT4 eine latente Hyperthyreose auf. Auch diese Probandin hatte L-Thyroxin in ihrer täglichen Medikation. Sechs Studienteilnehmer (18,2%) zeigten laborchemisch eine hypothyreote Stoffwechsellage. Bei fünf dieser Patienten (83,3% der sechs bzw. 15,2% der 33 Studienteilnehmer) wurden lediglich erniedrigte TSH-Werte ermittelt, sodass eine latente Hypothyreose vorlag. Drei der latent hypothyreoten Teilnehmer (60,0% der 5 bzw. 9,1% der 33 Studienteilnehmer) nahmen kein L-Thyroxin ein, während zwei latent Hypothyreote (40,0% der 5 bzw. 6,1% der 33 Probanden) bereits eine Substitutionstherapie erhielten. Bei einem Proband (16,7% der sechs hypothyreoten Teilnehmer bzw. 3,0% aller Probanden) war zusätzlich fT4 erniedrigt und es wurde eine manifeste Hypothyreose diagnostiziert, die noch nicht medikamentös

behandelt worden war. Insgesamt erhielten 16 (48,5%) der 33 Personen eine gewichtsadaptierte Substitutionstherapie mit L-Thyroxin.

Im Rahmen der Arbeit konnten 20 Personen (60,6%) aufgrund ihrer Laboreergebnisse bzw. bereits laufenden Substitutionstherapie als hypothyreat eingestuft werden. Für weitere Berechnungen wurden lediglich die sechs Probanden, welche zum Untersuchungszeitraum laborchemisch eine hypothyreote Stoffwechsellage boten, (18,2% der 33 Probanden) als hypothyreat eingestuft.

4.5 Auswertung der Keratokonusindizes

4.5.1 Tomographie (Pentacam)

Insgesamt 59 Augen konnten an der Pentacam untersucht werden.

Der Durchschnitt der errechneten Indices of Surface Variance (ISV) betrug $62,54 \pm 86,18$ (12-561).

Der durchschnittliche Index of Vertical Asymmetry (IVA) der untersuchten 59 Augen betrug $0,42 \pm 0,52$ (0,05-3,58).

Das arithmetische Mittel des Keratoconus Index (KI) betrug $1,06 \pm 0,11$ (0,73-1,54).

Der durchschnittlich gemessene Index of Height Decentration (IHD) war $0,06 \pm 0,11$ (0,001-0,806).

Beim Topographic Keratoconus Classification (TKC) handelt es sich um einen qualitativen Index. Für die möglichen Ergebnisse des TKC keine Einteilung/ Möglich/ Abnormal/ KK 1/ KK 1-2/ KK 2/ KK 2-3/ KK 3/ KK3-4/ KK 4 ergaben sich folgende Häufigkeiten 28/ 7/ 7/ 5/ 3/ 3/ 2/ 0/ 2/ 2. Die Häufigkeitsverteilung des TKC im Rahmen der Arbeit wird in Abbildung 16 wiedergegeben. Zur besseren Darstellung wurden die Ergebnisse KK 1 mit KK 1-2, KK 2 mit KK 2-3 und KK 3 mit KK 3-4 zusammengefasst.

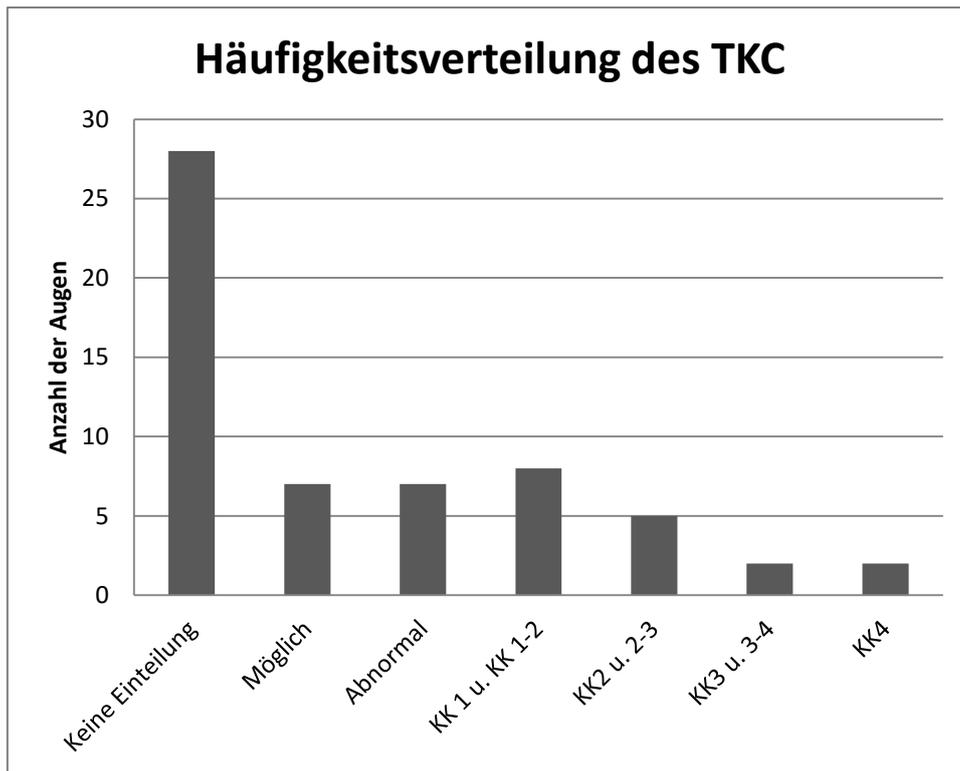


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification)

Hypothyreote Probanden

Für die möglichen Ergebnisse des TKC keine Einteilung/ Möglich/ Abnormal/ KK 1 u. KK 1-2/ KK 2 u. KK 2-3/ KK 3 u. KK3-4/ KK 4 bei den Probanden, welche durch ihre laborchemischen Befunde oder bereits begonnene Substitutionstherapie als hypothyreot eingestuft wurden, ergaben sich folgende Häufigkeiten 17/ 4/ 4/ 6/ 4/ 2/ 2. Die Häufigkeitsverteilung des TKC bei diesen Probanden wird in Abbildung 17 wiedergegeben.

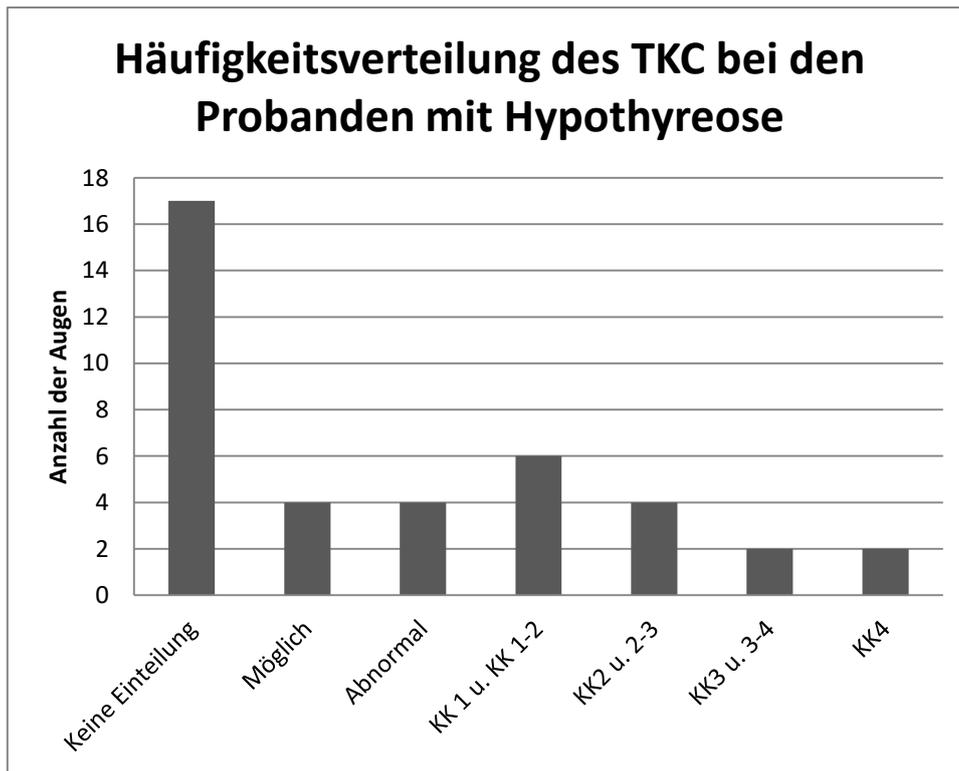


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification) bei den Probanden mit Hypothyreose

Euthyreote Pobanden

Für die möglichen Ergebnisse des TKC keine Einteilung/ Möglich/ Abnormal/ KK 1 u. KK 1-2/ KK 2 u. KK 2-3/ KK 3 u. KK3-4/ KK 4 bei den Probanden ohne Hypothyreose ergaben sich folgende Häufigkeiten 11/ 3/ 3/ 2/ 1/ 0/ 0. Abbildung 18 stellt die Häufigkeitsverteilung des TKC bei den Probanden ohne Hypothyreose dar.

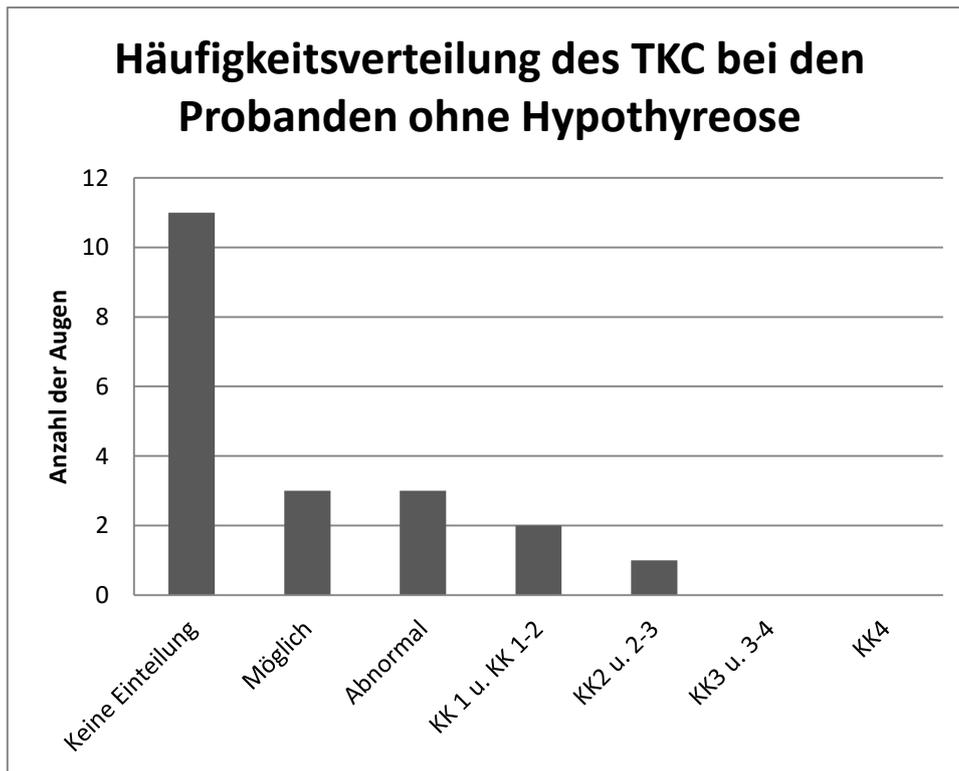


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung des TKC (Topographic Keratoconus Classification) bei den Probanden ohne Hypothyreose

4.5.2 Topographie (TMS-5)

Mit dem TMS-5 konnten insgesamt 62 Augen der Probanden vermessen werden.

Hierbei ergab sich ein arithmetisches Mittel des Klyce/Maeda Index (KCI) von $7,0\% \pm 0,2\%$ (0%-95%). Die 22 Patienten (66,7% der insgesamt 33 Patienten), die diese Untersuchung erfolgreich durchführen ließen, hatten einen KCI $< 5,0\%$ und wurden als gesund klassifiziert.

Der errechnete Durchschnittswert des Smolek/Klyce Index (KSI) lag bei $17,3\% \pm 0,3\%$ (0%-95%). Die Veränderungen wurden bei zehn Patienten (30,3% der insgesamt 33 Probanden, 32,3% der 31 untersuchten Probanden) als normal, bei zwölf Personen (36,4% aller Probanden, 38,7% der untersuchten Probanden) als keratokonusverdächtig und bei neun Teilnehmern (27,3% der 33 bzw. 29,0% der untersuchten Probanden) als keratokonustypisch klassifiziert.

4.5.3 Biomechanik (ORA)

Die Messung am Ocular Response Analyzer konnte an 29 Augen durchgeführt werden.

Der berechnete Mittelwert des Keratoconus Match Index (KMI) betrug $0,21 \pm 0,41$ (-0,449 – 1,143).

Die Ergebnisse der Berechnung des qualitativen Index Keratoconus Match Probabilities (KMP) ergaben eine Verteilung für normal/ mild/ moderate/ suspect/ severe von 2/ 11/ 4/ 9/ 3. Die berechnete Häufigkeitsverteilung des KMP wird in Abbildung 19 dargestellt.

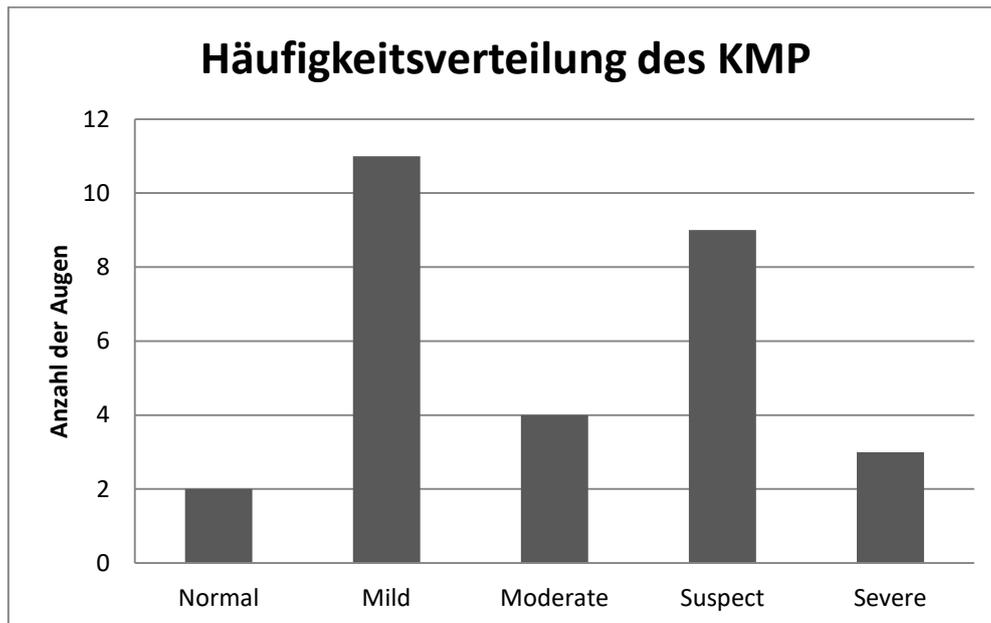


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities)

Hypothyreote Probanden

Für die möglichen Ergebnisse des KMP Normal/ Mild/ Moderate/ Suspect/ Severe bei den Probanden, welche durch ihre laborchemischen Befunde oder bereits begonnene Substitutionstherapie als hypothyreot eingestuft wurden, ergaben sich folgende Häufigkeiten 1/ 9/ 2/ 7/ 3. Die Häufigkeitsverteilung des KMP bei diesen Probanden wird in Abbildung 20 wiedergegeben.

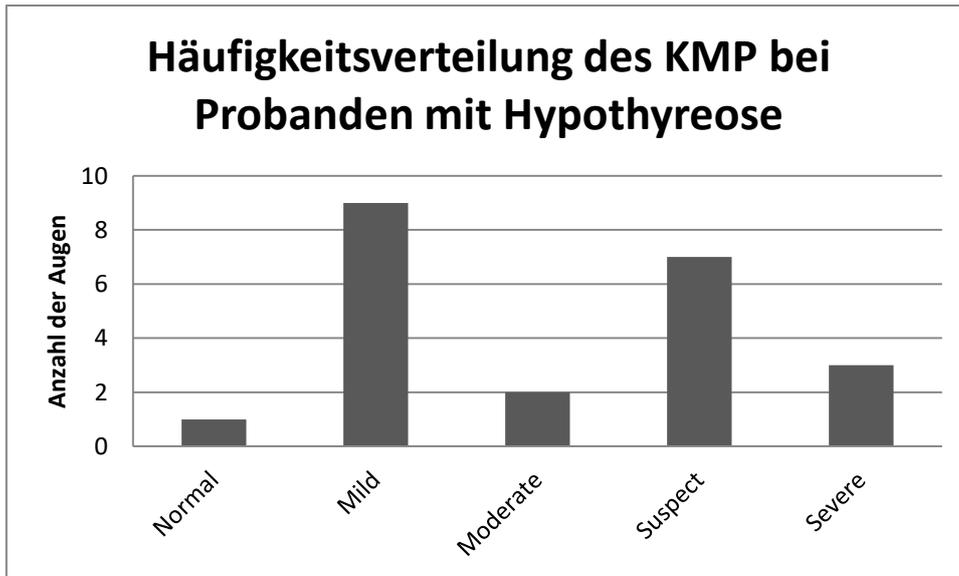


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities) bei den Probanden mit Hypothyreose

Euthyreote Probanden

Für die möglichen Ergebnisse des KMP Normal/ Mild/ Moderate/ Suspect/ Severe bei den Probanden ohne Hypothyreose ergaben sich folgende Häufigkeiten 1/ 2/ 2/ 2/ 0. Die Häufigkeitsverteilung des KMP bei diesen Probanden wird in Abbildung 21 dargestellt.

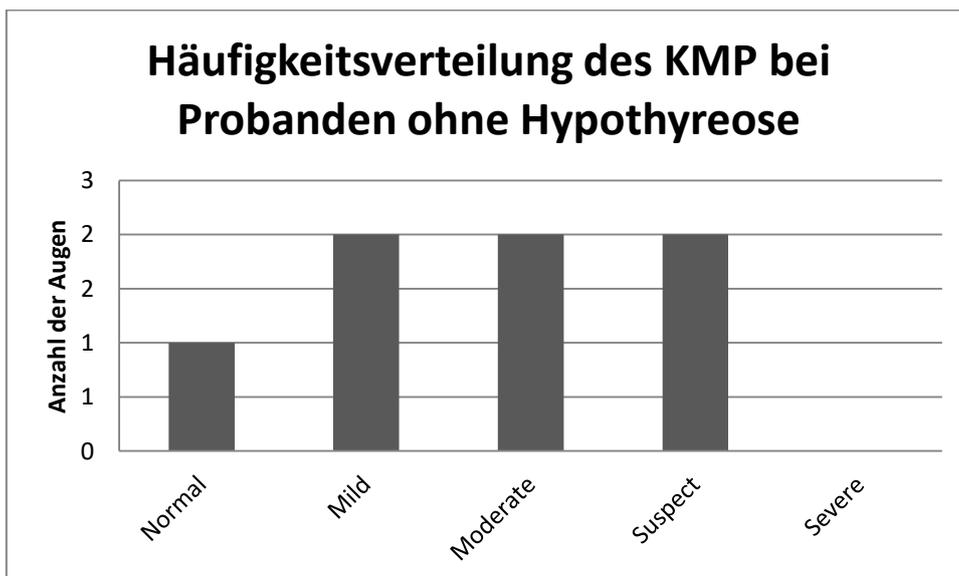


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung des KMP (Keratoconus Match Probabilities) bei den Probanden ohne Hypothyreose

4.6 Gibt es einen statistischen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Keratokonus?

4.6.1 Darstellung der Ergebnisse mithilfe Vierfeldertafeln und Anwendung des exakten Test nach Fisher

Nach Einteilung der Probanden anhand ihrer Ergebnisse, ob eine Hypothyreose vorlag oder nicht bzw. ein Keratokonus diagnostiziert wurde oder nicht, konnten sie in vier Gruppen eingeteilt werden. Keratokonuspatienten wurden in euthyreot (KK+/Hypo-) und hypothyreot (KK+/Hypo+) eingeteilt, ebenso Patienten ohne Keratokonus (KK-/Hypo- und KK-/Hypo+).

Studienteilnehmer, die laborchemisch eine hypothyreote Stoffwechsellaage beziehungsweise eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie erhielten, wurden in die Gruppe der Probanden mit Hypothyreose eingeteilt.

In Abbildung 22 ist die Einteilung aller 33 Studienteilnehmer in die vier möglichen Gruppen mithilfe einer Vierfeldertafel dargestellt. Hier wird ersichtlich, dass elf (55%) der 20 hypothyreoten Probanden einen Keratokonus aufwiesen. Im Vergleich hierzu litten sieben Probanden (53,8%) mit euthyreoter Stoffwechsellaage ebenfalls an einem Keratokonus.

| | | | |
|--------|------|------|----|
| | KK + | KK - | |
| Hypo + | 11 | 9 | 20 |
| Hypo - | 7 | 6 | 13 |
| | 18 | 15 | 33 |

Abbildung 22: Kontingenztafel: Einteilung der 33 Studienteilnehmer in die Gruppen Keratokonus positiv (KK+) und negativ (KK-) sowie Hypothyreose positiv (Hypo+) und negativ (Hypo-)

Mit dem exakten Test nach Fisher lässt sich hier ein p-Wert von $p=1$ berechnen. Dies bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt.

Unterscheidung nach Geschlecht

Des Weiteren wurden die 33 Probanden anhand ihres Geschlechts in zwei Gruppen unterteilt und die Ergebnisse ebenfalls mithilfe von Kontingenztafeln dargestellt.

In Abbildung 23 ist die Einteilung der 16 männlichen Studienteilnehmer ersichtlich. Drei (30,0%) der zehn an Hypothyreose erkrankten Männer litten zusätzlich an einem

Keratokonius. Ebenfalls drei (50,0%) der männlichen Probanden, welche eine euthyreote Stoffwechsellage boten, litten an dieser pathologischen Hornhautveränderung.

| | KK + | KK - | |
|--------|------|------|----|
| Hypo + | 3 | 7 | 10 |
| Hypo - | 3 | 3 | 6 |
| | 6 | 10 | 16 |

Abbildung 23: Kontingenztafel: Einteilung der 16 männlichen Probanden

Der p-Wert, der mit dem exakten Test nach Fisher berechnet wurde, beträgt hier $p=0,61$ und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der Gruppen auf.

In der Vierfeldertafel, die in Abbildung 24 dargestellt ist, konnten die Ergebnisse der 17 weiblichen Studienteilnehmer abgebildet werden. Von den zehn Probandinnen mit einer Schilddrüsenunterfunktion hatten acht (80,0%) einen Keratokonius. Jedoch litten auch vier (57,1%) der sieben nicht hypothyreoten Studienteilnehmerinnen an dieser Augenerkrankung.

| | KK + | KK - | |
|--------|------|------|----|
| Hypo + | 8 | 2 | 10 |
| Hypo - | 4 | 3 | 7 |
| | 12 | 5 | 17 |

Abbildung 24: Kontingenztafel: Einteilung der 17 weiblichen Probanden

Der ermittelte p-Wert beträgt hier $p=0,59$ und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen bei den weiblichen Probanden an. Es lässt jedoch in Hinblick auf die gesamte Probandenschaft und im Vergleich mit den Ergebnissen der männlichen Probanden eine leichte Tendenz vermuten.

Aus Abbildung 23 lässt sich ebenfalls ablesen, dass insgesamt sechs (31,3%) der 16 männlichen Probanden an einem Keratokonius litten. Abbildung 24 zeigt, dass zwölf (70,6%) der 17 weiblichen Studienteilnehmerinnen von der Augenerkrankung betroffen waren. Der hier ermittelte p-Wert liegt bei $p=0,08$ und beweist keinen signifikanten Unterschied der Keratokoniushäufigkeit zwischen den Geschlechtern. Der ermittelte p-Wert könnte jedoch die

Tendenz andeuten, dass bei Down-Syndrom weibliche Probanden eher zur Ausbildung eines Keratokonus neigen.

Unterscheidung nach Alter

Schließlich wurden die insgesamt 33 Studienteilnehmer anhand ihres Lebensalters in zwei Gruppen eingeteilt. 25 (75,8%) der Probanden wurden zur Gruppe der unter 20 Jahre alten Teilnehmer und die restlichen acht (24,2%) in die zweite, ältere Gruppe eingeteilt.

In Abbildung 25 sind die Ergebnisse der jüngeren Probanden in eine Vierfeldertafel eingetragen. Hieraus lässt sich ablesen, dass fünf (41,7%) der zwölf Probanden mit einer Hypothyreose auch einen Keratokonus aufwiesen. Bei den 13 Teilnehmern mit euthyreoter Stoffwechsellage litten sieben (53,8%) Personen an dieser Augenerkrankung.

| | | | |
|--------|------|------|----|
| | KK + | KK - | |
| Hypo + | 5 | 7 | 12 |
| Hypo - | 7 | 6 | 13 |
| | 12 | 13 | 25 |

Abbildung 25: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung <20 Jahre alt waren

Der mit dem exakten Test nach Fisher berechnete p-Wert beträgt $p=0,7$ und deutet auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hin.

Die Vierfeldertafel, die die Ergebnisse der mindestens 20-jährigen Probanden veranschaulicht, ist in Abbildung 26 abgebildet. Alle acht Personen, die in diese Gruppe eingeteilt wurden, litten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer Schilddrüsenunterfunktion. Hiervon wurde bei sechs (75,0%) zusätzlich ein Keratokonus diagnostiziert.

| | | | |
|--------|------|------|---|
| | KK + | KK - | |
| Hypo + | 6 | 2 | 8 |
| Hypo - | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 2 | 8 |

Abbildung 26: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden, die = oder > 20 Jahre waren

Hier konnte kein p-Wert ermittelt werden. Jedoch lässt sich an den Ergebnissen erkennen, dass mit zunehmendem Alter der Probanden die Prävalenz sowohl der Hypothyreose als auch des Keratokonus steigt.

Einteilung nach Hormonstatus

Des Weiteren erfolgte die Einteilung der Probanden nach ihrem laborchemischen Hormonstatus. Hierbei wurden Patienten, die eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie erhielten und zum Untersuchungszeitpunkt einen normwertigen TSH-Wert boten, als euthyreot eingestuft.

In Abbildung 27 sind die Ergebnisse nach dieser Einteilung in einer Vierfeldertafel aufgeführt. Sechs der 33 untersuchten Probanden (19,8%) wiesen laborchemisch eine hypothyreote Stoffwechsellage auf. Von den sechs laborchemisch als hypothyreot eingestuften Probanden waren drei (50,0%) an einem Keratokonus erkrankt. In dieser Abbildung wird ebenfalls veranschaulicht, dass von den Probanden, welche einen Keratokonus aufwiesen, drei (16,67%) auch an einer Hypothyreose litten.

| | | | |
|--------|------|------|----|
| | KK + | KK - | |
| Hypo + | 3 | 3 | 6 |
| Hypo - | 15 | 12 | 27 |
| | 18 | 15 | 33 |

Abbildung 27: Kontingenztafel: Einteilung der Probanden nach ihrem laborchemisch ermittelten Hormonstatus

Der mit dem exakten Test nach Fisher berechnete p-Wert beträgt $p = 1$. Es deutet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen an.

4.6.2 Korrelationsanalyse

Es wurden die TSH-Werte mit den einzelnen Keratokonusindizes, die nach linkem und rechtem Auge getrennt aufgezeichnet worden waren, korreliert und der Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie der p-Wert der Korrelation berechnet. Die Ergebnisse dieser Korrelationen sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt.

4.6.2.1 Pentacam

| | | Blut-TSH (μ IU/ml) |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| ISV (rechts) | Korrelationskoeffizient | 0,097 |
| | p-Wert | 0,616 |
| | N | 29 |
| ISV (links) | Korrelationskoeffizient | 0,271 |
| | p-Wert | 0,147 |
| | N | 30 |
| IVA (rechts) | Korrelationskoeffizient | 0,08 |
| | p-Wert | 0,681 |
| | N | 29 |
| IVA (links) | Korrelationskoeffizient | 0,225 |
| | p-Wert | 0,232 |
| | N | 30 |
| KI (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,157 |
| | p-Wert | 0,415 |
| | N | 29 |
| KI (links) | Korrelationskoeffizient | 0,051 |
| | p-Wert | 0,79 |
| | N | 30 |
| IHD (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,008 |
| | p-Wert | 0,969 |
| | N | 29 |
| IHD (links) | Korrelationskoeffizient | 0,1 |
| | p-Wert | 0,601 |
| | N | 30 |
| TKC (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,2 |
| | p-Wert | 0,289 |
| | N | 30 |
| TKC (links) | Korrelationskoeffizient | 0,314 |
| | p-Wert | 0,091 |
| | N | 30 |

Tabelle 1: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung der Pentacam: ISV, IVA, KI, IHD, TKC. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n)

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab bei der Korrelation der Keratokonusindizes der Pentacam mit dem TSH für den ISV beider Augen, IVA beider Augen, KI des linken Auges, IHD des linken Auges sowie TKC des linken Auges einen positiven Wert, was für

eine positive Korrelation spricht. Demgegenüber konnte für die Korrelation des TSH mit dem KI des rechten Auges, IHD des rechten Auges und TKC des rechten Auges ein negativer Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt werden, welcher für eine negative Korrelation steht.

Der Korrelationskoeffizient erreichte bei keiner Korrelation der Keratokonusindizes der Pentacam mit dem TSH-Wert einen Wert, der Ausdruck eines starken Zusammenhangs zweier Variablen wäre. Jedoch fand sich beim TKC des linken Auges mit einem Wert von 0,314 ein Hinweis auf eine mittlere, positive Korrelation der beiden Variablen.

Der errechnete p-Wert lag bei keiner der Korrelationen zwischen den Keratokonusindizes der Pentacam mit dem TSH-Wert unter dem festgelegten Signifikanzniveau $p \leq 0,05$. Er erreichte jedoch bei der Korrelation des TKC des linken Auges einen Wert von 0,091.

4.6.2.2 TMS-5

| | | Blut-TSH (μ IU/ml) |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| KCI (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,177 |
| | p-Wert | 0,34 |
| | N | 31 |
| KCI (links) | Korrelationskoeffizient | -0,135 |
| | p-Wert | 0,468 |
| | N | 31 |
| KSI (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,015 |
| | p-Wert | 0,936 |
| | N | 31 |
| KSI (links) | Korrelationskoeffizient | -0,042 |
| | p-Wert | 0,821 |
| | N | 31 |

Tabelle 2: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung des TMS-5: KCI und KSI. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n)

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab bei der Korrelation der Keratokonusindizes des TMS-5 mit dem TSH sowohl für den KCI als auch KSI beider Augen einen negativen Wert, welcher für eine negative Korrelation spricht.

Der Korrelationskoeffizient erreichte bei keiner Korrelation der Keratokonusindizes des TMS-5 mit dem TSH-Wert einen Wert, der Ausdruck eines starken Zusammenhangs zweier

Variablen wäre. Die Korrelationen mit dem KCI des rechten und linken Auges ergaben jedoch mit den Werten -0,177 bzw. -0,135 Hinweise auf eine schwache, negative Korrelation.

Der errechnete p-Wert lag bei keiner der Korrelationen zwischen den Keratokonusindizes des TMS-5 und dem TSH-Wert unter dem festgelegten Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4.6.2.3 ORA

Für die Korrelationsanalyse des KMP wurde dessen Wert (Normal, Suspect, Mild, Moderate, Severe) gemäß einer Rangfolge in Zahlenwerte umgewandelt (0, 1, 2, 3, 4).

| | | Blut-TSH (μ IU/ml) |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|
| KMI (rechts) | Korrelationskoeffizient | 0,428 |
| | p-Wert | 0,067 |
| | N | 19 |
| KMI (links) | Korrelationskoeffizient | 0,103 |
| | p-Wert | 0,777 |
| | N | 10 |
| KMP (rechts) | Korrelationskoeffizient | -0,572 |
| | p-Wert | 0,01 |
| | N | 19 |
| KMP (links) | Korrelationskoeffizient | -0,33 |
| | p-Wert | 0,928 |
| | N | 10 |

Tabelle 3: Korrelation des TSH-Werts mit den Indizes der Messung des Ocular Response Analyzer: KMI und KMP. Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und Anzahl der untersuchten Augen (n)

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab bei der Korrelation der Keratokonusindizes des Ocular Response Analyzer mit dem TSH für den KMI beider Augen einen positiven Wert, der für eine positive Korrelation steht. Für den KMP des linken und rechten Auges konnte jeweils ein negativer Korrelationskoeffizient ermittelt werden, was für eine negative Korrelation spricht.

Der Korrelationskoeffizient erreichte bei der Korrelation des KMI des linken Auges mit dem TSH-Wert einen Wert, der Ausdruck eines geringen, positiven Zusammenhanges ist. Die Korrelationen mit dem KMI des rechten Auges und KMP des linken Auges ergaben mit den Werten 0,428 bzw. -0,33 Hinweise auf eine moderate positive bzw. negative Korrelation. Die

Korrelationsanalyse des KMP des rechten Auges mit dem TSH-Wert ergab einen Korrelationskoeffizienten von -0,572. Dies spricht für eine starke, negative Korrelation der beiden Variablen.

Der errechnete p-Wert lag bei den Korrelationen für den KMI beider Augen und KMP des linken Auges mit dem TSH-Wert über dem festgelegten Signifikanzniveau $p \leq 0,05$. Bei der Korrelation von TSH mit dem KMP des rechten Auges wurde ein p-Wert von 0,01 ermittelt. Diese Korrelation konnte somit als signifikant von 0 verschieden angesehen werden.

4.6.3 t-Test bei nominalen Keratokonusindizes zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose

Mithilfe des t-Tests konnten die nominalen Keratokonusindizes der an einer Schilddrüsenunterfunktion leidenden Probanden und den restlichen Studienteilnehmern verglichen und der jeweilige p-Wert errechnet werden.

Beim Keratokonus Match Index lag der p-Wert am rechten/ linken Auge bei 0,73/ 0,87. Der p-Wert des Klyce/Maeda Index des rechten/ linken Auges war 0,19/ 0,83. Der Vergleich der beiden Gruppen mithilfe des Smolek/Klyce Index des rechten/ linken Auges ergab einen p-Wert von 0,83/ 0,19. Bei Durchführung des t-Test anhand des Index of Surface Variance des rechten/ linken Auges betrug der ermittelte p-Wert 0,89/ 0,16. Der p-Wert bei Berechnung anhand des Index of Vertical Asymmetry aller untersuchter rechten/ linken Augen war 0,83/ 0,26. Für den Vergleich der beiden Gruppen mithilfe des Keratoconus Index aller gemessenen rechten/ linken Augen wurde ein p-Wert von 0,19/ 0,57 ermittelt. Der errechnete p-Wert des Index of Height Decentration der rechten/ linken Augen war 0,69/ 0,26.

Es konnte bei keinem dieser Keratokonusindizes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose festgestellt werden.

4.6.4 U-Test von Mann und Whitney bei ordinalen Keratokonusindizes zwischen Probanden mit und ohne Hypothyreose

Um die Keratokonusindizes Keratoconus Match Probabilities (KMP) und Topographic Keratoconus Classification (TKC) bei Probanden mit und ohne Hypothyreose zu vergleichen, wurde der U-Test von Mann und Whitney durchgeführt.

Für die Berechnung wurden die Werte des KMP (Normal, Suspect, Mild, Moderate, Severe) gemäß einer Rangfolge in Zahlenwerte umgewandelt (0, 1, 2, 3, 4). Den Werten des TKC

(keine Einteilung u. Abnormal, Möglich u. KK1 u. KK 1-2, KK2 u. KK2-3, KK 3 u. KK3-4, KK4) wurden ebenfalls Zahlenwerte (0, 1, 2, 3, 4) zugeteilt.

Beim TKC des rechten/ linken Auges errechnete sich ein p-Wert von 0,45/ 0,35.

Beim Vergleich der beiden Gruppen mithilfe des U-Test ergab sich beim KMP für das rechte/ linke Auge ein p-Wert von 0,36/ 1.

Somit wurde weder beim TKC noch beim KMP das Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ erreicht und kein statistisch signifikanter Unterschied der Werte zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen.

4.6.5 t-Test für zwei unverbundene Stichproben zwischen Probanden mit und ohne Keratokonus

Mithilfe des t-Test konnten die ermittelten Schilddrüsenwerte der Probanden, bei denen ein Keratokonus diagnostiziert worden war, und denen, die nicht an dieser Augenerkrankung litten, verglichen und der p-Wert ermittelt werden.

Beim Vergleich der beiden Gruppen mithilfe des TSH-Werts wurde ein p-Wert von 0,24 ermittelt.

Der p-Wert bei Berechnung anhand des fT4 ergab 0,46, für fT3 betrug er 0,01.

Der p-Wert nach Durchführung des t-Tests mithilfe der gemessenen TPO-Antikörper bei Probanden der beiden Gruppen betrug 0,64.

Der für fT3 ermittelte p-Wert von 0,01 wies einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Keratokonus nach. Sowohl beim TSH, fT4 als auch den Thyreoperoxidase-Antikörpern zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.7 Fallzahlplanung

Es erfolgte eine Fallzahlplanung mit dem chi-Quadrat-Test unter Verwendung von nQuery Advisor version 7.0.

Nach diesen Berechnungen sind zwei gleich große Gruppen mit und ohne Hypothyreose mit jeweils 1500 Probanden mit Down-Syndrom notwendig, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen. Dies ist eine kaum zu erreichende Zahl.

Werden die Probanden nach ihrem laborchemischen Hormonstatus eingeteilt und eine bereits vorhandene Substitutionstherapie nicht berücksichtigt, ergibt sich für die Fallzahlplanung eine Gruppengröße von jeweils 906 Personen.

Unsere oben genannten Ergebnisse der weiblichen Probanden konnten wir ebenfalls in die Poweranalyse zur Fallzahlberechnung einfließen lassen. Hierbei ergab sich, dass zwei gleich große Gruppen mit und ohne Hypothyreose mit jeweils 40 Probandinnen mit Down-Syndrom notwendig wären, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen.

5 Diskussion

In der Normalbevölkerung liegt die Inzidenz des Keratokonus bei 1:2.000. Etwa 1% aller Erwachsenen leidet unter der erworbenen Form der Hypothyreose. Ein Keratokonus zeigt sich beim Down-Syndrom mit einer Inzidenz von 5-15% und etwa 20% der Patienten entwickeln eine Hypothyreose.

Das Ziel unserer Studie war es herauszufinden, wie häufig Keratokonus bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom auftritt und in welchem Zusammenhang dieser mit einer Schilddrüsenunterfunktion steht. Es sollte die Frage geklärt werden, ob eventuell nur bei Patienten mit Hypothyreose ein Keratokonus vorliegt.

Auf den aktuellen Stand der Forschung, Ausführungen über mögliche Schwierigkeiten in der Umsetzung der Untersuchungen, eine kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen sowie ein Ausblick der Studie soll im folgenden Teil der Arbeit weiter eingegangen werden.

5.1 Einfluss der Schilddrüse auf die Kornea

Es besteht der klinische Verdacht, dass Schilddrüsenerkrankungen Einfluss auf die Eigenschaften der Kornea nehmen. Gatzioufas et al. beschreiben den Fall einer 47-jährigen Patientin, die im März 2012 unter einem zunehmenden Visusverlust litt. In ihrem Blutplasma zeigten sich erhöhte TSH-Werte, woraufhin eine Hypothyreose diagnostiziert wurde. Nach Substitution mit Schilddrüsenhormonen besserten sich sowohl der Visus als auch die TSH-Werte im Blutplasma. Die Arbeitsgruppe um Gatzioufas konnte zusätzlich Thyroxin-Rezeptoren in der menschlichen Kornea nachweisen (Gatzioufas et al., 2014). Im Fall einer 33-jährigen Schwangeren zeigte sich zeitgleich neben einer starken Verschlechterung ihres bekannten, bilateralen Keratokonus mit Entwicklung eines akuten Keratokonus eine leichte Hypothyreose. Es konnte eine chronische, asymptomatische Autoimmunthyreoiditis nachgewiesen werden. Nach sechswöchiger Behandlung mit L-Thyroxin zeigte sich eine allmähliche Besserung des Keratokonus (Gatzioufas et al., 2008). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Flaskó. Sie konnte keinen Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsenunterfunktion und einem Keratokonus bei Patienten ohne Down-Syndrom nachweisen (Flaskó et al., 2019).

Die Arbeitsgruppe um Bahceci untersuchte die Hornhautdicke bei Patienten, die an einer Hypothyreose litten. Ihren Ergebnissen zufolge scheint die Schilddrüsenunterfunktion eine

reversible Zunahme der Korneadicke zu verursachen. Dies könnte auch zu einer Zunahme des realen Augeninnendrucks führen (Bahceci et al., 2005).

Bereits ältere Studien zeigten, dass Schilddrüsenhormone einen Einfluss auf die embryonale Entwicklung der Kornea haben. Masterson et al. untersuchten embryonale Hühner-Hornhäute und stellten fest, dass Schilddrüsenhormone die Entwicklung des Endothels und Epithels der Kornea beeinflussten. Durch Gabe von Schilddrüsenhormonen konnte die in der Entwicklung wichtige Dehydratation der Kornea und somit die Zunahme der Transparenz der Kornea beschleunigt werden (Masterson et al., 1977), (Coulombre et al., 1964). Konrad et al. konnten nachweisen, dass Schilddrüsenhormone die Expression der Gene für die Keratan Sulfat Proteoglycan (KSPG) Synthese und Kohlenstoffanhydrase verändern (Conrad et al., 2006). Die wichtige Rolle der Schilddrüsenhormone für die Entwicklung der Hornhaut hängt vor allem mit ihrer Beteiligung an der Kollagensynthese zusammen. Sie verbessern sowohl das Wachstum als auch die Reifung des Kollagens.

Die Arbeitsgruppe um Kahán wies erhöhte T4-Werte in der Tränenflüssigkeit bei Patienten mit Keratokonus nach. Sie nehmen an, dass dies entweder mit einer schlechteren Bindung des T4 an den epithelialen Hormonrezeptor oder einem niedrigeren Bedarf an T4 aufgrund einer reduzierten Kollagensynthese zusammenhängt (Kahán et al., 1990). Thanos et al. bestätigten im Rahmen ihrer Untersuchungen die erhöhten T4-Werte in der Tränenflüssigkeit bei Patienten mit Keratokonus. Sie wiesen zusätzlich eine erhöhte Konzentration der T4-Rezeptoren an den Keratozyten nach (Thanos et al., 2016). Die Arbeitsgruppe um Stachon fand im Rahmen ihrer Untersuchungen ebenfalls erhöhte fT4-Konzentrationen im Kammerwasser bei Patienten mit Keratokonus (Stachon et al., 2017).

Dass Hormone generell Einfluss auf die Funktion des Auges besitzen, konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden. Zunächst gelang Ogueta et al. der Nachweis eines Östrogenrezeptors (ER α) in der menschlichen Retina in Augen junger Frauen (Ogueta et al., 1999). Später konnten Suzuki et al. erstmals Östrogen (ER α)-, Progesteron (PR) und Androgenrezeptoren (AR) in der menschlichen Kornea nachweisen (Suzuki et al., 2001). Welche Rolle diese Rezeptoren in der Genese bestimmter Augenerkrankungen spielen, bleibt jedoch noch unklar. Hafezi et al. berichteten von dem Fall einer 33-jährigen Patientin, die nach beidseitiger LASIK-Operation in ihren folgenden Schwangerschaften eine bilaterale iatrogene Keratektasie entwickelte. Nachdem es in der ersten Schwangerschaft zu dieser Komplikation gekommen war, führte man an beiden Augen Kollagen-Crosslinking durch. Doch trotz dieser Behandlung kam es in der zweiten Schwangerschaft erneut zu einer Exazerbation der Keratektasie. Deshalb scheint es, dass die Veränderungen im Östrogenspiegel eine Rolle in der Pathogenese dieser iatrogenen Komplikation spielen könnten (Hafezi et al., 2008). Spoerl et al. untersuchten die biomechanischen

Veränderungen in der Kornea, die durch Östrogen hervorgerufen werden. Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss des Hormons auf die Dicke und die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Unter Östrogeneinfluss nehmen die Steifheit der Kornea ab und deren Dicke zu. Dafür stimuliert es zum einen die Bildung von Glykosaminoglykanen, zum anderen führt es zu einer Wasseranreicherung in dem Gewebe. Es wird auch ein Einfluss des Hormons auf die Endothelzellen der Kornea angenommen. Letztendlich ist es vorstellbar, dass ein Keratokonus teilweise durch den Anstieg von Östrogen bei einer genetisch prädisponierten Kornea nach der Pubertät entstehen kann (Spoerl et al., 2007).

5.2 Die Entstehung des Keratokonus

Bis heute sind die Ursachen für die Entstehung eines Keratokonus nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass oxidativer Stress bei der Entstehung eines Keratokonus beteiligt ist. Die Anreicherung von Sauerstoffradikalen kann Zellen schädigen. Kenney et al. konnten in Korneas, die einen Keratokonus aufwiesen, einen erhöhten Wert für Cathepsin V/L2, -B und -G, welches die Produktion von Wasserstoffperoxid steigert, nachweisen. Des Weiteren fanden sie verminderte Werte für TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase), welches eine Rolle bei der Degeneration der Kornea spielt (Kenney et al., 2005). Das Gen für die Cu/Zn Superoxid Dismutase (SOD1) befindet sich auf dem Chromosom 21. Es steigert die Zunahme von reaktiven Sauerstoffspezies, was ebenfalls zu vermehrt oxidativem Stress führt (Campos et al., 2015). Dieser oxidative Stress könnte an der Entstehung eines Keratokonus beteiligt sein.

Weitere Studien zeigen, dass in der Pathogenese des Keratokonus neben dem oxidativen Stress auch die Apoptose der Keratozyten (Kim et al., 1999), Aktivität von Proteasen (Balasubramanian et al., 2012) (Zhou et al., 1998), Akkumulation von mtDNA (Atilano et al., 2005), Veränderung in lysosomalen Enzymen (Sawaguchi et al., 1989) und Transkriptionsfaktoren sowie Eisenablagerungen (Loh et al., 2009) eine Rolle spielen könnten. Die Arbeitsgruppe um Stachon wies in Keratokonus-Keratozyten eine verminderte Arginase-Aktivität nach. Hieraus resultierte sowohl eine erniedrigte Harnstoff-Konzentration als auch eine beeinträchtigte Kollagen-Synthese bei verminderter Hydroxyprolin-Konzentration (Stachon et al., 2017).

Obwohl nur ein Teil der Erkrankungen vererbt ist, spielt doch auch eine genetische Komponente in der Entstehung des Keratokonus eine Rolle. Durch moderne Untersuchungsverfahren wie die Videokeratoskopie lassen sich bereits frühe Veränderungen

der Kornea feststellen, sodass eine familiäre Häufung früher festgestellt werden kann. Auch in Zwillingsstudien konnten bei monozygoten Zwillingen übereinstimmende Ergebnisse nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang sind auch mit dem Keratokonus assoziierte Erkrankungen von Interesse, wie z. B. das Down-Syndrom (Edwards et al., 2001). In weiteren Studien konnten Gen-Loci nachgewiesen werden, die bei der Entstehung des Keratokonus eine Rolle spielen könnten. Hierzu zählen die visual system homeobox Gene 1 (VISX1), die Superoxid Dismutase 1 (SOD1), Lysyl Oxidase (LOX) und weitere Gene für den Kollagenstoffwechsel (COL4A1-4, COL5A1) (Chang et al., 2013), (Nielsen et al., 2013). Bochert et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studien die Genexpression in Keratokonus-Hornhäuten. Sie fanden eine erhöhte Expression an Kollagenen, Versican, Bindungsfaktoren, Proteinasen und Zelladhäsionsproteine. Daneben war die Expression von Selenoprotein P, Flavinmonooxygenasen, Zytoskelettproteine und Genen für die Augenstrukturentwicklung (TIGR, Eab1) vermindert (Bochert et al., 2003).

Des Weiteren könnten auch äußere Faktoren eine Rolle spielen. Bei einer weiteren Studie fand man eine Assoziation zwischen der Entwicklung eines Keratokonus und häufigem Augenreiben (Haugen, 1992). Ob jedoch das vermehrte Augenreiben einen Keratokonus auslöst, verschlimmert oder lediglich ein Symptom der Grunderkrankung ist, bleibt unklar (Edwards et al., 2001). Yeniad et al. beschrieben den Fall einer 23-jährigen Frau, die sich drei Jahre nach einer erfolgreichen beidseitigen Keratoplastik mit einem erneuten Keratokonus vorstellte. Sie litt außerdem unter einer allergischen Konjunktivitis und berichtete über gelegentlich starkes Augenreiben. Die Arbeitsgruppe nimmt in diesem Fall an, dass es durch das starke Augenreiben zu einem mechanischen Trauma gekommen war und sich deshalb so schnell erneut ein Keratokonus gebildet hatte (Yeniad et al., 2009). Die Arbeitsgruppe um Ioannidis berichtete über ein 7-jähriges ansonsten gesundes Mädchen, das seitdem sie sechs Monate alt war, ständig das rechte Auge rieb. Schließlich hatte sich ein einseitiger Keratokonus gebildet. Als es gelang das Mädchen von dem ständigen Augenreiben abzuhalten, stabilisierten sich die Werte und die Erkrankung schritt nicht weiter voran (Ioannidis et al., 2005). Menschen mit Trisomie 21 weisen neben einer erhöhten Inzidenz für einen Keratokonus auch die Neigung zu starkem Augenreiben auf (Haugen, 1992).

Neben den bereits genannten Faktoren, gibt es auch Hinweise darauf, dass eine entzündliche Komponente eine Rolle spielen könnte (Gatzioufas et al., 2017). Stachon et al. wiesen dementsprechend in Keratozyten bei Keratokonuspatienten eine gesteigerte Expression der mRNA des Gens NF- κ B und Enzyms iNOS nach. Beide spielen eine entscheidende Rolle im Entzündungsprozess (Stachon et al., 2019).

Des Weiteren ergaben sich für die Entstehung des Keratokonus ebenfalls Hinweise auf eine neurodegenerative Komponente. Flockerzi et al. stellten mithilfe der konfokalen Mikroskopie der Hornhaut kleinste Veränderungen des subbasalen Nervenplexus der Kornea bei Keratokonuspatienten dar. Die Arbeitsgruppe fand neben einer verminderten Nervenfasernlänge in der Hornhaut auch einen kurvenreicheren Verlauf des subbasalen Nervenplexus (Flockerzi et al., 2020).

In Zusammenschau bleibt die Genese des Keratokonus unklar.

5.3 Down-Syndrom und assoziierte Erkrankungen

Haugen et al. verglichen im Rahmen ihrer Studie die biometrischen Ergebnisse der Augenuntersuchungen von Patienten mit Trisomie 21 und einer Kontrollgruppe. Sie fanden sowohl eine dünnere Kornea als auch höhere Keratometriewerte bei den Patienten mit Down-Syndrom. Zusätzlich zeigten sich häufig ein schräger Astigmatismus sowie eine dünnere Linse. Im Rahmen der Studie konnte eine Vielzahl von Refraktionsfehlern in der Gruppe mit Down-Syndrom festgestellt werden. Haugen et al. nehmen an, dass die generelle Ausdünnung der Kornea eine große Rolle bei der Vielzahl der Hornhautveränderungen beim Down-Syndrom spielt. Dadurch ist die Kornea viel anfälliger für Druck durch das Augenlid oder beim Augenreiben und von Down-Syndrom betroffene Personen neigen zu starkem Augenreiben (Haugen, 1992). Die zentrale Ausdünnung der Kornea muss als prädisponierender Faktor für die Entstehung eines Keratokonus betrachtet werden (Haugen et al., 2001). Eine dünnere Kornea bei Down-Syndrom-Patienten konnten auch Aslan et al. mittels Pentacam nachweisen. Sie fanden ebenfalls heraus, dass auch die Häufigkeit an frühen Formen des Keratokonus in dieser Population signifikant höher als in der Kontrollgruppe war (Aslan et al., 2013). Auch Vincent et al. untersuchten die Kornea von Menschen mit Trisomie 21 und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine bedeutend steilere Krümmung der Kornea. Sie nehmen an, dass Menschen mit Down-Syndrom auch ohne Hinweis auf einen Keratokonus eine veränderte Hornhautform haben. Aber auch bei vielen Eltern der Patienten konnte eine abnorme Hornhauttopographie nachgewiesen werden. Ihre Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass ein Gen auf dem Chromosom 21 für die Entwicklung des Keratokonus verantwortlich ist oder sich die Trisomie 21 auf einen anderen Genlocus auswirkt (Vincent et al., 2005).

Neben dem Keratokonus kommt auch dessen Komplikation, der sog. „akute Keratokonus“, häufiger beim Down-Syndrom vor. Die Arbeitsgruppe um Rochels nimmt an, dass der Grund

hierfür die Störung des Bindegewebsstoffwechsels beim Down-Syndrom ist. Ursächlich scheint ihnen die Bildung eines minderwertigen Kollagens zu sein und durch Zytolyse in den basalen Epithelschichten sowie dem Austritt lysosomaler Enzyme wird dann der Descemettriss mit Eintritt von Kammerwasser in das Hornhautstroma und Trübung der Kornea ausgelöst (Rochels, 1979).

Außerdem ist bekannt, dass bei Patienten mit Down-Syndrom eine erhöhte Prävalenz an Autoimmunstörungen vorliegt. Diese betrifft sowohl das endokrine als auch das exokrine System (Radetti et al., 1986). Schilddrüsenfunktionsstörungen sind dabei in allen Altersgruppen die häufigste endokrine Störung (Waller et al., 2000). Zu den Schilddrüsenfunktionsstörungen beim Down-Syndrom gehören sub-klinische und klinische Hypothyreose, Hyperthyreose und positive Schilddrüsenantikörper (Unachak et al., 2008). Man geht davon aus, dass Gene auf dem Chromosom 21 an der Schilddrüsenentwicklung beteiligt sein könnten. Des Weiteren wurde eine kontinuierlich ansteigende Konzentration an Schilddrüsenautoantikörpern ab einem Alter von acht Jahren gefunden (Karlsson et al., 1998). Es scheint Veränderungen beim Down-Syndrom zu geben, die Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion haben. Hierzu zählen verminderte Seleniumwerte (Nève et al., 1983), eine beeinträchtigte Funktion der Phenylalaninhydroxylase (Shaposnikov et al., 1979) und Überproduktion der DYRK1A (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A) (Dowjat et al., 2007).

5.4 Spielt die Hypothyreose eine Rolle beim Keratokonus bei Down-Syndrom?

Bislang gibt es nur wenige Daten über pathologische Augenbefunde und Systemerkrankungen beim Down-Syndrom (Bromham et al., 2002). Es gab jedoch bereits Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose bzw. Augenerkrankung und einer systemischen Erkrankung herzustellen versuchten. Dudakova et al. fanden im Rahmen ihrer Studie eine deutlich verminderte Aktivität der Lysyl-Oxidase (LOX), welche für die Kollagensynthese benötigt wird, in Gewebeproben von Keratokonushornhäuten. Ein dadurch verändertes Kollagen spielt auch eine Rolle beim Mitralklappenprolaps, welcher sowohl bei Patienten mit Keratokonus als auch mit Trisomie 21 häufiger auftritt (Dudakova et al., 2013).

In einer weiteren Studie fand man heraus, dass ein Nystagmus, Schielen und Myopie bei Kindern mit Down-Syndrom mit Herzfehlern assoziiert sind. Hypothyreose, Hypotonie,

Leukämie, gastrointestinale Fehlbildungen und Hörverlust spielten keine signifikante Rolle (Kranjc, 2012).

Unachak et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Auftreten von kardiovaskulären und gastrointestinalen Erkrankungen zwischen Patienten mit Down-Syndrom mit klinischen Schilddrüsenerkrankungen oder sub-klinischer Hypothyreose zu solchen, die eine normale Schilddrüsenfunktion haben. Aber es scheint mehr Kinder mit Down-Syndrom mit angeborenen Herzfehlern und einer klinischen Schilddrüsenerkrankung zu geben (Unachak et al., 2008).

Es wurde bereits in einer älteren Studie eine Assoziation zwischen angeborenen gastrointestinalen Anomalien und Hypothyreose bei Kindern mit Down-Syndrom beschrieben (Jaruratanasirikul et al., 1998).

Howard et al. berichteten von einem 12-jährigen Jungen mit Down-Syndrom, der unter einer Hyperthyreose sowie einem Exophthalmus litt und einen bilateralen Keratokonus entwickelte. An beiden Augen kam es innerhalb von 16 Monaten zu einem akuten Hydrops. Die Autoren gehen davon aus, dass in diesem Fall die Schilddrüsenerkrankung eine Rolle in der Entwicklung des akuten Keratokonus spielte (Howard et al., 2009).

5.5 Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und Umsetzung

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Probanden waren zum Großteil bereits in der Universitäts- Augen- bzw. –Kinderklinik Homburg/Saar als Patienten bekannt. Sie konnten anhand eines Anschreibens mit beiliegender Elterninformation und Telefonanrufen kontaktiert werden. Des Weiteren fand im Dezember 2012 eine Informationsveranstaltung an der Universitätsklinik des Saarlandes statt. Frau Prof. Dr. med. Barbara Käsmann-Kellner und Herr Prof. Dr. med. Tilman Rohrer informierten interessierte Eltern und Angehörige von Patienten mit Down-Syndrom über Keratokonus, Schilddrüsenerkrankungen und die geplante Studie. Über die Homepage der Selbsthilfegruppe Saar 21 Down-Syndrom Saarland e. V. wurde zusätzlich auf die Studie aufmerksam gemacht. Schließlich nahmen wir Kontakt zu Prof. Dr. med. Wolfgang Henn, dem Leiter der humangenetischen Beratungsstelle der Universität des Saarlandes, auf, um über die genetische Beratungsstelle der Humangenetik weitere Probanden zu akquirieren.

Für die Studie wurden insgesamt 36 Probanden untersucht. Es gestaltete sich teilweise schwierig, die Alltagsplanung der Familien mit der Dauer der Untersuchungen, die mitunter

den ganzen Vormittag dauern konnten, in Einklang zu bringen. Die Probanden sind zum größten Teil fest in ihren Strukturen mit Schule und Arbeitsumfeld integriert, sodass es einen großen organisatorischen Aufwand bedeutete, sich für die Untersuchungen Zeit zu nehmen. Zudem war es außerordentlich wichtig, dass auch die Eltern als Bezugsperson bei den Messungen anwesend waren, sodass der Ablauf für die Kinder bzw. jungen Erwachsenen so angenehm wie möglich gestaltet werden konnte.

Trotz der großen Bemühungen individuell auf die Probanden einzugehen, konnten aufgrund mangelnder Compliance zwei der Teilnehmer schließlich nicht in die Studie aufgenommen werden. Dies schien weniger mit dem Alter der Probanden jedoch mehr mit ihren Komorbiditäten zusammen zu hängen. Bei einigen Probanden war es möglich Untersuchungen so häufig zu wiederholen bis ein optimales Untersuchungsergebnis vorlag, bei anderen musste eine einzelne Messung, manchmal auch an nur einem Auge, ausreichen. Dies war zum Beispiel bei der Untersuchung am Ocular Response Analyzer der Fall.

5.6 Kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen

5.6.1 Epidemiologische Daten

Von 36 untersuchten Patienten konnten schließlich 33 Probanden in die Studie aufgenommen werden. Aufgrund mangelnder Compliance bzw. Voroperationen gelang es bei drei Probanden nicht, eine Einteilung in Keratokonus ja/nein zu treffen.

Das Alter der Probanden wurde bewusst möglichst niedrig gewählt, um auch den Beginn oder frühe Formen einer Keratokonus-Erkrankung nachweisen zu können. Da es sich jedoch hierbei um eine degenerative Erkrankung handelt, kann es durch das junge Alter der Probanden sein, dass einige Augen, die erst zum späteren Zeitpunkt einen Keratokonus entwickeln, aktuell als gesund gewertet wurden.

5.6.2 Auswertung des Fragebogens

Der verwendete Fragebogen ist für das Homburger Keratoconuscenter (HKC) konzipiert und für die Studie angepasst worden.

Nach ihrem Augenreibe-Verhalten gefragt, gaben vier Probanden (12,1%) an, ihre Augen häufig zu reiben. Bei allen vier Probanden konnte ein Keratokonus nachgewiesen werden.

Eine Hypothyreose konnte bei drei der Personen diagnostiziert werden. Zwei Probanden (6,1%) berichteten, dass sie ihre Augen sogar stark rieben. Beide litten unter einer Schilddrüsenunterfunktion, jedoch nur einer der beiden auch an einem Keratokonus. Bereits in früheren Studien konnte eine Assoziation zwischen der Entwicklung eines Keratokonus und häufigem Augenreiben nachgewiesen werden (Haugen, 1992). Die Frage, ob das vermehrte Augenreiben einen Keratokonus auslöst oder lediglich ein Symptom der Grunderkrankung ist, konnte bislang jedoch nicht beantwortet werden. So ist es bei diesen Probanden unklar, ob das Augenreiben oder eine Hypothyreose der Auslöser des Keratokonus ist.

Im Rahmen der Medikamentenanamnese gaben 16 (48,5%) Probanden an, aufgrund von Schilddrüsenproblemen L-Thyroxin einzunehmen. Wie lange die Hormonersatztherapie bereits erfolgte, wurde anhand des Fragebogens nicht erhoben. In Hinblick auf dessen möglichen Einfluss auf eine Keratokonus-Erkrankung erscheint es jedoch sinnvoll, diesen Punkt auf dem Fragebogen zu ergänzen.

5.6.3 Reihenfolge der Untersuchungen

Die ophthalmologische Untersuchung gliederte sich in folgende Abschnitte: Untersuchung an der Spaltlampe, Skiaskopie und Funduskopie.

Die Untersuchung mit der Spaltlampe konnte an 31 Probanden durchgeführt werden. Bei zwei Probanden (6,1% der Probanden) war diese Untersuchung aufgrund mangelnder Compliance nicht möglich.

Der skiaskopische Reflex wurde an insgesamt 53 Augen untersucht. Dies entspricht 80,3% der untersuchten Augen. Die Skiaskopie ist eine sehr subjektive Untersuchungsmethode und deren Durchführung setzt eine gewisse Übung des Untersuchers voraus. Daher wurde die Untersuchung hauptsächlich durch Frau Prof. Dr. Barbara Käsmann-Kellner durchgeführt, was jedoch nicht bei allen Probanden gewährleistet werden konnte.

Die Funduskopie erfolgte zur Vervollständigung der ophthalmologischen Untersuchung, dessen Ergebnisse gingen nicht in die Studie mit ein.

Die Reihenfolge der Messgeräte wurde nach deren Bedeutsamkeit für die spätere Auswertung wie folgt festgelegt:

1. Tomographie (Pentacam)
2. Topographie (TMS-5)
3. Biomechanik (ORA)
4. Biometrie (IOL-Master)

Es konnten 59 Augen an der Pentacam untersucht werden. Bei insgesamt 66 möglichen Augen entspricht dies 89,4%. Der zu untersuchende Patient muss für die Messung einige Sekunden mit den Augen einen Punkt fixieren, sodass die Untersuchung bei mangelnder Compliance nicht bei allen 66 Augen Erfolg hatte.

Mit dem TMS-5 konnten insgesamt 62 Augen der Probanden vermessen werden. Dies entspricht 93,9%. Die höhere Erfolgsquote dieser Messung hängt damit zusammen, dass die Messung lediglich eine Sekunde dauert und vom Untersucher manuell gestartet werden kann.

Die Messung am Ocular Response Analyzer konnte an 29 Augen (43,9%) durchgeführt werden. Da im Rahmen der Untersuchung das Gerät einen gerichteten Luftstoß auf die Kornea abgibt, nahm die Compliance der Patienten nach der ersten Messung stark ab. Immerhin an zehn Probanden konnten beide Augen mittels ORA gemessen werden, während sich neun Probanden nur ein Auge untersuchen ließen.

Mit dem IOL Master konnten insgesamt 35 Augen untersucht werden, dies entspricht 53% der gesamten Augen. Für die Messung muss der Untersuchte den Zielstrahl mit dem Auge fixieren, was für viele Probanden eine Schwierigkeit darstellte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung gingen nicht in die statistischen Auswertungen der Studie ein, wurden jedoch mit in die Entscheidung zur Einteilung Keratokonus ja/nein einbezogen.

In Zusammenschau zeigte sich, dass sich die Spaltlampenuntersuchung bei Patienten mit Down-Syndrom am besten zur Keratokonus-Diagnosestellung eignete, da hier individuell auf die Probanden eingegangen werden kann. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Spaltlampenuntersuchung immer erst eine Spätdiagnose ermöglicht.

5.6.4 Definition Keratokonus

Nach Durchführung aller Untersuchungen wurden die Ergebnisse Prof. Dr. med. Berthold Seitz vorgelegt, welcher anhand der gewonnenen Daten die Einteilung in Keratokonus

ja/nein vornahm. Die Einteilung konnte bei den meisten Probanden anhand mehrerer Untersuchungsergebnisse erfolgen. Bei zwei Kindern mit Down-Syndrom, welche zusätzlich an einer Form des Autismus litten, konnte aufgrund der mangelnden Compliance die Einteilung nur mithilfe der Ergebnisse der Skiaskopie erfolgen. Da diese Untersuchung jedoch stark untersucherabhängig ist, bleibt die Untersuchung an anderen objektiveren Untersuchungsmethoden u. a. den Messgeräten unverzichtbar.

Für die Studie wurden insgesamt 36 Personen mit Down-Syndrom untersucht. Drei von ihnen konnten jedoch nicht in die Studie aufgenommen werden, da aufgrund mangelnder Compliance oder bereits voroperierter Augen keine Einteilung in Keratokonus ja/nein erfolgen konnte.

5.6.5 Definition Hypothyreose

Die Einteilung einer Hypothyreose erfolgte anhand der ermittelten Laborwerte. Es wurden die altersspezifischen Normwerte aus der Referenzliste des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes auf dem Stand vom 10.04.2013 verwendet. Probanden, die eine medikamentös behandelte Hypothyreose hatten, wurden als hypothyreot eingestuft. Wie lange die Hormonersatztherapie bereits erfolgte, wurde im Rahmen des Fragebogens nicht erhoben. In weiteren statistischen Berechnungen wurde nur der aktuelle Hormonstatus zur Einteilung in Hypothyreose ja/nein berücksichtigt. Probanden, die eine Substitutionstherapie erhielten und normwertige Schilddrüsenwerte aufwiesen, wurden dann als euthyreot eingeteilt.

Sechs Studienteilnehmer (18,2%) wiesen einen ihrem Alter entsprechend erhöhten TSH-Wert auf. Bei fünf dieser Patienten (83,3% der sechs bzw. 15,2% der 33 Studienteilnehmer) wurden lediglich erhöhte TSH-Werte ermittelt, sodass eine latente Hypothyreose vorlag. Bei einem Proband (16,7% der sechs hypothyreoten Teilnehmer bzw. 3,0% aller Probanden) war zusätzlich fT4 erniedrigt, hier konnte eine manifeste Hypothyreose diagnostiziert werden. Bei vier Probanden (66,7% der 6 bzw. 12,1% der 33 Probanden), die eine hypothyreote Stoffwechsellage aufwiesen, konnte laborchemisch eine Hypothyreose neu diagnostiziert werden. Zwei latent hypothyreote Probanden (40,0% der 5 bzw. 6,1% der 33 Probanden) erhielten bereits eine Substitutionstherapie.

Es kann diskutiert werden, ob Probanden, die durch eine medikamentöse Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht haben, in die Gruppe der Hypothyreoten eingeteilt werden können. Laborchemisch handelt es sich jedoch nur um eine Momentaufnahme und nach einer Messung kann nicht auf eine dauerhaft euthyreote Stoffwechsellage geschlossen werden. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde jedoch auch der aktuelle

laborchemische Hormonstatus berücksichtigt. Probanden, die eine suffiziente Substitutionstherapie erhielten, wurden dann in die Gruppe der Schilddrüsengesunden eingeteilt. In Zusammenschau wäre eine laborchemische Verlaufskontrolle wünschenswert.

Außerdem muss das Mindestalter der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt von sechs Jahren als erschwerender Faktor zur Rekrutierung von Probanden mit einer laborchemisch hypothyreoten Stoffwechsellage berücksichtigt werden. Zu diesem Zeitpunkt sind Kinder mit Down-Syndrom bereits in regelmäßiger kinderärztlicher Betreuung, sodass eine notwendige Substitutionstherapie bereits begonnen wurde. Die beiden jüngsten Studienteilnehmer, welche unter einer Hypothyreose litten und zum Untersuchungszeitpunkt sechs Jahre alt waren, führten bereits L-Thyroxin als Vormedikation auf. Ein geringeres Mindestalter würde sich jedoch wiederum nachteilig auf die Compliance bezüglich der ophthalmologischen Untersuchungen an den Messgeräten auswirken.

Des Weiteren kann diskutiert werden, ob die Unterscheidung einer latenten von einer manifesten Hypothyreose getroffen werden sollte. Während zur Diagnose einer subklinischen Hypothyreose die Laborergebnisse im Vordergrund stehen, spielt bei der manifesten Form auch die Klinik der Erkrankung eine wesentliche Rolle. Für weitere Studien könnte auch eine Einteilung der latenten Hypothyreose nach Schweregrad anhand der TSH-Werte berücksichtigt werden.

5.6.6 Ergebnisse

Grundsätzlich ist eine gewisse Stichprobenverzerrung bei der Auswahl der Probanden, welche die Ergebnisse der Studie beeinflussen, zu berücksichtigen. Diese kommt zum einen daher zustande, dass die angeschriebenen Probanden bereits Patienten in der Kinder- und Augenklinik des Universitätsklinikums Homburg/Saar waren. Zum anderen war die Bereitschaft der Eltern ihre Kinder an der Studie teilnehmen zu lassen vor allem bei den Probanden höher, bei welchen bereits Probleme mit den Augen bekannt waren und die deshalb ein besonderes Interesse an dem Thema hatten.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten des Keratokonus bei Patienten mit oder ohne Hypothyreose in unserer Studie. Auch nach Aufsplitten in Untergruppen wie der Vergleich nur männlicher Patienten mit/ohne Hypothyreose oder nur weiblicher Probanden mit/ohne Hypothyreose konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Keratokonus zwischen den Geschlechtern konnte ebenfalls nicht dargestellt werden. Die Untersuchung aller Patienten, die jünger als 20 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt waren, ergab auch keine Differenzen zwischen der Gruppe mit und ohne Hypothyreose. Da bei den Probanden, die zum Zeitpunkt

der Untersuchung älter als 20 Jahre waren, alle an einer Hypothyreose litten, konnte hier keine Unterscheidung getroffen werden.

Letztendlich konnte die Frage, ob die Hypothyreose das „missing-link“ zwischen einem Keratokonus und Down-Syndrom ist, nicht abschließend geklärt werden. Im Rahmen der Korrelationsanalyse zwischen den Keratokonusindizes der Pentacam, des TMS-5 und des Ocular Response Analyzer mit dem TSH-Wert ergab von den getesteten 18 Indizes lediglich der Korrelationskoeffizient des Keratoconus Match Probabilities des rechten Auges (RKMP) einen Hinweis auf einen starken negativen Zusammenhang beider Variablen und konnte mithilfe des p-Werts als signifikant von 0 verschieden angesehen werden. Dieses Ergebnis erscheint jedoch nicht aussagekräftig, da es in Hinblick auf die Korrelationsanalysen der anderen Keratokonusindizes in sich nicht schlüssig ist. Im Rahmen der Studie konnte ebenfalls mithilfe eines t-Tests für zwei unverbundene Stichproben für den Schilddrüsenwert fT3 ein signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Keratokonus nachgewiesen werden. Für fT4 konnte dieser jedoch nicht nachvollzogen werden, sodass auch hier das Ergebnis nicht aussagekräftig erscheint. Zusammenfassend ließ sich im Rahmen der Untersuchungen nicht abschließend klären, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Keratokonus und Schilddrüsenerkrankungen bei Personen mit Down-Syndrom gibt.

5.6.7 Fallzahlplanung

Mithilfe des Statistikers Herr Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil erfolgte zur weiteren Studienplanung die Fallzahlplanung mit dem chi-Quadrat-Test unter Verwendung von nQuery Advisor version 7.0 anhand Berücksichtigung der bisherigen Studienergebnisse. Es wurde berechnet, welche Stichprobengröße notwendig ist, um einen sicheren, statistischen Unterschied beim Vorkommen eines Keratokonus zwischen den Probanden mit und ohne Hypothyreose festzustellen.

Diesen Berechnungen zufolge wären nach unseren Ergebnissen bei einer Gruppeneinteilung, bei der Probanden mit Schilddrüsenhormonsubstitution als hypothyreot eingestuft werden, zwei gleich große Gruppen mit und ohne Hypothyreose mit insgesamt 3000 Probanden (1500 mit und 1500 ohne Hypothyreose) notwendig, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit/ohne Keratokonus festzustellen. Werden für die Fallzahlplanung die Ergebnisse verwendet, bei denen für die Gruppeneinteilung in Hypothyreose ja/nein nur die aktuelle laborchemische Stoffwechsellage berücksichtigt wurde, wären zwei gleich große Gruppen mit jeweils 906 Personen notwendig, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Keratokonus festzustellen. Da es bei den weiblichen Probanden der Studie mehr Teilnehmer gab, die

sowohl einen Keratokonus als auch eine Schilddrüsenunterfunktion aufwiesen, wären hier zwei gleich große Gruppen mit und ohne Hypothyreose mit insgesamt 80 Probanden (jeweils 40 mit und 40 ohne Hypothyreose) notwendig, um den Unterschied darzustellen.

Für den kleinen beobachteten Unterschied ergibt sich in den Berechnungen eine extrem große benötigte Fallzahl. Eine Patientenrekrutierung mit insgesamt 3000 bzw. 1812 Probanden scheint für eine Augenklinik unrealistisch, selbst bei Zusammenarbeit mehrerer Zentren. Anhand der Daten, die wir generieren konnten, kann möglicherweise die Fallzahl auf bestimmte Gruppen spezifiziert und verringert werden. Wenn man alleine die Fallzahlberechnung der weiblichen Probanden berücksichtigt, scheint es realistisch 40 Probandinnen mit und 40 ohne Hypothyreose zu finden. Hierfür ist sicherlich eine längere Studiendauer notwendig.

5.7 Ausblick

Letztendlich konnte im Rahmen dieser Studie kein statistischer Zusammenhang eines Keratokonus mit einer Schilddrüsenunterfunktion bei Patienten mit Down-Syndrom nachgewiesen werden. Um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit/ohne Keratokonus und mit/ohne Schilddrüsenunterfunktion bei dieser Patientengruppe nachzuweisen, war die Fallzahl der in dieser Studie eingeschlossenen Probanden zu gering. Dank der bislang gesammelten Daten konnte die Fallzahl der benötigten Probanden für bestimmte Gruppen jedoch spezifiziert und verringert werden.

Des Weiteren konnten auch nützliche Erkenntnisse für den weiteren Studienverlauf gewonnen werden. So konnte die Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsschritte optimiert werden. Um eine bestmögliche Compliance der Probanden zu gewährleisten, wurde insbesondere Wert darauf gelegt, die Wartezeiten zwischen den einzelnen Untersuchungen für die Probanden und deren Familienangehörigen so gering wie möglich zu halten und die unangenehmeren Untersuchungsabschnitte (z. B. die Blutentnahme oder Untersuchung am ORA) erst gegen Ende des Untersuchungszeitraums durchzuführen. Es kristallisierte sich ebenfalls heraus, dass für einen optimalen Ablauf der Untersuchungen mit bestmöglicher Compliance der Probanden deren individuelle Betreuung durch eine Person (z.B. die Study nurse oder Doktorand) notwendig war.

In Zusammenschau der Befunde und dem Ergebnis dieser Studie werden weitere Follow-up Untersuchungen nötig sein, um die Frage, ob ein Keratokonus bei Patienten mit Down-Syndrom mit einer Schilddrüsenunterfunktion zusammenhängt, zu klären. Da es sich beim

Keratokonius um eine degenerative Erkrankung handelt und sich auch der Hormonstatus im Laufe des Lebens verändert, müssen die Ergebnisse von Folgeuntersuchungen mitberücksichtigt werden.

Es konnte in einigen Studien und Case Reports gezeigt werden, dass es dringend notwendig ist, neben den Werten der Topographie und Biomechanik der Kornea auch den endokrinologischen Status des Patienten nicht außer Acht zu lassen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdulrazzaq Y, El-Azzabi TI, Attia S, Deeb A, Aburawi EH (2018) Occurrence of Hypothyroidism, Diabetes Mellitus, and Celiac Disease in Emirati Children with Down's Syndrome. *Oman Med J* 33:387-392
2. AlAraj N, Soliman AT, Itani M, Khalil A, De Sanctis V (2019) Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed* 90:36-42
3. Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P (2018) Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. *JAMA Ophthalmol* 136:971-978
4. Ambrósio R J., Lopes BT, Faria-Correia F, Salmão MQ, Bühren J, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P (2017) Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg* 33:434-443
5. Aslan L, Aslankurt M, Yüksel E, Özdemir M, Aksakal E, Gümüşalan Y, Özdemir G (2013) Corneal thickness measured by Scheimpflug imaging in children with Down syndrome. *J AAPOS* 17:149-52
6. Atilano SR, Coskun P, Chwa M, Jordan N, Reddy V, Le K, Wallace DC, Kenney MC (2005) Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1256-1263
7. Bahceci UA, Ozdek S, Pehlivanli Z, Yetkin I, Onol M (2005) Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thickness in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol* 15:556-561
8. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD (2012) Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of the people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 90:303-309
9. Bochert A, Berlau J, Koczan D, Seitz B, Thiessen HJ, Guthoff R (2003) Gene expression in keratoconus. Initial results using DNA microarrays. *Ophthalmologe*

10. Bromham NR, Woodhouse JM, Cregg M, Webb E, Fraser WI (2002) Heart defects and ocular anomalies in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 86:1367-8
11. Bühren J, Bischoff G, Kohnen T (2011) Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:923-942
12. Calcaterra V, Crivicich E, De Silvestri A, Amariti R, Clemente AM, Bassanese F, Regalbuto C, Vinci F, Albertini R, Larizza D (2020) Timing, prevalence, and dynamics of thyroid disorders in children and adolescents affected with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33:885-891
13. Campos C, Casado A (2015) Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. *Indian J Med Res* 142:113-119
14. Castañe M, Boada-Rovira M, Hernández-Ruíz I (2004) Eye conditions as features of Down's syndrome in patients over 40 years of age. *Rev Neurol* 39:1017-21
15. Chang HY, Chodosh J (2013) The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol* 28:275-80
16. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W (2007) Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 48:191-5
17. Conrad AH, Zhang Y, Walker AR, O., Hanzlick A, Zimmer AJ, Morffi R, Conrad GW (2006) Thyroxine affects expression of KSPG-related genes, the carbonic anhydrase II gene, and KS sulfation in the embryonic chicken cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:120-32
18. Coulombre AJ, Coulombre JL (1964) Corneal development III. The role of thyroid in dehydration and the development of transparency. *Exp Eye Res* 3:105-14
19. Cullen JF, Butler HG (1963) Mongolism (Down's syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 47:321-30
20. Dowjat WK, Adayev T, Kuchna I, Nowicki K, Palmieriello S, Hwang YW, Wegiel J (2007) Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome. *Neurosci Lett* 413:77-81

21. Dudakova L, Jirsova K (2013) The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus-associated disorders. *J Neural Transm* 120:977-982
22. Edwards M, McGhee CN, Dean S (2001) The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 29:345-51
23. Eppig T, Spira-Eppig T, Goebels S, Seitz B, El-Husseiny M, Lenhart M, Papavasileiou, Szentmáry N, Langenbacher A (2018) Asymmetry between Left and Right Eyes in Keratoconus Patients Increases with the Severity of the Worse Eye. *Curr Eye Res* 43:848-855
24. Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A (2007) Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. *Eur J Ophthalmol* 17:817-22
25. Flaskó Z, Zemova E, Eppig T, Módis L, Langenbacher A, Wagenpfeil S, Seitz B, Szentmáry N (2019) Hypothyroidism is Not Associated with Keratoconus Disease: Analysis of 626 Subjects. *J Ophthalmol* 1:1-8
26. Flockerzi E, Daas L, Seitz B (2020) Structural changes in the corneal subbasal nerve plexus in keratoconus. *Acta Ophthalmol* doi: 10.1111/aos.14432
27. Fong AH, Shum J, Ng AL, Li KK, McGhee S, Wong D (2013) Prevalance of ocular abnormalities in adults with Down Syndrome in Hong Kong. *Br J Ophthalmol* 97:423-8
28. Gatzoufas Z, Thanos S (2008) Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 31:262-266
29. Gatzoufas Z, Panos GD, Brugnolli E, Hafezi F (2014) Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *J Refract Surg* 30:78-79
30. Gatzoufas Z, Hamada S, Lake D, Seitz B (2017) Editorial: Keratoconus - What We Do Not Know. *Open Ophthalmol J* 11:173-175
31. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbacher A (2015) Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements. *Am J Ophthalmol* 159:733-8
32. Goebels S, Käsman-Kellner B, Eppig T, Seitz B, Langenbacher A (2015) Can retinoscopy keep up in keratoconus diagnosis? *Cont Lens Anterior Eye* 38:234-9

33. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbacher A (2017) Keratokonusprogression im Seitenvergleich. *Klin Monbl Augenheilkd* 234:1010-1014
34. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Szentmàry N, Cayless A, Langenbacher A (2018) Endothelial alterations in 712 keratoconus patients. *Acta Ophthalmol* 96:134-139
35. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) Genetik. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (eds) *Duale Reihe: Pädiatrie*. Thieme, Stuttgart, pp 148-167
36. Gräf M (2007) Sehschärfestimmung. In: Kroll P, Küchle HJ, Küchle M, Artes PH, Baumeister M (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, Stuttgart, pp 1-20
37. Grehn F (2006) Untersuchungsmethoden des Ophthalmologen. In: Grehn F (ed) *Augenheilkunde*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 33-57
38. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkilstain G, H. (2002) Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:1543-8
39. Hafezi F, Iseli HP (2008) Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 34:1219-1221
40. Haigis W (2007) Optische Kohärenzbiometrie. In: Kroll P, Küchle HJ, Küchle M, Artes PH, Baumeister M (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, Stuttgart, pp 376-387
41. Haigis W (2007) Intraokularlinsenberechnung. In: Kroll P, Küchle HJ, Artes PH, B. (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, Stuttgart, pp 388-403
42. Hasnahodžić M, Tahirović H, Lukanic L (2006) Down syndrome and thyroid gland. *Bosn J Basic Sci* 6:38-42
43. Haugen OH (1992) Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol* 70:111-4
44. Haugen OH, Høvdning G, Geir EE (2001) Biometric measurements of the eyes in teenagers and young adults with Down syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 79:616-625
45. Haugen OH, Høvdning G, Riise R (2004) Ocular changes in Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 124:186-8

46. Herold G und Mitarbeiter (2011) Endokrinologie. In: Herold G (ed) Innere Medizin. Herold, Köln, pp 695-776
47. Hestness A, Sand T, Fostad K (1991) Ocular findings in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 35:194-203
48. Hinkel GK, Kulozik AE (2013) Humangenetik. In: Speer CP, Gahr M (eds) Pädiatrie. Springer, Berlin Heidelberg, pp 35-78
49. Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH (1992) Kornea und Sklera. In: Naumann GOH (ed) Pathologie des Auges. Springer, Berlin Heidelberg, pp 507-691
50. Howard S, Raine J, Dattani M (2009) Corneal rupture in a child with Down syndrom and hyperthyroidism. *BMJ Case Rep* 2009:bcr0820080842-bcr0820080842
51. Ioannidis AS, Speedwell L, Nischal KK (2005) Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. *Am J Ophthalmol* 139:356-7
52. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo SF, Garavelli L, Biagioni O, Bedogni G, Bozzola M (2014) Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr* 82:113-21
53. Jaruratanasirikul S, Patarkijvanich N, Patanapisarnsak C (1998) The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:241-6
54. Kahán IL, Varsány-Nagy M, Tóth M, Nádrai A (1990) The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development. *Exp Eye Res* 50:339-43
55. Kanski JJ (2008) Hornhaut. In: Kanski JJ (ed) Klinische Ophthalmologie. Urban & Fischer, München, pp 252-318
56. Karlica D, Skelin S, Culic V, Galetović D, Znaor L, Karlica H, Pavelic J (2011) The ophthalmic anomalies in children with Down syndrome in Split-Dalmatian County. *Coll Antropol* 35:1115-8
57. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G (1998) Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 79:242-245

58. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, Tran A, Carballo M, Saghizadeh M, Vasiliou V, Adachi W, Brown DJ (2005) Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in leraoconus corneas: evidence that oxidative stress plays role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:823-32
59. Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS (2002) Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye (Lond)* 16:710-4
60. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE (1999) Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 69:475-81
61. Klühspies U, Grunder A, Goebels S, Schirra F, Seitz B (2013) Keratoconus lenses: the small correction miracle. *Ophthalmologe* 110:830-838
62. Kranjc BS (2012) Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus* 20:74-77
63. Kroll P, Meyer CH, Schulze S (2007) Grundprinzipien der Ophthalmoskopie. In: Kroll P, Kühle HJ, K., Artes PH, B. (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, Stuttgart, pp 243-254
64. Labiris G, Gatziofas Z, Sideroudi H, Giarmoukakis A, Kozobolis V, Seitz B (2013) Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmol* 91:e258-62
65. Labiris G, Giarmoukakis A, Gatziofas Z, Sideroudi H, Kozobolis V, Seitz B (2014) Diagnostic capacity of the keratoconus match index an keratoconus match probability in subclinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 40:999-1005
66. Lang GK (2019) Hornhaut. In: Lang GK (ed) *Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart, pp 88-121
67. Langenbacher A, Gusek-Schneider GC, K., Seitz B (1999) Topography-based calculation of keratoconus dimensions. *Klin Monbl Augenheilkd* 214:372-7
68. Liu M, Lee C, Lee N, Tung Y, Chien Y, Hwu W, Tsai W (2020) Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. *J Formos Med Assoc* 119:345-349
69. Liza-Sharmani AT, Azlan ZN, Zilfalil BA (2006) Ocular findings in Malaysian children

with Down syndrome. Singapore Med J 47:14-9

70. Loh A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL (2009) Iron homeostasis and eye disease. *Biochim Biophys Acta* 1790:637-49
71. Masterson E, Edelhauser HF, V. (1977) The role of thyroid hormone in the development of the chick corneal endothelium and epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:105-15
72. Módis L J., Németh G, Szalai E, Flaskó Z, Seitz B (2017) Scanning-slit topography in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol* 10:1686-1692
73. Moosa S, Segal DG, Christianson AL, Gregersen NE (2013) Thyroid dysfunction in a cohort of South African children with Down syndrome. *S Afr Med J* 103:966-70
74. Müßig L, Zemova E, Pattmüller J, Seitz B, Eppig T, Szentmáry N, Langenbacher A (2014) A comparison of device-based diagnostic methods for keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd* 231:1215-23
75. Nève J, Sinet PM, Molle L, Nicole A (1983) Selenium, zinc and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Clin Chim Acta* 133:209-14
76. Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, Minami Y, Matsuda T, Tamai H (2017) Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 61:146-152
77. Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ (2013) Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 91:106-13
78. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB (1999) Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1906-11
79. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD (2017) Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr* 87:170-178
80. Radetti G, Drei F, Betterle C, Mengarda G (1986) Down's syndrome, hypothyroidism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta* 41:377-80

81. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C (2015) Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med* 26:385-91
82. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J (2011) Endocrinological abnormalities in 1,105 children and adolescents with Down syndrome. *Med Clin (Barc)* 136:376-81
83. Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Dodt C (2008) Endokrines System. In: Renz-Polster H, Krautzig S (eds) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, München, pp 766-843
84. Roberts CJ, Mahmoud AM, Bons JP, Hossain A, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Ambrósio R J. (2017) Introduction of Two Novel Stiffness Parameters and Interpretation of Air Puff-Induced Biomechanical Deformation Parameters With a Dynamic Scheimpflug Analyzer. *J Refract Surg* 33:266-273
85. Rochels R (1979) Acute keratoconus in mongolism. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 212:117-28
86. Sarici D, Akin MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M (2012) Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr* 38:44
87. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE (1989) Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 107:1507-10
88. Scholz C (2011) Ärztliche Betreuung und Untersuchung in der Schwangerschaft. In: Gätje R, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, Kissler S, Siedentopf F, Weißenbacher T, Debus G, Schuhmacher I, Sänger N (eds) *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart, pp 403-416
89. Sekundo W (2007) Spezielle Untersuchungen der Hornhaut. In: Kroll P, Küchle HJ, Küchle M, Artes PH, Baumeister M (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, Stuttgart, pp 314-323
90. Shapiro MB, France TD (1985) The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 99:659-63
91. Shaposnikov AM, Khal'chitskii SE, Shvarts EI (1979) Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism in Down's syndrome. *Vopr Med Khim* 25:15-9

92. Shaw CK, Thapalial A, Nanda S, Shaw P (2006) Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu Univ Med J* 4:182-6
93. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE (2007) Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol* 91:1547-1550
94. Stachon T, Kolev K, Flaskó Z, Seitz B, Langenbacher A, Szentmáry N (2017) Arginase activity, urea, and hydroxyproline concentration are reduced in keratoconus keratocytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:91-97
95. Stachon T, Stachon A, Hartmann U, Seitz B, Langenbacher A, Szentmáry N (2017) Urea, Uric Acid, Prolactin and fT4 Concentrations in Aqueous Humor of Keratoconus Patients. *Curr Eye Res* 42:842-846
96. Stachon T, Latta L, Kolev K, Seitz B, Langenbacher A, Szentmáry N (2019) Erhöhte NF-κB- und iNOS-Expression in Keratozyten von Keratokonuspatienten - Hinweise auf eine entzündliche Komponente? *Klin Monbl Augenheilkd* doi: 10.1055/a-1002-0100
97. Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, Matsushima Y, Kobayashi Y, Adachi W, Sotozono C, Kinoshita S (2001) Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res* 22:28-33
98. Thanos S, Oellers P, Meyer Zu Hörste M, Prokosch V, Schlatt S, Seitz B, Gatzoufas Z (2016) Role of Thyroxine in the Development of Keratoconus. *Cornea* 35:1338-46
99. Tüysüz B, Beker DB (2001) Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 90:1389-93
100. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkhamron P, Sudasna J (2008) Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 91:56-61
101. Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, Stein RM, A., Levin AV (2005) Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 33:47-52
102. Vinciguerra R, Ambrósio R J., Roberts CJ, Azzolini C, Vinciguerra P (2017) Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or

Tomographic Abnormalities. J Refract Surg 33:399-407

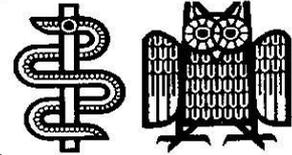
103. Vinciguerra R, Ambrósio R J., Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, Azzolini C, Vinciguerra P (2016) Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. J Refract Surg 32:803-810
104. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC (2000) Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. Teratology 62:36-41
105. Wong V, Ho D (1997) Ocular abnormalities in Down Syndrome: an analysis of 140 Chinese children. Pediatr Neurol 16:311-4
106. Yaqoob M, Manzoor J, Hyder SN, Sadiq M (2019) Congenital heart disease and thyroid dysfunction in Down syndrome reported at Children`s Hospital, Lahore, Pakistan. Turk J Pediatr 61:915-924
107. Yeniad B, Alparslan N, Akarcay K (2009) Eye rubbing as an apparent cause of recurrent keratoconus. Cornea 28:477-9
108. Zelazowska-Rutkowska B, Jakubiuk-Tomaszuk Cylwik, B. (2020) Thyroid Function in Children with Down Syndrome in the Polish Population: A Case-Control Study. Arch Iran Med 23:386-390
109. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY (1998) Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci 39:1117-24
110. Ziegler R (2009) Schilddrüse. In: Arastéh K, Baenkler HW (eds) Duale Reihe: Innere Medizin. Thieme, Stuttgart, pp 736-770

7 Anhang

7.1 Anschreiben

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin



14.01.13

Liebe Eltern,

im Rahmen einer Doktorarbeit führen wir an der Kinder- und Augenklinik unserer Universitätsklinik eine klinische Studie durch. Mit Ihrer Teilnahme an der Studie würden Sie helfen, das Verständnis für Erkrankungen, welche vermehrt bei Down-Syndrom-Patienten auftreten, zu verbessern.

Kinder mit Down-Syndrom leiden häufiger an **Schilddrüsenunterfunktion** und **Keratokonus**. Bei einem Keratokonus handelt es sich um eine zunehmende Hornhautverkrümmung des Auges, die zu einer Sehverschlechterung führt.

Das Ziel unserer Studie ist es herauszufinden, wie häufig ein Keratokonus bei Kindern mit Down-Syndrom auftritt und in welchem Zusammenhang dieser mit einer Schilddrüsenunterfunktion steht. Aus den klinischen Beobachtungen halten wir es nämlich für möglich, dass es bei einer Schilddrüsenunterfunktion vermehrt zum Keratokonus kommt – das möchten wir prüfen! Im Rahmen dieser Studie werden die Kinder in der Augenklinik untersucht und die Augen mittels modernster nicht belastender Technik vermessen, um einen eventuell bestehenden Keratokonus zu diagnostizieren. Zusätzlich erfolgt eine Blutentnahme in der Kinderklinik, bei welcher die Schilddrüsenhormone bestimmt werden. Dies kann im Rahmen der Routineblutentnahme bei der zweijährlichen Schilddrüsenuntersuchung erfolgen. Selbstverständlich stellen wir Ihnen Ihre Ergebnisse der Untersuchungen zur Verfügung.

An diesem Forschungsprojekt können Sie freiwillig teilnehmen und Ihr Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keinerlei Auswirkungen auf die weitere medizinische Betreuung Ihres Kindes. Außerdem genießen Sie während der Teilnahme an diesem Forschungsprojekt vollen Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Zudem unterliegen alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Falls Sie Interesse an unserer Studie haben, stehen wir Ihnen gerne unter folgender Emailadresse für weitere Fragen zur Verfügung.

Email: S9miwerr@stud.uni-saarland.de

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Rohrer
Geschfd. Oberarzt Kinderklinik

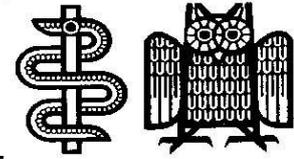
Prof. Dr. med. Käsmann-Kellner
Leiterin der Sektion Kinderophthalmologie

Miriam Werr
Doktorandin

7.2 Elterninformation

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin



Keratokonius, Schilddrüsenunterfunktion und Down-Syndrom

Elterninformation

Kinder mit Down-Syndrom leiden häufiger an Erkrankungen wie Schilddrüsenunterfunktion und Keratokonius. Die Schilddrüsenunterfunktion beim Down-Syndrom stellt oftmals die Folge einer Autoimmunstörung dar, welche bei Kindern mit Down-Syndrom häufiger vorkommt. Dabei nimmt der Körper eigenes Gewebe als fremd wahr und produziert dagegen Abwehrstoffe aus dem Immunsystem. Bei einem Keratokonius handelt es sich um eine kegelförmige Verformung der Hornhaut des Auges, die im schlimmsten Fall zu einem plötzlichen Sehverlust führen kann.

Das Ziel unserer Studie ist es herauszufinden, wie häufig ein Keratokonius bei Menschen mit Down-Syndrom auftritt und in welchem Zusammenhang dieser mit einer Schilddrüsenunterfunktion steht. Aus den klinischen Beobachtungen halten wir es nämlich für möglich, dass es bei einer Schilddrüsenunterfunktion vermehrt zum Keratokonius kommt.

Im Rahmen dieser Studie werden die Kinder und Erwachsenen in der Augenklinik untersucht und die Augen mittels modernster, nicht belastender Technik vermessen, um einen eventuell bestehenden Keratokonius zu diagnostizieren. Zusätzlich erfolgt eine Blutentnahme in der Kinderklinik, bei welcher die Schilddrüsenhormon-Werte bestimmt werden. Dies kann im Rahmen einer Routineblutentnahme erfolgen. Desweiteren bitten wir Sie einen Fragebogen als Ergänzung auszufüllen.

An diesem Forschungsprojekt können Sie freiwillig teilnehmen und Ihr Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Danach werden sämtliche Proben und Daten vernichtet. Dieser eventuelle Widerruf hat keinerlei Auswirkungen auf die medizinische Betreuung ihres Kindes. Außerdem genießen Sie während der Teilnahme an diesem Forschungsprojekt vollen Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Zudem unterliegen alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen befugte Personen (z. B. des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen. Sofern zur Einsichtnahme befugte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Nun können Sie dies alles noch in Ruhe mit Ihrer Tochter/Ihrem Sohn besprechen. Bei Fragen zu Studie und Ablauf erreichen Sie mich jederzeit unter der Nummer 06841/16-28315.

Vielen herzlichen Dank.

Prof. Dr. T. Rohrer

7.3 Einverständniserklärung

Einwilligungserklärung

Name der Studie: Keratokonus, Schilddrüsenunterfunktion und Down-Syndrom

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir/uns Dr.
ausreichend erklärt.

Ich/Wir bin/sind einverstanden, dass die Blutproben auf folgende Werte untersucht werden:
TSH, fT3, fT4, TPO-Antikörper.

Ich/Wir hatte(n) Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe(n) hierauf Antworten erhalten.

Ich/Wir hatte(n) ausreichend Zeit, mich/uns für oder gegen die Teilnahme meines/unseres Kindes am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Elterninformation und Einwilligungserklärung habe(n) ich/wir erhalten.

Ich/Wir willige(n) in die Teilnahme unseres Kindes an diesem Forschungsprojekt ein.

.....

.....

(Name des Kindes)

(Unterschrift des Erziehungsberechtigten)

.....

Ort, Datum

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Ihr Kind erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich/Wir erkläre(n) mich/uns damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene

Daten/Krankheitsdaten meines/unseres Kindes auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden.

2. Außerdem erkläre(n) ich/wir mich/uns damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z. B. des Auftraggebers, der Universität) in die erhobenen personenbezogenen Daten meines/unseres Kindes Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde(n) ich/wir den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....

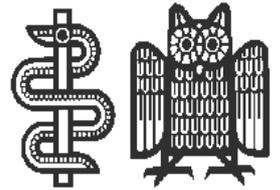
Ort, Datum

.....

(Unterschrift des Erziehungsberechtigten)

7.4 Fragebogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES



Klinik für Augenheilkunde

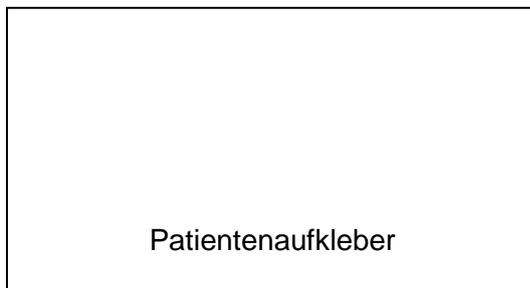
Direktor

Prof. Dr. med. Berthold Seitz

14.06.2011 ZG/UK

Anamnesebogen bei Keratokonus

Datum _____



Bitte geben Sie uns folgende Informationen an:

Geburtsland/Abstammung _____ / _____

Bestehen folgende **allgemeine Erkrankungen**?

Neurodermitis nein ja

Schilddrüsenprobleme nein ja

Anderes Syndrom nein ja, Name: _____

Allergie nein ja, gegen:

Andere Erkrankung nein ja, Name: _____

Welche **Medikamente** werden regelmäßig eingenommen?

L-Thyroxin Dosis _____ ug/d

Betsehen folgende **Augenerkrankungen**?

Keratokonus nein ja => rechts links

Hornhautdystrophie nein ja => rechts links

andere Sehbeschwerden nein ja, und zwar: _____

Bestanden operative Eingriffe am Auge?

In welchem Alter wurde der **Keratokonus** erkannt? Mit _____ Jahren.

Werden **Kontaktlinsen** getragen?

nein ja => weiche KL harte KL

Rechts- oder Linkshänder?

Rechtshänder Linkshänder

Bitte beurteilen Sie ihr „**Augenreibe-Verhalten**“ als Kind und als Erwachsener:

selten öfter häufig stark sehr intensiv wegen _____

Rauchbelastung im Umfeld? nein ja => leicht mittel stark

Körpergewicht: _____ kg

Sonstige wichtige Mitteilungen?

Vielen Dank für die Mithilfe!

8 Danksagung

Zu aller erst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. B. Seitz dafür danken, dass er die Durchführung dieser Arbeit an der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes ermöglichte. Vielen Dank, dass ich dieses Thema bearbeiten durfte.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. S. Goebels-Kummerow für die Durchsicht meiner Arbeit und die unzähligen Hinweise sowie Ratschläge, welche für die Vollendung derselben notwendig waren.

Frau Prof. Dr. med. B. Käsmann-Kellner danke ich für die Erhebung des ophthalmologischen Status der Probanden mit viel Geduld und Einfühlungsvermögen.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei dem Team der Sehschule um Frau E. Grintschuk bedanken, welche mit viel Empathie auf die einzelnen Probanden eingegangen sind.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. E. Morinello danken, die mit einer Engelsgeduld und Empathie die Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie an den Probanden vornahm.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Henn für die Möglichkeit mit weiteren Probanden über die humangenetische Beratungsstelle der Universitätsklinik Homburg/Saar in Kontakt zu treten.

Ich schulde Herrn Prof. Dr. S. Wagenpfeil Dank für die Beratung und Hilfe im Rahmen der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Frau C. Metzinger, die als Study-Nurse der Augenklinik mit viel Engagement zur Ermöglichung dieser Arbeit beigetragen hat.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. T. Rohrer für die Hilfe bei der Aufstellung des Ethikantrags und die Möglichkeit mit Probanden über die Kinderklinik der Universitätsklinik Homburg /Saar in Kontakt zu treten.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Probanden und deren Familien für die Teilnahme an der Studie bedanken, welche diese Arbeit erst ermöglichte.

Last but not least möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mich immer unterstützen.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.