

**Aus dem Institut für Experimentelle Ophthalmologie der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes Homburg/Saar**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. hum. biol. Achim Langenbucher

Pneumotonometrische Vermessung des biomechanischen Profils in Augen mit Keratokonius und nach refraktiver Chirurgie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2022

Vorgelegt von: Robert Rube

Geb. am 24. Februar 1994 in Großenhain

Tag der Promotion: 01.12.2022

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

Berichterstatter: PD Dr. Timo Eppig

Prof. Dr. med. Henning Madry

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Summary	4
2	Einleitung	7
2.1	Aufbau der Kornea	7
2.2	Keratokonus	8
2.2.1	Ätiologie.....	8
2.2.2	Klinik.....	9
2.2.3	Diagnostik	10
2.2.4	Formen des Keratokonus.....	11
2.2.5	Therapie.....	12
2.3	Laser in situ Keratomileusis (LASIK)	15
2.4	Das Trockene Auge – Keratokonjunktivitis sicca.....	16
2.4.1	Ätiologie.....	17
2.4.2	Klinik.....	18
2.4.3	Diagnostik	18
2.4.4	Therapie.....	19
3	Zielsetzung der Arbeit.....	21
4	Material und Methoden	23
4.1	Studienaufbau.....	23
4.1.1	Gruppendifferenzierung	23
4.1.2	Befeuchtende Augentropfen.....	24
4.2	Patientenkollektiv.....	24
4.2.1	Gruppendifferenzierung	24
4.2.2	Befeuchtende Augentropfen.....	25
4.3	Untersuchungsmethoden	26

4.3.1	Ocular Response Analyzer (ORA).....	26
4.3.2	Pentacam	31
4.3.3	Befeuchtende Augentropfen.....	33
4.4	Statistische Analyse.....	34
4.4.1	Gruppendifferenzierung	34
4.4.2	Befeuchtende Augentropfen.....	35
5	Ergebnisse	36
5.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	36
5.1.1	Gruppendifferenzierung	36
5.1.2	Befeuchtende Augentropfen.....	38
5.2	Differenzierung der verschiedenen Gruppen	39
5.2.1	Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe Hornhautpathologie	39
5.2.2	Vergleich der Kontrollgruppe mit der Keratokonus-Gruppe	43
5.2.3	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus-Gruppe.....	46
5.2.4	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus Grad 1-Gruppe.....	48
5.2.5	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe.....	51
5.2.6	Vergleich der Keratokonus Grad 1-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe.....	55
5.3	Konsequente Durchführung der Gruppendifferenzierungen.....	57
5.4	Verbesserung des Ocular Response Analyzer-Messsignals durch befeuchtende Augentropfen.....	59
5.4.1	Kontrollgruppe	59
5.4.2	Keratokonus-Gruppe	60
6	Diskussion	61
6.1	Diskussion der deskriptiven Ergebnisse.....	62
6.2	Diskussion der WaveForm-Parameter.....	65
6.3	Gruppenvergleiche	68
6.3.1	Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe Hornhautpathologie	69

6.3.2	Vergleich der Kontrollgruppe mit der Keratokonus-Gruppe	70
6.3.3	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus-Gruppe.....	71
6.3.4	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus Grad 1-Gruppe.....	72
6.3.5	Vergleich der LASIK-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe.....	73
6.3.6	Vergleich der Keratokonus Grad 1-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe.....	73
6.3.7	Fazit.....	75
6.4	Verbesserung des Ocular Response Analyzer-Messsignals durch befeuchtende Augentropfen.....	77
6.4.1	Diskussion der Ergebnisse	78
7	Ausblick	81
8	Abkürzungsverzeichnis	82
9	Literaturverzeichnis.....	83
10	Danksagung.....	90
11	Lebenslauf.....	91

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Mithilfe der pneumotonometrischen Vermessung der Hornhaut durch den Ocular Response Analyzer (ORA) können biomechanische Eigenschaften der Hornhaut erfasst werden. Nach einem kurzen Luftstoß in das Auge misst ein Laser die Lichtreflexion bei Applanation der Hornhaut und erstellt anhand dieser Daten eine WaveForm-Kurve. Hierdurch können Erkrankungen wie der Keratokonus, eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut, die im Verlauf zu einer kegelförmigen Vorwölbung mit Ausdünnung der Hornhaut führt, diagnostiziert werden. In dieser Arbeit wird die WaveForm-Kurve der Hornhaut bei Gesunden, bei Patienten mit Keratokonus und bei Patienten mit Zustand nach LASIK-Behandlung untersucht. Es wird analysiert, ob die Patienten anhand der WaveForm-Parameter in eine Kontrollgruppe und die Gruppen „Keratokonius Grad 1“ (KK1), „Subklinischer Keratokonus“ (SKK) und „Zustand nach LASIK-Behandlung“ (LASIK) eingeteilt werden können. Dies würde erlauben Augen mit Keratokonus möglichst früh erkennen zu können.

Durch die Veränderung der Hornhaut beim Keratokonus kann es im Verlauf zu einer Destabilisierung des Tränenfilms kommen. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist daher zu untersuchen, ob das Messergebnis des ORA durch die Gabe von befeuchtenden Augentropfen vor der Messung beeinflusst wird. Dies könnte sowohl die allgemeine Qualität der Messung als auch die korrekte Erkennung des Keratokonus beeinflussen.

Patienten und Methoden: In der ersten Studie wurden die Untersuchungsergebnisse je eines Auges von 180 Patienten aus dem Homburger Keratokonus Zentrum retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden zunächst anhand des tomographischen Befundes der Pentacam-Untersuchung, die als Goldstandard-Untersuchung der Vorderabschnitts-Tomographie des Auges genutzt wird, sowie anhand der Angaben aus ihrer Patientenakte in die Gruppen „Kontrollgruppe“ und „KK1“ eingeteilt. Die Gruppe „SKK“ wurde von Patienten gebildet, die an einem Auge an Keratokonus Grad 1 erkrankt sind und an deren Partnerauge diagnostisch noch kein Keratokonus festgestellt werden konnte. Da der Keratokonus im Verlauf meist beide Augen betrifft, ist bei diesen Partneraugen eine subklinische Form des Keratokonus anzunehmen. Die Patienten der Gruppe „LASIK“ wurden

durch Daten des Refraktiven Zentrums der Klinik für Augenheilkunde ermittelt. Nach der Gruppeneinteilung durch die Pentacam und der Daten aus den Patientenakten wurde untersucht, welcher Grad der Übereinstimmung in der Einteilung der Patienten anhand der Ergebnisse des ORA erreicht werden kann. Bei den Gruppenvergleichen wurden mittels Mann-Whitney-U Test die WaveForm-Parameter ausgewählt, die sich signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden. Diese signifikanten WaveForm-Parameter wurden jeweils in eine logistische Regressionsanalyse eingeschlossen, anhand derer verschiedene Modelle und ROC-Kurven entwickelt wurden, um die untersuchten Augen in die verschiedenen Gruppen einzuteilen.

In der zweiten Studie wurden prospektiv bei 43 Patienten, davon 20 Patienten mit gesichertem Keratokonus und 23 gesunde Probanden, Messungen am ORA vor und nach Benutzung von befeuchtenden Augentropfen durchgeführt. Die Daten vor und nach Benutzung der Augentropfen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Veränderungen überprüft.

Ergebnisse: Zur Differenzierung der Patienten in die einzelnen Gruppen wurden bei jedem Gruppenvergleich die signifikant unterschiedlichen WaveForm-Parameter ausgewählt und in eine logistische Regression eingeschlossen. Hierdurch konnte jeweils ein Modell erstellt werden, welches die Patienten mit einer hohen Übereinstimmung in die nach der Pentacam eingeteilten Gruppen einteilte. Es zeigte sich, dass von den signifikanten WaveForm-Parametern in jedes Modell unterschiedliche Parameter eingeschlossen wurden. Die Parameter *dslope1* und *alphf* wurden jedoch in 4 von 6 Modellen verwendet. Gesunde Augen und Augen mit Hornhautauffälligkeiten wurden in 76,7% der Fälle in die gleiche Gruppe wie durch die Pentacam eingeteilt. Die Area under the Curve (AUC) betrug 0,83 in der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse. In mehreren Vergleichen zwischen den Gruppen „LASIK“, „KK1“, „SKK“ und einer zusammengeführten Gruppe aus „KK1“ und „SKK“ lag die richtige Klassifizierungswahrscheinlichkeit jeweils bei über 84% und die AUC jeden Modells bei über 0,9 in der ROC-Kurvenanalyse. Bei der Unterscheidung zwischen „KK1“ und „SKK“ konnten nur 66,7% der Augen richtig klassifiziert werden mit einer AUC von 0,721 in der ROC-Kurvenanalyse.

Bei der Untersuchung, ob befeuchtende Augentropfen das Messergebnis des ORA verbessern, zeigte sich, dass sich bei Patienten mit Keratokonus die Parameter *p1area* ($<0,022$), *h1* ($<0,011$) und *alphf* ($<0,03$) signifikant änderten. Dies bedeutet, dass der erste Peak der

WaveForm-Kurve höher wurde und mehr Licht reflektiert wurde. Der Parameter *alphf* sank nach Anwendung der Tropfen. Das heißt, durch die Augentropfen konnte das Rauschen zwischen den Peaks reduziert werden. Eine signifikante Verbesserung des WaveForm-Scores, der die Qualität der ORA-Messung beschreibt, konnte nicht erreicht werden. Eine signifikante Veränderung des Keratokonus Match Index (KMI) gelang ebenfalls nicht.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit konnte zeigen, dass mithilfe des ORA eine gute Differenzierung zwischen gesunden Augen und Augen mit verschiedenen Hornhautauffälligkeiten gelingt. Eine Unterscheidung zwischen gesunden Augen und Augen mit Keratokonus, sowie eine Unterscheidung zwischen Augen nach LASIK-Behandlung und Keratokonus konnte mittels der erstellten Modelle suffizient erreicht werden. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Keratokonus Grad 1 und Subklinischer Keratokonus gelang nicht.

Durch die Benutzung von befeuchtenden Augentropfen konnte keine signifikante Verbesserung der ORA-Messergebnisse erzielt werden. Ebenso ergab sich keine Veränderung des KMI, was darauf hindeutet, dass die befeuchtenden Augentropfen lediglich einen Einfluss auf einzelne Parameter haben, das Gesamtergebnis der Messung jedoch nicht verändern.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die WaveForm-Parameter des ORA trotz Zusammenführung von unterschiedlichen Parametern und optimierter Auswertungsmodelle nicht zuverlässig zur alleinigen frühzeitigen Keratokonusdiagnostik genutzt werden können.

1.2 Summary

Purpose: With the help of the pneumotometric measurement of the cornea by the Ocular Response Analyzer (ORA), biomechanical properties of the cornea can be obtained. After a short blast of air into the eye, a laser measures the light reflection when the cornea is applanated and uses this data to create a waveform curve. This can be used to diagnose conditions such as keratoconus, a non-inflammatory change in the cornea that progressively leads to a cone-shaped protrusion with thinning of the cornea. In this paper, the WaveForm curve of the cornea is investigated in healthy individuals, in patients with keratoconus and in patients with a condition after LASIK treatment. It is analysed whether the patients can be divided into a control group and the groups "keratoconus grade 1" (KK1), "subclinical keratoconus" (SKK) and "condition after LASIK treatment" (LASIK) on the basis of the WaveForm parameters. This would allow eyes with keratoconus to be recognised as early as possible.

The corneal alterations can lead to a destabilization of the tear film over the course of the disease. Another aim of the study is therefore to investigate whether the ORA measurement result is influenced by the administration of moisturizing eye drops before the measurement. This may affect the overall quality of measurement as well as the effectiveness in the detection of keratoconus.

Patients and methods: In the first study, the examination results of one eye of each of 180 patients from the Homburg Keratoconus Centre were retrospectively analysed. The patients were first divided into the groups "control group" and "KK1" on the basis of both the tomographic findings of the Pentacam examination, which is used as the gold standard examination of the anterior segment tomography of the eye, and the information from their patient file. The "SKK" group was formed by patients who had keratoconus grade 1 in one eye and whose partner eye had not yet been diagnosed with keratoconus. Since keratoconus usually affects both eyes in the course of its development, a subclinical form of keratoconus can be assumed in these partner eyes. The patients in the "LASIK" group were identified based on data from the Refractive Centre of Ophthalmology of Saarland. After the classification on the basis of Pentacam and the data from the patient records, it was investigated which degree of agreement could be achieved in the classification of the patients based on the results of the ORA. In the group comparisons, the WaveForm parameters that differed significantly between the groups were selected using the Mann-Whitney-U test.

These significant WaveForm parameters were each included in a logistic regression analysis, which was used to develop different models and ROC curves to classify the eyes studied into the different groups.

In the second study, 43 patients, including 20 patients with confirmed keratoconus and 23 healthy subjects, were prospectively measured for ORA before and after use of moisturizing eye drops. The data before and after use of the eye drops were checked for significant changes using the Wilcoxon signed-rank test.

Results: To classify patients based on ORA into the individual groups, the significantly different WaveForm parameters were selected for each group comparison and included in a logistic regression. This made it possible to create a model that divided the patients with a high degree of agreement into the groups classified according to the Pentacam. It was shown that of the significant WaveForm parameters, different parameters were included in each model. However, the parameters *dslope1* and *alphf* were used in 4 of 6 models. The ORA-classification of healthy eyes versus eyes with corneal abnormalities showed agreement with the Pentacam-classification in 76.7% of cases. The Area under the curve (AUC) was 0.83 in the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. In several comparisons between the groups "LASIK", "KK1", "SKK" and a merged group of "KK1" and "SKK", the agreement was over 84% and the AUC of each model was over 0.9 in the ROC curve analysis. When distinguishing between "KK1" and "SKK", only 66.7% of the eyes could be correctly classified with an AUC of 0.721 in the ROC curve analysis.

When investigating whether moisturizing eye drops improve the quality of measurement of the ORA, it was found that the parameters *plarea* (<0.022), *h1* (<0.011) and *alphf* (<0.03) changed significantly in patients with keratoconus. This means that the first peak of the WaveForm curve became higher and more light was reflected. The parameter *alphf* decreased after application of the drops. This means that the eye drops reduced the noise between the peaks. There was no significant improvement in the WaveForm score, which describes the overall quality of the ORA measurement. There was also no significant change in the Keratoconus Match Index (KMI).

Conclusion: This study showed that the ORA is able to differentiate between healthy eyes and eyes with different corneal abnormalities. The created models allowed a differentiation between healthy eyes and eyes with keratoconus, as well as a differentiation between eyes

after LASIK treatment and keratoconus. A reliable classification into keratoconus grade 1 and subclinical keratoconus could not be achieved.

The use of moisturizing eye drops did not significantly improve the ORA measurement results. Similarly, there was no change in the KMI, indicating that the moisturizing eye drops only influence individual parameters, but do not change the overall result of the measurement.

In summary, the results of the present work show that the WaveForm parameters of the ORA cannot be used for reliable early keratoconus diagnosis on their own, even when combining different parameters and using optimized statistical models.

2 Einleitung

Das menschliche Auge als optisches Sinnesorgan ermöglicht es, dem Menschen unterschiedliche Lichtreize wahrzunehmen. Durch komplexe Verarbeitungsschritte werden diese im Gehirn in Informationen umgewandelt, wodurch die visuelle Wahrnehmung der Umwelt ermöglicht wird. Licht, das in das Auge fällt, wird durch unterschiedliche Strukturen gebrochen und auf die Netzhaut gebündelt. Dort werden die Lichtreize in elektrische Potentiale umgewandelt und zum Gehirn geschickt. Die Hornhaut, als Teil des vorderen Augenabschnittes, trägt den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges, bei rund 43 Dioptrien. Wird die Hornhaut, z.B. durch verschiedene Erkrankungen, in ihrer Funktion eingeschränkt, ist ein scharfes und klares Sehen nicht mehr möglich. Zu den häufigsten Erkrankungen der Hornhaut zählt der Keratokonus.

In dieser Arbeit wird speziell der Keratokonus und seine Bedeutung für die refraktive Chirurgie behandelt. Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut, deren Verlauf zu einer kegelförmigen Vorwölbung und Verdünnung der Kornea (Hornhaut) führt, da die Anordnung der Kollagenfasern in der Hornhaut gestört ist. Die Erkrankung beginnt meist einseitig, betrifft im weiteren Verlauf allerdings auch meist das andere Auge. Der Keratokonus wird zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzent symptomatisch, wobei er meist schon in der Pubertät beginnt. Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten sind männlich [5, 37, 78]. Die Inzidenz ist weltweit unterschiedlich und hängt von der ethnischen Herkunft ab, so erkranken Asiaten (25:100000) viel häufiger am Keratokonus als Kaukasier (3,3:100000) [16].

2.1 Aufbau der Kornea

Die Hornhaut besteht aus fünf Schichten, wie in Abbildung 1 dargestellt ist. Die oberste Schicht der Hornhaut wird von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel, das von einem Tränenfilm überzogen ist, gebildet. Die Hornhaut und der Tränenfilm bilden eine Einheit, die das wichtigste lichtbrechende Medium des Sehorgans ist und damit für das scharfe Sehen verantwortlich ist. Eine verdickte Basalmembran, die Bowman-Lamelle, stellt die Grenzmembran zwischen Plattenepithel und Hornhautparenchym dar. Die Basalzellen des Oberflächenepithels sind in dieser Membran fest verankert. Das Hornhautparenchym, auch Hornhautstroma genannt, nimmt den größten Teil des Hornhautgewebes ein und besteht aus Hornhautzellen (Keratozyten) und Kollagenfasern. Die Kollagenfasern sind parallel in

Lamellen angeordnet und zwischen ihnen sind Glykosaminoglykane und Proteoglykane eingelagert, die Wasser binden können und für einen Abstand zwischen den einzelnen Kollagenlamellen sorgen. Die Descemet-Membran ist die Basalmembran des Endothels und stellt eine elastische Membran zwischen Stroma und Endothel dar. Das Endothel besteht aus einschichtigen hexagonalen Zellen und sorgt für die Ernährung der Hornhaut [58].

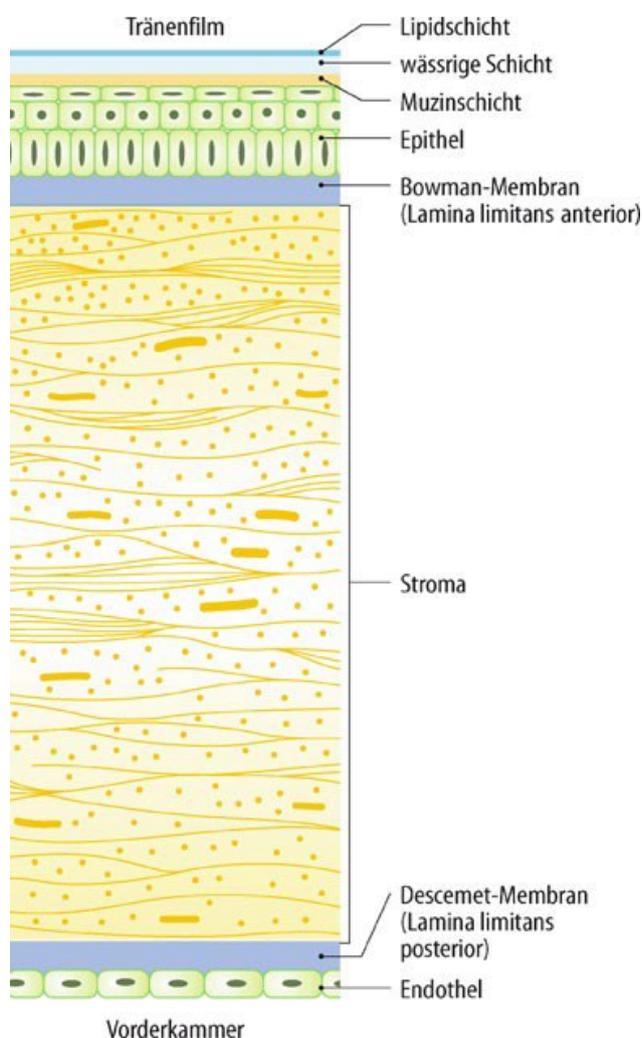


Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut [21]

2.2 Keratokonus

2.2.1 Ätiologie

Die Ätiologie des Keratokonus konnte bisher noch nicht genau erfasst werden. Es wird davon ausgegangen, dass genetische Faktoren eine erhebliche Rolle spielen. So werden in der Literatur autosomal dominante und rezessive als auch X-chromosomale Erbgänge und bestimmte Genabschnitte beschrieben, die eine Rolle in der Entwicklung eines Keratokonus

haben können [22, 49]. Bei Verwandten ersten Grades ist die Wahrscheinlichkeit, an Keratokonus zu erkranken, 15-mal bis 67-mal höher als in der Normalbevölkerung [76]. Man geht davon aus, dass die Entstehung der Erkrankung multifaktoriell ist. So gelten mechanische Faktoren, wie das Tragen von harten Kontaktlinsen und verstärktes Augenreiben als Risikofaktoren für die Entstehung eines Keratokonus [65]. Die Krankheit ist assoziiert mit einigen Systemerkrankungen, wie z.B. der atopischen Diathese, dem Down-Syndrom, der Leberschen kongenitalen Amaurose, dem Ullrich-Turner-Syndrom und Bindegewebserkrankungen, wie der Osteogenesis imperfecta, dem Ehlers-Danlos-Syndrom und dem Marfan-Syndrom [52]. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem unilateralem Keratokonus im Verlauf von 16 Jahren auch das andere Auge erkrankte [22, 37].

2.2.2 Klinik

Die Anfangssymptome eines Keratokonus beginnen schleichend und sind zu Beginn kaum von denen einer Kurzsichtigkeit (Myopie) zu unterscheiden. Zu den Frühsymptomen eines Keratokonus zählen eine progrediente Myopisierung, ein fortschreitender irregulärer Astigmatismus, ein schlecht korrigierbarer Visus und eine langsam voranschreitende einseitige Sehverschlechterung [5]. Bei fortschreitendem Verlauf sind am Spaltlampenmikroskop charakteristische Keratokonuszeichen feststellbar. So kann man um die Konusbasis einen rot-grünlichen Fleischer-Ring sehen, der durch Eisenablagerungen aus dem Tränenfilm entsteht. Es wird angenommen, dass die durch den Krankheitsprozess veränderte Krümmung der Hornhaut dafür ursächlich ist. Ein weiteres Zeichen sind Vogt'sche Linien, die durch eine Kompression der Descemet-Membran entstehen und bei manuellem Druck auf das Auge oder durch Kontaktlinsen verschwinden. Weiterhin kann man im Profil die kegelförmige Ausdünnung und Vorwölbung der Hornhaut sehen. Dies ist besonders beim Blick des Patienten nach unten zu sehen. Hier führt die Vorwölbung der Hornhaut zu einer kegelförmigen Ausbuchtung des Unterlids, was als Munson-Zeichen bezeichnet wird [5, 55]. Bei unbehandeltem Keratokonus besteht die Gefahr, dass durch die Vorwölbung der Hornhaut und der daraus resultierenden Dehnung der Descemet-Membran Risse in dieser entstehen. Dies kann zu einem Stromahydrops und damit zu einem akuten Keratokonus führen, der durch starke Schmerzen, einem akuten Visusverlust, vermehrten Tränenfluss und Photophobie gekennzeichnet ist [70].



Abbildung 2: Bild eines klinischen Keratokonus in der seitlichen Ansicht [73]

2.2.3 Diagnostik

Zur Diagnosestellung eines Keratokonus werden heutzutage, je nach Ausprägung und Stadium des Keratokonus, verschiedene Verfahren angewendet. Zu den verschiedenen diagnostischen Verfahren, um die Geometrie der Hornhaut zu erfassen, gehören z.B. die mikroskopische Untersuchung der Hornhaut durch die Spaltlampenuntersuchung, die Untersuchung der Hornhauttopographie, z.B. durch die Pentacam, die optische Kohärenztomographie (OCT) der Hornhaut, durch z.B. das Vorderabschnitts-OCT sowie biomechanische Messungen der Eigenschaften der Hornhaut, durch z.B. den Ocular Response Analyzer (Reichert, Depew, NY, USA) oder das Corvis ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) [5, 18, 22].

Fortgeschrittene Stadien können gut durch das klinische Bild und die Spaltlampenuntersuchung diagnostiziert werden. Bei Frühformen ist die Diagnose allerdings schwieriger, da Symptome meist fehlen und die Änderungen so subtil sind, dass sie am Spaltlampenmikroskop nicht erkennbar sind [5].

Goldstandard zur Diagnose des Keratokonus ist daher die Untersuchung der Hornhauttopo- und -tomographie, wie z.B. durch die Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Sie ist in der Lage auch Frühformen des Keratokonus zu erkennen. Die Pentacam stellt ein System zur tomographischen Messung der Hornhaut dar, das auf dem Scheimpflug-Verfahren basiert. Beim Scheimpflug-Verfahren werden mit Hilfe einer rotierenden Kamera und einer Lichtprojektion mehrere Aufnahmen der Hornhaut und der

Strukturen des vorderen Augenabschnitts aufgezeichnet. Anhand dieser Daten kann man die Topographie, die Pachymetrie (Dickenmessung der Hornhaut) und die Rückfläche der Hornhaut, sowie die Vorderkammer des Auges, analysieren [4, 5].

Mit dem Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert, Depew, NY, USA) werden die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut bestimmt. Bei der Untersuchung wird mit einem kurzen Luftimpuls die Hornhaut applaniert und ihre Verformung über eine Messung der Lichtreflexion aufgezeichnet. Die Verformung der Hornhaut wird durch eine sogenannte WaveForm-Kurve dargestellt, anhand derer die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut als Parameter abgelesen werden können [48]. Der ORA versucht anhand der erhobenen biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut einen Keratokonus zu detektieren.

2.2.4 Formen des Keratokonus

Die Einteilung des Keratokonus erfolgt je nach Schweregrad in vier verschiedene Stadien. Es gibt unterschiedliche Modelle, die den Keratokonus in diese verschiedenen Stadien einteilen. Eine der ersten Einteilungen des Keratokonus erfolgte durch ein Modell nach Amsler (Tabelle 1). Diese Stadieneinteilung nach Amsler wurde von Dieter Muckenhirn durch die Exzentrizität der Hornhaut ergänzt. Ein weiteres Modell (Tabelle 2) zur Einteilung des Keratokonus wurde von Krumeich entwickelt, das im Vergleich zu dem Modell von Amsler nicht den Visus sondern die Refraktion mit einbezieht [33]. Beide Einteilungen beziehen Hornhautradialen und klinische Veränderungen der Hornhaut, wie Vogt'sche Linien und narbige Veränderungen, mit ein. Zusätzlich haben einige Gerätehersteller, wie z.B. Oculus, Hersteller der Pentacam, eigene Klassifikationssysteme erstellt, die sich an den Modellen von Amsler und Muckenhirn orientieren und zusätzliche Parameter, wie beispielsweise die Hornhauttopographie, mit einfließen lassen.

Der Begriff subklinischer Keratokonus oder auch forme fruste Keratokonus, der die früheste Manifestation des Keratokonus darstellt, wurde von Amsler eingeführt und beschreibt ein Auge ohne klinische Veränderungen in Richtung Keratokonus bei einem klinisch an Keratokonus erkranktem Partnerauge [30, 56].

Tabelle 1: Einteilung des Keratokonus nach Amsler [22]

	Hornhautradien	Ophthalmometer: Abknickung beider Testmarken	Visus korrigiert durch Brille	Hornhaut
Grad 1	>7,5 mm	1-3°	1,0	Klar
Grad 2	<7 mm	4-8°	0,2-0,8	Klar
Grad 3	< 6 mm	>8°	0,1-0,2	Risse und Falten der Descemet- Membran
Grad 4	Nicht messbar	Nicht messbar	<0,1	Trübungen

Tabelle 2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich [33]

Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> – exzentrische Hornhautversteilung – induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von ≤ 5 dpt – Hornhautradien ≤ 48 dpt – Vogt'sche Linien, keine Narben
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> – induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 5 bis ≤ 8 dpt – Hornhautradien ≤ 53 dpt – keine zentralen Hornhautnarben – Hornhautdicke ≥ 400 μm
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> – induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 8 bis ≤ 10 dpt – Hornhautradien > 53 dpt – keine zentralen Hornhautnarben – Hornhautdicke 200–400 μm
Stadium 4	<ul style="list-style-type: none"> – Refraktion nicht messbar – Hornhautradien > 55 dpt – zentrale Narben – Hornhautdicke ≤ 200 μm

2.2.5 Therapie

Die Therapie des Keratokonus ist vielfältig und richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung [60].

In den Frühstadien der Erkrankung kann die Fehlsichtigkeit durch den Keratokonus mit Brillen und weichen Kontaktlinsen ausgeglichen werden. Eine Brille ist bei Patienten mit niedrigem irregulären Astigmatismus oder Patienten, die aus bestimmten Gründen, wie z.B. der Keratokonjunktivitis sicca, keine Kontaktlinsen vertragen eine gute Wahl. Jedoch werden

bei der Mehrzahl der Patienten Kontaktlinsen verwendet, da sie gut toleriert werden und mit ihnen eine deutlich bessere Visuskorrektur erreicht werden kann als mit einer Brille. In fortgeschrittenen Stadien können die Wölbung der Hornhaut, und damit die Aberrationen höherer Ordnung, so stark zunehmen, dass eine Korrektur der Fehlsichtigkeit deutlich schwieriger bis unmöglich werden kann. Harte formstabile Kontaktlinsen sind die Therapie der Wahl, da man mit ihnen die Form der Hornhaut beeinflussen kann und somit topographische Unregelmäßigkeiten ausgleichen kann. Zudem entsteht dadurch nach außen hin wieder eine regelmäßige Krümmung der Hornhaut. In späten Stadien kommt es zu einer zunehmend stärkeren und irregulären Verformung der Hornhaut, wodurch die Anpassung der Kontaktlinsen immer schwieriger wird und man individuell an den Patienten angepasste Kontaktlinsen benötigt [26, 29, 52, 55, 60].

Zu beachten ist allerdings, dass Brillen und Kontaktlinsen nur den Visus korrigieren und die Krankheitsprogression nicht aufhalten können. Um das Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern, gibt es seit einigen Jahren die Möglichkeit des kornealen Crosslinkings. Dabei wird in Tropfenanästhesie der Farbstoff Riboflavin auf die Hornhaut aufgebracht und das Auge anschließend 30 Minuten mit UVA-Licht bestrahlt. Der Farbstoff Riboflavin funktioniert als Photosensibilisator, indem es hilft die UV-Strahlung zu absorbieren. Durch die UV-Bestrahlung des Riboflavins kommt es zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die eine verstärkte Quervernetzung des Kollagens induzieren. Dies führt zu Strukturveränderungen der Hornhaut, da die Kollagenmatrix steifer wird. Die Verbesserung der biomechanischen Stabilität der Hornhaut bewirkt damit eine Verbesserung des irregulären Astigmatismus und der Topographie der Hornhaut. Die Indikation zur Durchführung des Crosslinkings ist eng gefasst. Es muss bei subjektiver Sehverschlechterung des Patienten innerhalb von 12 Monaten mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen: Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt, Zunahme des Astigmatismus um ≥ 1 dpt oder die Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm. Außerdem muss die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle mindestens 400 μ m betragen. Durch das Crosslinking kann die Anpassung von Kontaktlinsen vereinfacht werden und ein operatives Verfahren, wie die Keratoplastik (Hornhauttransplantation), hinausgezögert werden beziehungsweise verhindert werden [15, 26, 41, 60].

Eine weitere Behandlungsmethode in der stadiengerechten Therapie des Keratokonus stellt die Implantation von intrakornealen Ringsegmenten (INTACS) dar. Besonders bei Kontaktlinsenintoleranz kann dieses Verfahren angewendet werden. Mit einem

Femtosekundenlaser werden minimalinvasiv zwei bogenförmige Tunnel parallel zur Hornhautoberfläche in das Hornhautstroma geschnitten. Danach werden zwei Ringsegmente in die zuvor präparierten Tunnel zwischen die Hornhautlamellen geschoben. Die Ringsegmente führen zu einer Abflachung der zentralen Hornhautkrümmung, sodass eine niedrige Myopie oder ein Keratokonus korrigiert werden können [11].

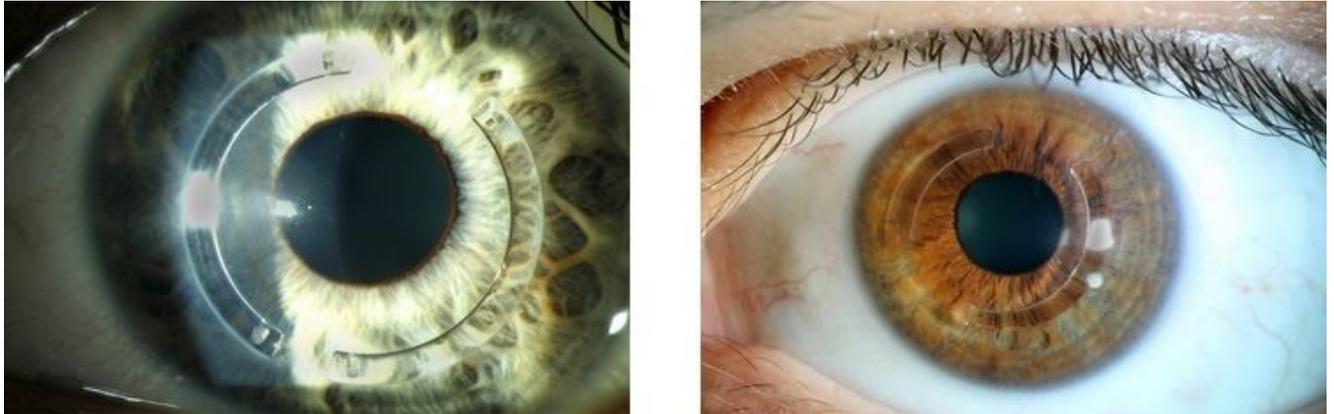


Abbildung 3: Bild zweier Augen mit einliegenden INTACS [72]

Als Ultimo-Ratio in sehr späten Stadien oder wenn die Dicke der Hornhaut zu gering für eine Crosslinking-Therapie ist kann das operative Verfahren der Keratoplastik angewendet werden. Der Keratokonus stellt einen der Hauptgründe für die Durchführung einer Keratoplastik dar [43, 75]. Meist wird eine perforierende Keratoplastik durchgeführt, bei der per Excimer-Laser eine Scheibe der Hornhaut des Patienten, die alle Schichten, auch das Hornhautendothel, enthält, ausgeschnitten und daraufhin eine Hornhautscheibe eines Spenders transplantiert und mittels Naht fixiert wird [5, 52, 61, 62].

In den letzten Jahren wurde ein weiteres Verfahren entwickelt, bei dem das Hornhautendothel des Patienten erhalten bleiben kann. Bei der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik (DALK) wird nur das Hornhautstroma transplantiert, wodurch das Hornhautendothel des Patienten erhalten bleibt und Abstoßungsreaktionen verringert werden. Hierdurch kann die Transplantatüberlebensdauer verlängert werden. Speziell Patienten mit erhöhten Risikofaktoren für eine Abstoßung, wie z.B. der atopische Dermatitis, profitieren von diesem Verfahren. Eine Hauptkomplikation der DALK ist eine intraoperative Verletzung der Descemet-Membran des Patienten, wodurch eine alleinige Transplantation des Hornhautstromas nicht mehr gelingt und die Operationstechnik auf eine perforierende Keratoplastik umgestellt werden muss. Die Technik der DALK stellt im Vergleich zur

perforierenden Keratoplastik eine längere und technisch anspruchsvollere Operation dar und wird in Deutschland nur in spezialisierten Zentren durchgeführt [23, 61].

2.3 Laser in situ Keratomileusis (LASIK)

Die Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) gehört zu den häufigsten refraktiven Operationen weltweit und stellt den Goldstandard zur refraktiven Korrektur von Fehlsichtigkeiten, wie der Myopie (Kurzsichtigkeit), der Hyperopie (Weitsichtigkeit) und des Astigmatismus (Hornhautverkrümmung) dar [32].

Ziel der LASIK-Behandlung ist der Ausgleich der Fehlsichtigkeit durch eine Änderung der Krümmung der Hornhaut, die durch eine Laserabtragung (Photoablation) von Gewebe erreicht wird. Vor dem Eingriff wird das zu behandelnde Auge lokal mittels Tropfanästhesie betäubt. Dann wird die Hornhaut applaniert um mit einem Mikrokeratom oder mit einem Femtosekundenlaser eine circa 100 µm bis 150 µm gleichmäßig dicke Hornhautlamelle, die auf einer Seite mit einer intakten Gewebebrücke (sog. „hinge“) mit der Hornhaut verbunden bleibt, anzuschneiden und abzuheben. Diese Lamelle wird umgeklappt, um im Inneren des Hornhautstromas die Hornhautkrümmung per Laserablation so zu korrigieren, dass der Refraktionsfehler ausgeglichen wird. Danach wird die Hornhautlamelle wieder zurückgeklappt und es kommt zu einer Vernarbung zwischen Lamelle und Epithel, sodass sich die Lamelle wieder langsam mit dem Epithel verbindet [31, 32].

Die Indikation für eine LASIK-Behandlung ist der Wunsch des Patienten nach einer Korrektur seiner Fehlsichtigkeit, ohne auf eine Brille oder Kontaktlinsen angewiesen zu sein. Empfohlen wird eine LASIK-Behandlung zur Korrektur einer Myopie bis -8 dpt, eines Astigmatismus bis 4 dpt und einer Hyperopie bis +4 dpt. In diesem Bereich sind die Erfolgchancen einer Behandlung hoch und die Komplikationsraten gering. In Grenzbereichen, einer Myopie bis -10 dpt, eines Astigmatismus bis 6 dpt und einer Hyperopie bis +4 dpt, kann das Verfahren angewendet werden, allerdings muss damit gerechnet werden, dass Komplikationen gehäuft auftreten und das Behandlungsergebnis nicht immer zufriedenstellend ist [2, 31, 32].

Als Kontraindikationen der LASIK-Behandlung gelten chronisch progressive Erkrankungen der Hornhaut, wie z.B. der Keratokonus, oder eine präoperative Hornhautdicke von weniger als 500 µm. Weitere Kontraindikationen sind okuläre Erkrankungen, wie z.B. ein

symptomatischer Katarakt oder eine exsudative Makuladegeneration, und immunologische Grunderkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen, Allergien oder Kollagenosen. Bei einer Schwangerschaft und in der Stillzeit, sowie einem Alter von unter 18 Jahren wird ebenfalls von einer LASIK-Behandlung abgeraten [31, 32].

Da bei der LASIK-Behandlung, eine der häufigsten Behandlungen der refraktiven Chirurgie, ein Teil der Hornhaut entfernt wird sind Patienten mit einem Keratokonus, bei denen die Hornhaut durch den Keratokonus schon verdünnt ist, gefährdet eine iatrogene Ektasie zu entwickeln. Eine Ektasie oder auch Keratektasie bezeichnet allgemein die pathologische Ausdünnung und Vorwölbung der Hornhaut, wie sie primär auch beim Keratokonus vorkommt. Durch die LASIK-Behandlung kann es iatrogen zu einer Keratektasie kommen, weshalb Patienten, deren Hornhaut schon durch den Keratokonus vorgeschädigt ist, ein erhöhtes Risiko haben, nach einer LASIK-Behandlung, eine iatrogene Keratektasie zu entwickeln [5, 59].

2.4 Das Trockene Auge – Keratokonjunktivitis sicca

Der Tränenfilm erfüllt zahlreiche Funktionen. Er schützt durch seine antimikrobiellen Bestandteile den vorderen Augenabschnitt vor Infektionen und sorgt über Diffusion für Ernährung der oberen Schichten der Hornhaut. In Kombination mit der Hornhaut ist der Tränenfilm unabdingbar für ein scharfes Sehen.

Das trockene Auge zählt zu den häufigsten Krankheitsbildern aus denen Patienten einen Augenarzt aufsuchen. Die Keratokonjunktivitis sicca ist eine multifaktorielle Erkrankung, die mit einem gestörten Gleichgewicht des Tränenfilms einhergeht. Teilweise bedingt durch die Tränenfilminstabilität und Hyperosmolarität treten okuläre Symptome auf, wie eine Schädigung und Entzündung der Augenoberfläche. Die Keratokonjunktivitis sicca kann in eine hypovolämische Form, bei der zu wenig Tränenflüssigkeit produziert wird, eine evaporative Form, bei der der wässrige Anteil des Tränenfilms zu schnell verdunstet und in eine Mischform eingeteilt werden. Die Erkrankung tritt meist erst in höheren Lebensjahren auf. Bei Frauen kommen trockene Augen häufiger vor als bei Männern. Frauen nach der Menopause scheinen gefährdeter zu sein eine chronische Tränenfilminsuffizienz zu entwickeln. Die Zahl der Erkrankten ist schwer zu beziffern, da in den meisten Studien keine standardisierte Definition und Diagnosekriterien eines trockenen Auges angewendet werden.

Wobei Menschen asiatischer Ethnie, ähnlich wie beim Keratokonus, häufiger betroffen sind als andere Ethnien [9, 67, 68, 74].

2.4.1 Ätiologie

Da das Krankheitsbild multifaktoriell ist, spielen sehr verschiedene Faktoren bei der Entstehung dieser Erkrankung eine Rolle. Risikofaktoren für ein trockenes Auge können fortgeschrittenes Alter und das weibliche Geschlecht sein. Im fortgeschrittenen Alter kommt es physiologisch zu einer Verminderung der funktionstüchtigen Meibomdrüsen und einem Sinken des Androgenspiegels. Die Meibomdrüsen produzieren ein öliges Sekret, dass sich mit der wässrigen Phase des Tränenfilms vermischt und so die Verdunstung des Tränenfilms verhindert. Sexualhormone, wie Androgene und Östrogene, haben einen großen Einfluss auf das Auge. So sind Patienten mit einem Androgenmangel prädisponiert für eine Tränendrüsendysfunktion und ein Androgenmangel gilt als Risikofaktor für eine Meibomdrüsen-Dysfunktion, die mit der Entstehung eines hyposekretorischen als auch eines evaporativen trockenen Auges assoziiert ist. Die Wirkung von Östrogenen am Auge ist noch nicht so gut verstanden, wie die der Androgene, und scheint geschlechts-, gewebe- und dosisspezifisch zu sein [68].

Das trockene Auge, als Erkrankung, ist assoziiert mit einigen Systemerkrankungen, wie der atopischen Diathese, einigen Bindegewebserkrankungen, dem Diabetes mellitus, einigen Schilddrüsenerkrankungen und dem Sjögren-Syndrom. Bestimmte Medikamente, vor allem für die topische Benutzung am Auge, wie z.B. Virustatika, β -Blocker oder Carboanhydrasehemmer, aber auch systemische Medikamente, wie z.B. Anticholinergika, Hormonersatzpräparate und Antirheumatika, können das Auftreten eines trockenen Auges induzieren bzw. zur Entstehung beitragen [67].

Insbesondere Erkrankungen der Augenoberfläche, wie z.B. der Keratokonus oder die allergischen Keratokonjunktivitis, führen zu einer Destabilisierung des Tränenfilms und somit zu einem trockenen Auge. Das Tragen von Kontaktlinsen, eine häufige Therapieoption beim Keratokonus, vermindertes Blinzeln durch Konzentration auf einen Computerbildschirm und Umweltbedingungen, wie eine niedrige Luftfeuchtigkeit oder Luftverschmutzung, können ebenfalls zur Destabilisierung und Austrocknung des Tränenfilms führen und ein trockenes Auge begünstigen. Auch bei Patienten mit einer LASIK-Behandlung kann es, aufgrund von Verletzungen der Hornhautnerven, die an der Regulation der Tränenfunktionseinheit beteiligt sind, iatrogen zu einer Keratokonjunktivitis sicca kommen [20, 67].

2.4.2 Klinik

Die Klinik des trockenen Auges kann sehr unterschiedlich sein und ihre Symptome ähneln sich zum Teil mit denen anderer Erkrankungen. Die Krankheit beginnt mit unspezifischen Symptomen wie einer Augenrötung, Brennen, Juckreiz oder einem Fremdkörpergefühl. Später können Photophobie, Schmerzen und Sehstörungen dazu kommen, die die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken. Beispielsweise haben die Patienten Probleme, bei Dunkelheit Auto zu fahren oder längere Zeit zu lesen. [3, 47]

Das Auftreten der Symptome folgt häufig einem zirkadianen Rhythmus, bei dem man Störungen des Tränenfilms, bei der die entzündliche Komponente eine vorherrschende Rolle spielt, von Störungen, die auf einem Volumenmangel basieren, abgrenzen muss. Die Beschwerden, die durch ein Volumendefizit entstehen nehmen im Verlauf des Tages zu. Wenn die entzündliche Komponente im Vordergrund steht, treten bereits morgens schon Beschwerden auf, da sich über die Nacht inflammatorische Proteine an der Augenoberfläche angereichert haben. Die Symptome können sich außerdem durch Bedingungen, die zu einer verstärkten Verdunstung des Tränenfilms führen, wie z.B. Wind und Klimaanlage, oder durch längeres Lesen und Computerarbeit, wodurch die Frequenz des Blinzeln abnimmt, verstärken. [3]

Im Spätstadium führt dies zu Bindehautvernarbungen und Hornhautkomplikationen, wie z.B. der filiformen Keratopathie, Epitheldefekte und –ulzerationen bis hin zur Perforation der Hornhaut. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer irreversiblen Visusminderung oder einer Erblindung führen [3, 47].

2.4.3 Diagnostik

Aufgrund der unterschiedlichen Klinik ist die Diagnosestellung des trockenen Auges erschwert, daher werden verschiedene Verfahren kombiniert um das multifaktorielle Krankheitsbild zu erfassen. Für die Diagnostik der Erkrankung gibt es bisher noch keinen einheitlichen Goldstandard sondern nur Empfehlungen für Untersuchungsalgorithmen. Es wird empfohlen die Diagnostik gestaffelt durchzuführen und mit einem auf die Symptome des trockenen Auges bezogenem Fragebogen, wie dem Ocular Surface Disease Index (OSDI), der am weitesten verbreitet ist, oder dem kurzen Dry Eye Questionnaire (DEQ-5), anzufangen [80]. Danach werden weitere Untersuchungen der Augenoberfläche, des Tränenfilms, der Tränensekretion und der Augenlider durchgeführt. Kommt es zu einem positiven Ergebnis im Fragebogen, sollte genauer auf die klinischen Zeichen eines trockenen Auges geachtet

werden. Dazu werden die nicht-invasive Tränenfilmabbruchzeit (NIBUT), die Osmolarität und die Anfärbarkeit der Augenoberfläche getestet. Bei trockenen Augen findet man eine verkürzte Tränenfilmabbruchzeit, eine erhöhte oder zwischen den Augen unterschiedliche Osmolarität oder Anfärbung der Hornhaut, Bindehaut oder des Lidrandes. Diese Parameter weisen auf eine gestörte Homöostase des Tränensystems hin und bestätigen die Diagnose des trockenen Auges. Der häufig angewendete Schirmertest ist ein invasiver Test, der geeignet ist um eine verminderte Tränensekretion, wie es häufig beim Sjögren-Syndrom vorkommt, nachzuweisen. Bei trockenen Augen der evaporativen Form hat der Test nur eine geringe Bedeutung, da in diesen Fällen nicht die Quantität des Tränenfilms das Problem ist sondern die Zusammensetzung des Tränenfilms eine Rolle spielt. Die Spaltlampenuntersuchung ist sehr untersucherabhängig und eignet sich um die Augenoberfläche, z.B. auf Entzündungen und Vernarbungen, zu untersuchen und um Differentialdiagnosen, wie eine Infektionen oder Allergie, auszuschließen [80].

2.4.4 Therapie

Die Therapie des trockenen Auges ist eine, durch die multifaktorielle Ätiologie bedingte, komplizierte Therapie, die aus mehreren Behandlungsansätzen besteht. Vor Therapiebeginn sollte bestimmt werden welche Ausprägung des Trockenen Auges vorliegt, also ob es sich um eine hypovolämische Form, eine evaporative Form oder eine Mischform handelt, da dies therapiebestimmend ist. Die Therapieansätze beginnen mit konventionellen und für den Patienten leicht zugängliche Therapien im Frühstadium und führen zu invasiven Therapieoptionen für schwere Formen des trockenen Auges [10, 28].

Zuerst sollte versucht werden, die Umweltbedingungen die ein trockenes Auge verstärken zu vermeiden, wie z.B. langes Arbeiten am Computer oder Bedingungen, die zu einer verstärkten Tränenverdunstung führen, wie z.B. Wind, Klimaanlage oder geringe Luftfeuchtigkeit. Außerdem sollten Medikamente, die die Erkrankung induzieren bzw. verstärken, wenn möglich abgesetzt werden [28].

Neben anderen Therapieansätzen, wie der Lidkantenpflege besonders bei der evaporativen Form des trockenen Auges und der antientzündlichen Therapie, die bei allen Formen des trockenen Auges eine wichtige Rolle spielt, stellen vor allem Tränenersatzmittel die Basistherapie aller Formen der Erkrankung dar. Sie können die Tränenfilmstabilität erhöhen, den Oberflächenstress des Auges reduzieren, die Kontrastsensitivität und optische Qualität der Augenoberfläche verbessern, die Funktion der Meibomdrüsen verbessern und können die

Lebensqualität steigern. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Präparate auf dem Markt. Je nach Schweregrad und Form werden niedrig visköse, hoch visköse oder Tränenersatzmittel mit zugefügten Lipiden bei der Meibomdysfunktion eingesetzt [10, 28, 47].

3 Zielsetzung der Arbeit

In der bisherigen Diagnostik des Keratokonus spielt die Spaltlampenuntersuchung und die Hornhauttopo- und tomographie eine bedeutende Rolle. Der ORA kann die biomechanischen Veränderungen der Hornhaut, die durch den Keratokonus verursacht werden, mit Hilfe eines pneumotonometrischen Verfahrens analysieren und erstellt eine WaveForm-Kurve, anhand derer die biomechanischen Veränderungen der Hornhaut als Parameter abgelesen werden können. Reichert Inc., der Hersteller vom ORA, hat eine Software entwickelt, die anhand der Analyse der WaveForm-Kurve eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung und eine Einteilung in die verschiedenen Keratokonus-Stadien ermöglichen soll. Der ORA und seine Klassifikation sind derzeit noch Gegenstand aktueller Forschung.

Das Ziel dieser Arbeit ist, die erhobenen Parameter der WaveForm-Kurve des ORA genauer zu untersuchen. Bisher wurden für die Keratokonus-Klassifikation von der vorinstallierten Software des ORA nur ein Teil der erhobenen Parameter der WaveForm-Kurve genutzt, um Patienten in verschiedenen Gruppen, gesund und in die vier Keratokonusstadien, einzuteilen. Gegenstand dieser Arbeit ist es, anhand weiterer WaveForm-Parameter und selbst erstellter Variablen, abgeleitet aus den WaveForm-Parametern, die Patienten besser in Gruppen einteilen zu können. Dabei war auch von Interesse Patienten nach LASIK-Behandlung, die ähnliche biomechanische Veränderungen der Hornhaut wie Patienten mit Keratokonus zeigen und daher eine ähnliche WaveForm-Kurve haben, durch Hinzunahme weiterer WaveForm-Parameter, zu klassifizieren. Diese Patienten werden bisher von der Software des ORA als keratokonusverdächtig und somit falsch eingestuft.

Der Schwerpunkt der Arbeit ist es, eine differenzierte Einteilung der Patienten, anhand der WaveForm-Parameter, in die Gruppen gesunde Augen (Gesund), Augen nach LASIK Behandlung (LASIK), Augen mit Keratokonus Grad 1 (KK1) und Augen mit subklinischem Keratokonus (SKK) vorzunehmen.

Patienten mit Keratokonus leiden häufig unter trockenen Augen, da die Vorwölbung der Hornhaut, bedingt durch den Keratokonus, zu einer Destabilisierung des Tränenfilms führen kann [6]. Die Messung des biomechanischen Profils der Hornhaut durch den ORA basiert auf einer Messung der Lichtreflexion bei Applanation der Hornhaut. Bei einem insuffizienten Tränenfilm könnte sich das Reflexionsverhalten der Hornhaut ändern und die Messung des ORAs fehleranfällig sein. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich, durch die Gabe

von befeuchtenden Augentropfen vor der Messung mit dem ORA, das Messergebnis verändert.

4 Material und Methoden

4.1 Studienaufbau

4.1.1 Gruppendifferenzierung

In dieser Studie wurde untersucht, ob mit Hilfe des biomechanischen Profils der Hornhaut Patienten mit einer Frühform des Keratokonus oder mit Zustand nach refraktiver Chirurgie unterschieden werden können.

In die Studie wurden gesunde Probanden, Patienten mit der Diagnose Keratokonus Grad 1 und der subklinischen Form des Keratokonus, sowie Patienten nach Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) eingeschlossen. Dafür wurden Daten von 180 Patienten des Homburger-Keratokonuzentrums (HKC) und des Zentrums für refraktive Chirurgie der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes untersucht. Alle Augen wurden sowohl mit dem ORA (Reichert, Depew, NY, USA) und mit der Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Pro Patient wurde jeweils nur ein Auge ausgewertet. Die Untersuchungen fanden zwischen dem 03. November 2010 und dem 15. November 2014 statt und wurden vom Personal der Augenklinik des Saarlandes durchgeführt.

Alle Patienten haben der Studienteilnahme schriftlich zugesagt und ihre Daten wurden in pseudoanonymisierter Form ausgewertet. Für die Durchführung der Studie lag von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Homburg) ein positives Ethikvotum (Kenn-Nr. 273/16) vor. Alle Untersuchungen folgten den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki [79].

Die Untersuchung der Hornhauttomographie, durch z.B. die Pentacam, ist derzeit der Goldstandard zur Diagnostik des Keratokonus und ist in der Lage auch Frühformen des Keratokonus zu erkennen. Um die Patienten ihrer jeweiligen Gruppe „Keratokonuz Grad 1“ (KK1), „subklinischer Keratokonus“ (SKK) und „Kontrollgruppe“ (Gesund) zuzuteilen wurden die Informationen des tomographischen Befundes der Pentacam aus der Patientenakte entnommen. Später wurden die Ergebnisse der Einteilung der Patienten in ihre Gruppe durch die Pentacam mit den Ergebnissen der Einteilung der Patienten in ihre Gruppe durch den ORA verglichen. Dabei wurden die Ergebnisse der Pentacam als Referenz angenommen.

Die Patientengruppe SKK wurde durch Patienten gebildet, die im Keratokonus-Zentrum Homburg vorstellig waren und bereits an einem Auge an einem Keratokonus Grad 1 erkrankt waren, bei deren Partnerauge jedoch diagnostisch noch kein Keratokonus festgestellt werden konnte. Da davon auszugehen ist, dass die Erkrankung im Verlauf beide Augen betrifft wurden die Daten des nicht erkrankten Auges als subklinischer Keratokonus definiert.

Die Gruppe der Patienten nach einer LASIK-Behandlung wird in dieser Arbeit LASIK genannt. Die Daten dieser Patienten wurden aus der Patientenakte aus dem Zentrum für refraktive Chirurgie der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes entnommen.

Zur Analyse der Daten wurde aus den Datenbanken des Keratokonus-Zentrums und des Zentrums für refraktive Chirurgie eine gemeinsame Datenbank (Microsoft, Redmond, USA, Access) erstellt und mit SPSS (IBM, Armonk, USA) Version 20 statistisch ausgewertet.

4.1.2 Befeuchtende Augentropfen

Es wurde untersucht, ob man durch den Einsatz befeuchtender Augentropfen (HyloComod, Natriumhyaluronat 1mg/ml, Ursapharm, Saarbrücken) das Messergebnis des ORA verbessern kann und welche WaveForm-Parameter dadurch beeinflusst werden. Die befeuchtenden Augentropfen wurden an 43 Patienten, die in der Keratokonus-Sprechstunde der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes und aus dem persönlichen Umfeld des Untersuchers rekrutiert wurden, angewendet. Die Untersuchungen wurden zwischen dem 25. Januar 2017 und dem 17. Februar 2017 vom Untersucher durchgeführt.

Zur Analyse der Daten wurde eine Tabelle (Microsoft, Redmond, USA, Excel) erstellt und diese mit SPSS (IBM, Armonk, USA) Version 20 statistisch ausgewertet. Die verwendeten statistischen Untersuchungsmethoden werden in Kapitel 4.4 beschrieben.

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Gruppendifferenzierung

In diese Studie wurde jeweils ein Auge von 180 Patienten aus dem Keratokonus-Zentrum und aus dem Zentrum für refraktive Chirurgie der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes eingeschlossen und anhand der Informationen des tomographischen Befundes der

Pentacam und Angaben aus der Patientenakte in die vier Gruppen „KK1“, „SKK“, „LASIK“ und „Gesund“ eingeteilt.

Allgemeine Einschlusskriterien für alle Gruppen waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie oder der Teilnahme am Homburger Keratokonus Zentrums, maximal einem pathologischen Befund am Auge und ein gutes Messergebnis des ORA. In dieser Arbeit definiert durch einen WaveForm-Score von ≥ 6 .

Die Gruppe der Augen von Patienten mit Keratokonus Grad 1 bestand aus 20 Augen, 9 linke Augen und 11 rechte Augen, von 9 Frauen und 11 Männern im mittleren Alter von $41,2 \pm 12,9$ Jahren. Das Einschlusskriterium dieser Gruppe war neben den allgemeinen Einschlusskriterien der Studie die Einteilung des Schweregrades des Keratokonus in Grad 1 durch die Pentacam.

Die Gruppe der Augen von Patienten mit subklinischen Keratokonus bestand aus 34 Augen, 18 linke Augen und 16 rechte Augen, von 8 Frauen und 26 Männern im mittleren Alter von $35,6 \pm 12,6$ Jahren. Das Einschlusskriterium dieser Gruppe war eine diagnostisch noch nicht feststellbare Erkrankung des Auges an Keratokonus bei einem an Keratokonus Grad 1 erkrankten Partnerauge.

Die Gruppe der Augen von Patienten nach einer LASIK-Operation bestand aus 56 Augen, 28 linke Augen und 28 rechte Augen, von 34 Frauen und 22 Männern im mittleren Alter von $36,8 \pm 11$ Jahren, die sich einer LASIK-Operation in der Klinik für Augenheilkunde des Saarlandes unterzogen haben. Die Messungen wurden im Mittel nach $10,5 \pm 2,4$ Monaten nach der LASIK-Operation durchgeführt.

Die Kontrollgruppe bestand aus 70 Patienten, davon waren 46 Frauen und 24 Männer, von denen 33 linke Augen und 37 rechte Augen mit unauffälligem augenärztlichem Befund untersucht wurden. Das durchschnittliche Alter lag bei $44,4 \pm 13,1$ Jahren. Die Einschlusskriterien für diese Gruppe waren keine Hornhautpathologie sowohl am untersuchten Auge, als auch am Partnerauge, eine Kontaktlinsenkarrenz von mindestens drei Tagen und ein Astigmatismus kleiner als zwei Dioptrien.

4.2.2 Befeuchtende Augentropfen

In diesem Teil der Studie wurde das rechte Auge von 43 Patienten, davon 20 Patienten, mit gesichertem Keratokonus und 23 gesunde Probanden als Kontrollgruppe, aus dem

Keratokonius-Zentrum und der Hornhautsprechstunde der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes sowie aus dem persönlichen Umfeld des Untersuchers eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie oder der Teilnahme am Homburger Keratokonius Zentrums und maximal einem pathologischen Befund am Auge. Das mittlere Alter der Patienten mit Keratokonius lag bei 40 ± 12 Jahren und es wurden 20 Augen von vier Frauen und 16 Männern untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 23 Augen von 18 Frauen und fünf Männern. Das mittlere Alter lag bei 31 ± 11 .

4.3 Untersuchungsmethoden

4.3.1 Ocular Response Analyzer (ORA)

Der Ocular Response Analyzer (Reichert, Depew, NY, USA) wurde 2005 entwickelt und ermöglichte es erstmals, die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut zu untersuchen. Er basiert auf dem Messprinzip eines Pneumotonometers und verwendet einen nicht-bildgebenden Ansatz zur Erstellung einer WaveForm-Kurve zur Abbildung der Biomechanik der Hornhaut.



Abbildung 4: Ocular Response Analyzer mit zugehörigem Arbeitsplatz und Darstellung der Messkurven [53]

Der Luftstoß führt zu einer konkaven Verformung der Hornhaut, die bei Ende der Krafteinwirkung wieder in ihren konvexen Ursprungszustand übergeht. Sowohl bei der Impression, als auch bei der Relaxation der Hornhaut, durchläuft sie zweimal einen Zustand der Applanation, bei dem sie annähernd plan ist. Der zeitliche Verlauf und das Ausmaß der Verformung werden elektrooptisch durch Reflexion eines Infrarotlichtes gemessen. Dazu wird vom elektrooptischen Messgerät ein zentraler Bereich der Hornhaut angepeilt, der einen Durchmesser von 3mm besitzt. Aus der Stärke des Luftstoßes und der Verformung der Hornhaut wird eine WaveForm-Kurve erstellt (Abbildung 5). Diese besteht aus zwei Kurven, einer grünen Druckkurve und einer roten Applanationskurve, die auf einer verstärkten Reflexion des Infrarotlichtes bei applanierter Hornhaut beruht. Es entstehen zwei Peaks bei den Phasen der maximalen Reflexion bei Applanation. Die Applanationsdrücke werden zu den beiden Zeitpunkten, an denen die Applanationskurve maximal ist, aus der Druckkurve abgelesen.

Bei der Impression der Hornhaut zur Applanation wird ein größerer Druck als bei der Relaxation benötigt. Dieser Unterschied entsteht durch die viskoelastische Eigenschaft der Hornhaut. Diese Eigenschaft setzt sich aus der elastischen Widerstandskraft, erzeugt durch Wechselwirkungen der Kollagen-Matrix, und den viskösen Dämpfungseigenschaften, verursacht durch die Viskosität der Glykosaminoglykane und Proteoglykane, der Hornhaut zusammen [46, 54, 69].

Im Folgenden werden einige Parameter beschrieben, die durch den ORA erhoben werden.

Die korneale Hysterese (*CH*) beschreibt die Verzögerung der Antwort der Hornhaut auf eine Änderung der Krafteinwirkung, beschreibt also die Verzögerung zwischen Ein- und Auswärtsbewegung der Hornhaut. Sie stellt somit ein Maß für die Viskosität der Hornhaut dar und wird aus der Differenz der Applanationsdrücke gebildet [46].

Die korneale Steifigkeit (*CRF*) beschreibt den Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen die Verformung und ist abhängig von der elastischen Widerstandskraft und den viskösen Dämpfungseigenschaften [54].

Das Gerät erhebt aus den beiden Kurven zusätzlich 37 WaveForm-Parameter (siehe Tabelle 3). Sie werden jeweils von dem ersten Peak, gekennzeichnet durch die Zahl eins hinter dem Parameter, oder von dem zweiten Peak, Zahl zwei hinter dem Parameter, der Kurve abgeleitet. Zusätzlich werden die Parameter erneut erhoben wobei nur die oberen 50% des

Applanationspeaks einbezogen werden. Diese Parameter werden durch das weitere Hinzufügen der Zahl 1 am Ende des Namens gekennzeichnet (Tabelle 3).

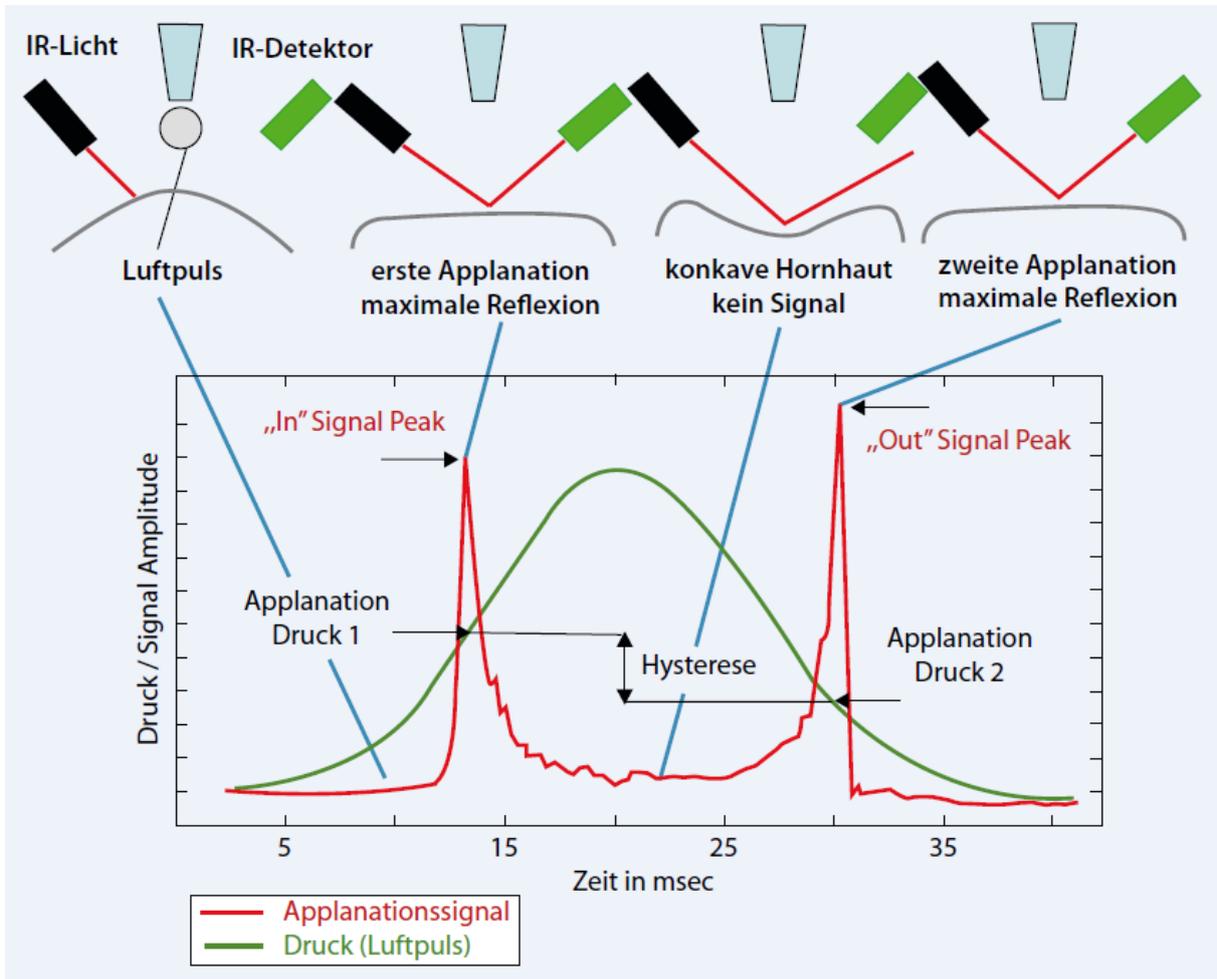


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung des Messprinzips des ORA und Erstellung der WaveForm-Kurve [66]

Tabelle 3: Definition der 37 verschiedenen WaveForm-Parameter des ORA [54]

Heights ($h1, h2, h11, h21$)	Höhe des Peaks
Widths ($w1, w2, w11, w21$)	Breite an der Basis des Peaks
Aspect ratios ($aspect1, aspect2, aspect11, aspect21$)	Quotient aus der Breite durch die Höhe des Peaks
Areas ($p1area, p2area, p1areal, p2areal$)	Fläche unter dem Peak
uslope ($uslop1, uslope2, uslope11, uslope21$)	Steigung von der Basis bis zum Peak

<i>dslope</i> (<i>dslope1</i> , <i>dslope2</i> , <i>dslope11</i> , <i>dslope21</i>)	Gefälle zwischen Peak und Basis
<i>Paths</i> (<i>path1</i> , <i>path2</i> , <i>path11</i> , <i>path21</i>)	absolute Lauflänge über den Peak
<i>mslew</i> (<i>mslew1</i> , <i>mslew2</i>)	maximale Zunahme der Steigung ohne Unterbrechung
<i>dive</i> (<i>dive1</i> , <i>dive2</i>)	maximale Abnahme des Gefälles ohne Unterbrechung
<i>slew</i> (<i>slew1</i> , <i>slew2</i>)	Quotient aus der maximalen Abnahme des Gefälles ohne Unterbrechung durch die Breite an der Basis
<i>aindex</i>	Anzahl der Richtungsänderungen während des An- und Abstiegs beim ersten Peak
<i>bindex</i>	Anzahl der Richtungsänderungen während des An- und Abstiegs beim zweiten Peak
<i>alphf</i>	Rauschen im Bereich zwischen den beiden Peaks normalisiert mit dem durchschnittlichen Produkt aus Höhe und Breite der Region

Außerdem wird der WaveForm-Score erhoben, der eine Aussage über die Qualität der Messung trifft. Er nimmt Werte zwischen 0 und 10 an, wobei 0 einem schlechten Messergebnis entspricht und 10 einem sehr guten Messergebnis entspricht. Der Score setzt sich aus den Parametern, *aindex*, *p1area*, *aspect1*, *uslope1* und *dslope1* des ersten Peaks und *bindex*, *p2area*, *aspect2*, *uslope2* und *dslope2* des zweiten Peaks zusammen [54]. Die genaue Berechnungsweise ist nicht bekannt. In unserer Arbeit wurden Messungen ab einem Wert von größer gleich 6 eingeschlossen. In den Arbeiten von Ayala et al. und Mandalos et al. wurde die Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Messungen des ORA bei gesunden Augen anhand des WaveForm-Scores überprüft. In den unterschiedlichen Studien kamen sie zu dem Ergebnis, dass ein WaveForm-Score von größer gleich 7 bzw. 6 eine ausreichend gute Qualität der Messung darstellt [1, 42].

Die Form der Applanationskurve zeichnet sich bei gesunden Augen durch eine glatte Kurve mit klaren Peaks und gleicher Amplitude aus. Bei Augen mit Keratokonus und den dadurch einhergehenden Hornhautveränderungen ist die Kurve eher unruhig, zackig mit niedrigeren Peaks und unterschiedlichen Amplituden [54].

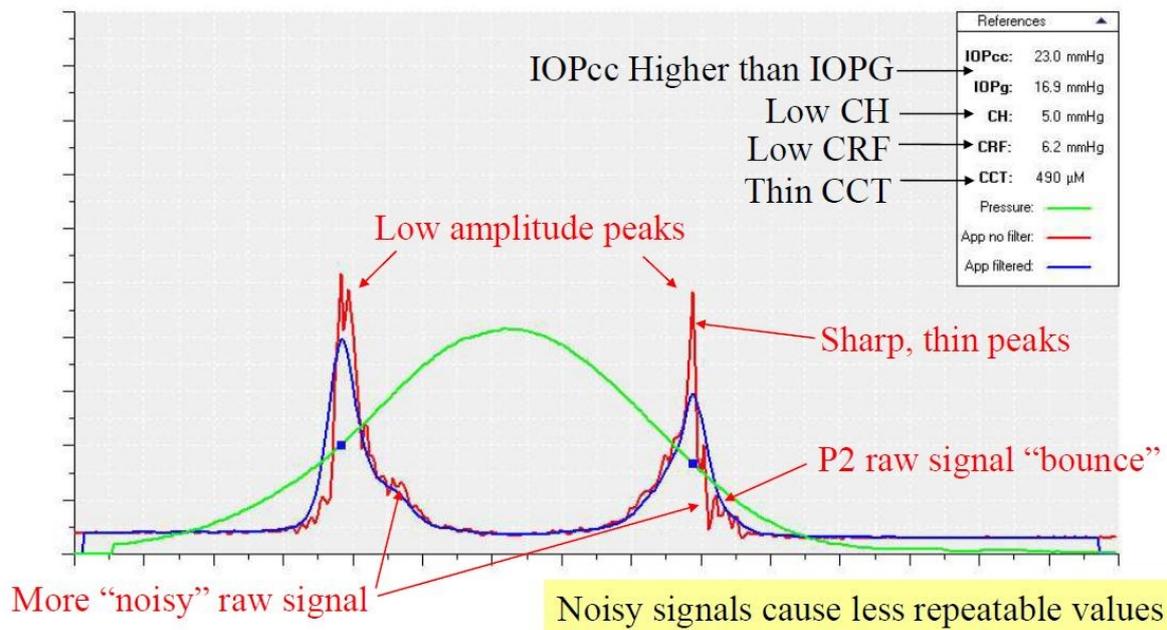


Abbildung 6: Typisches ORA-Messsignal eines an Keratokonus erkrankten Auges [54]

Der Hersteller, Reichert Inc., hat eine Software in den ORA integriert, die die erzeugte WaveForm-Kurve mit denen verschiedener an Keratokonus erkrankten Referenzgruppen vergleicht und die Parameter Keratokonus Match Index (KMI) und Keratokonus Match Probability (KMP) berechnet.

Der KMI wird aus sieben WaveForm-Parametern, die miteinander verknüpft werden, berechnet und quantifiziert die WaveForm-Kurve. Er setzt sich aus den Parametern *CRF*, *p2area*, *dslope1*, *h2*, *p2area1*, *h21* und WaveForm-Score zusammen [19]. Der KMI ist ein Zahlenwert, der Werte zwischen 0 und 1 annimmt, und dadurch die Patienten den verschiedenen Keratokonusgruppen zuordnet. Ein Patient, der einen KMI von 1 aufweist zählt als gesund, ein Wert von 0,5 äußert den Verdacht für einen Keratokonus und ein Wert von 0 steht für einen stark ausgeprägten Keratokonus.

Der Parameter KMP wird in einem Balkendiagramm dargestellt und zeigt grafisch die Wahrscheinlichkeit an zu einer der verschiedenen Keratokonus-Referenzgruppen (verdächtig, mild, moderat und schwer) oder zur gesunden Referenzgruppe (normal) zu gehören [53].

Die Untersuchungen in dieser Studie wurden an einem ORA der dritten Generation (Software Version 3.0) durchgeführt. Die Probanden wurden, wie von dem Gerätehersteller Reichert empfohlen, korrekt vor dem Gerät platziert und es wurde auf eine dunkle Umgebung geachtet.

Es wurden vier Messungen pro untersuchtem Auge hintereinander durchgeführt und die Messung mit dem besten WaveForm-Score anschließend ausgewertet.

In der Arbeit wurden die 37 WaveForm-Parameter ausgewertet und zusätzlich aus ihnen neue Parameter berechnet. Es wurde die Differenz aus dem Parameter, der sich auf den ersten Peak bezieht, mit dem zugehörigen Parameter, der sich auf den zweiten Peak der Kurve bezieht, gebildet, gekennzeichnet durch das Kürzel „*dif*“ am Ende des Parameters. Weiterhin wurde der Quotient aus dem Parameter des zweiten Peaks mit dem zugehörigen des ersten Peaks gebildet und dies mit dem Kürzel „*rel*“ gekennzeichnet.

4.3.2 Pentacam

Zur Erstellung der Referenzgruppen wurde die Untersuchung der Hornhauttomographie des Patientenkollektivs, die neben der Spaltlampe den Goldstandard zur Keratokonusdiagnostik darstellt, mit der Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Durch eine Kombination aus rotierender Spaltbeleuchtung und Scheimpflugkamera werden innerhalb weniger Sekunden kontaktlos mehrere Bilder, je nach Einstellung bis zu 25 Bilder pro Sekunde, aufgenommen, durch welche die Tomographie der Hornhaut erfasst und ausgewertet werden können. Die Software des Gerätes verrechnet die aufgenommenen Bilder miteinander und erzeugt eine dreidimensionale Abbildung des vorderen Augenabschnitts. Diese wird farbig kodiert ausgegeben und ermöglicht so ein genaues Bild über die Oberfläche der Hornhaut. Zusätzlich stellt das Gerät neben der Tomographie der Hornhaut auch deren Dicke dar [63].

Für diese Arbeit wurden einige Parameter der Pentacam genauer betrachtet um das Patientenkollektiv zu beschreiben und einzuteilen. Diese Parameter werden im Folgenden näher erläutert.

Die Keratometric Power Deviation (KPD) beschreibt den Einfluss der kornealen Rückfläche an der Gesamtbrechkraft der Hornhaut. Werte der KPD über 1,5 dpt können auf einen Keratokonus oder einen zurückliegenden refraktiven Eingriff hindeuten [44].

Die Pentacam erhebt mehrere Indizes, die auf der Krümmung und den Höhenunterschieden der Vorderfläche der Hornhaut basieren. Dazu gehören der Index of Surface Variance (ISV), der Keratoconus Index (KI) und der Center Keratoconus Index (CKI). Der Parameter ISV beschreibt die Varianz der Krümmungsradien der Hornhaut und deutet bei Werten über 37 auf einen Keratokonus hin. Anhand des Keratokonus Index (KI) können Augen in vier

verschiedene Stadien des Keratokonus eingeteilt werden. Ab einem Wert von 1,07 bis 1,15 spricht man von einem Keratokonus Grad 1. Der Center Keratokonus Index (CKI) beurteilt nur die zentralen Anteile der Hornhaut und gilt bei Werten größer gleich 1,03 als verdächtig für einen Keratokonus [44, 48, 50].

Der Hersteller der Pentacam hat die Software um ein Screeningverfahren für Keratokonus erweitert. Dieses Screeningverfahren, die topographische Keratokonus Klassifikation (TKC), der Pentacam basiert auf mehreren Parametern der topographischen Analyse der Hornhautvorderfläche, wie dem ISV, dem KI, der Exzentrizität in 30° und dem kleinsten Krümmungsradius der Hornhaut. Ergänzend werden von der Screening-Software angelehnt an die Klassifikationstabellen von Amsler und Muckenhirn, siehe Tabelle 1 auf Seite 12, noch klinische Befunde, wie z.B. der Visus und klinische Hinweise auf einen Keratokonus in der Skiaskopie und der Spaltlampenuntersuchung, hinzugezogen. Mit Hilfe des TKC können die Patienten durch die Pentacam in die verschiedenen Keratokonusstadien 1 bis 4 eingeteilt werden.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit einem TKC von 0 und keinem klinischen Befund der Kontrollgruppe zugewiesen. Von Patienten mit einem TKC von 1 an einem Auge und einem gesundem Partnerauge wurde das gesunde Partnerauge der Gruppe „SKK“ zugewiesen. Bei Patienten mit einem TKC von 1 wurde das kranke Auge in die Gruppe „KK1“ eingeteilt. Patienten mit einem höheren Keratokonusstadium wurden in die Studie nicht mit einbezogen, da in dieser Arbeit nur die Frühformen des Keratokonus untersucht werden sollten.

4.3.3 Befeuchtende Augentropfen

Die Versuche wurden mit den befeuchtenden Augentropfen HyloComod der Firma Ursapharm aus Deutschland durchgeführt. Sie enthalten 1mg/ml Natriumhyaluronat und besitzen leicht visköse Eigenschaften und sollen den Tränenfilm der Patienten verbessern. In den Tropfen sind keine Konservierungsmittel und kein Phosphat enthalten.



1 ml HyloComod enthält:

- 1 mg Natriumhyaluronat
- Wasserfreie Zitronensäure
- Natriumcitrat
- Sorbitol
- Wasser für Injektionszwecke

Abbildung 7: Befeuchtende Augentropfen HyloComod und deren Inhaltsstoffe [25]

Bei jedem Probanden wurde die Messung des ORA am rechten Auge jeweils viermal durchgeführt. Danach wurden die befeuchtenden Augentropfen HyloComod steril verabreicht und die Messung am ORA viermal wiederholt. Anschließend wurde jeweils die Messung mit dem besten WaveForm-Score vor und nach dem Einsatz der Augentropfen abgespeichert. In die Studie wurden nur rechte Augen eingeschlossen.

4.4 Statistische Analyse

4.4.1 Gruppendifferenzierung

Um das Patientenkollektiv statistisch auszuwerten wurden die Augen der Patienten schrittweise nach der Einteilung der Pentacam unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Wie in Abbildung 8 dargestellt, wurde ein Entscheidungsbaum gebildet, der das Patientenkollektiv immer in zwei Gruppen einteilt und durch Ausschließen einer definierten Gruppe, die verbleibende Gruppe weiter ausdifferenziert und erneut in zwei definierte Gruppen einteilt.

Im ersten Schritt wurden die Gruppen „KK1“, „SKK“ und „LASIK“ in die Gruppe „Hornhautpathologie“ zusammengeführt und mit der Kontrollgruppe verglichen. Im zweiten Schritt wurde die Gruppe „Hornhautpathologie“ in die Gruppen „Keratokonus“ und „LASIK“ aufgeteilt und miteinander verglichen. Die Gruppe „Keratokonus“ beinhaltet Patienten mit Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus. Diese wurden im dritten Schritt wieder aufgeteilt und miteinander verglichen.

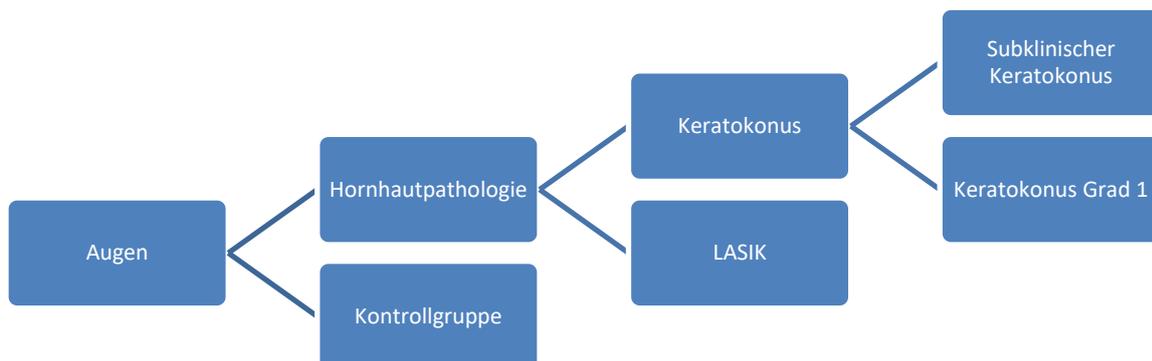


Abbildung 8: Entscheidungsbaum zur Gruppendifferenzierung der untersuchten Augen

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob durch die Daten des ORA eine ähnliche Einteilung des Patientenkollektivs in die verschiedenen Gruppen, die durch die Pentacam eingeteilt wurden, möglich ist. Dafür wurden die WaveForm-Parameter des ORA mit einer binär logistischen Regression ausgewertet und ein Regressionsmodell entwickelt, das die Patienten anhand der Daten des ORAs schrittweise den jeweiligen Gruppen, zu sehen im Entscheidungsbaum (Abbildung 8), zuordnet. Diese neue Einteilung durch den ORA wurde mit der Einteilung der Patienten durch die Pentacam verglichen und die prozentuale Übereinstimmung überprüft.

Für die Erstellung des Regressionsmodells der binär logistischen Regression wurde eine Vorauswahl der WaveForm-Parameter des ORA getroffen, die einen signifikanten

Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen darstellten, um gut zwischen den Gruppen differenzieren zu können. Die Vorauswahl der signifikanten Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-U Test durchgeführt. In das Regressionsmodell wurden diese signifikanten Variablen schrittweise, durch die Wald-Methode, eingeschlossen. Die Modellgüte und Effektstärke der Modelle wurde nach Nagelkerke und Cohen berechnet [8, 40]. Aus den Ergebnissen des Regressionsmodells wurden ROC-Kurven berechnet, aus denen der Youden-Index [81] berechnet wurde, um den bestmöglichen Schwellenwert zu finden, zwischen den zwei untersuchten Gruppen zu unterscheiden. Dieses Vorgehen wurde bei den verschiedenen Gruppen des Entscheidungsbaumes wiederholt um schlussendlich die genaueste Differenzierung zwischen den Gruppen zu bestimmen.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS (IBM) Version 20 durchgeführt und das Signifikanzniveau dieser Arbeit wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4.4.2 Befeuchtende Augentropfen

Die statistische Analyse dieses Teils der Arbeit wurde ebenfalls mit Hilfe des Programms SPSS (IBM) Version 20 durchgeführt. Die deskriptive Beschreibung der Daten erfolgte durch Mittelwerte und Standardabweichungen. Es wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt um Unterschiede zwischen den Messergebnissen nach und vor der Anwendung von befeuchtenden Augentropfen zu bestimmen.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS (IBM) Version 20 durchgeführt und das Signifikanzniveau dieser Arbeit wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

5.1.1 Gruppendifferenzierung

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 180 Augen von 180 Patienten untersucht. Davon wurden 20 Augen (9 linke und 11 rechte Augen), bei denen klinisch ein Keratokonus Grad 1 festgestellt wurde, in die Gruppe „KK1“ aufgenommen. Die Geschlechterverteilung in dieser Gruppe war mit 9 Frauen zu 11 Männern fast ausgeglichen. In der Gruppe „SKK“ wurden 34 Augen (18 linke und 16 rechte Augen) von 8 Frauen und 26 Männern untersucht. In der Gruppe „LASIK“ wurden 56 Augen, von 34 Frauen und 22 Männern eingeschlossen. Es wurde die gleiche Anzahl an linken und rechten Augen (28 Augen) untersucht. Die mittlere Dicke des Flaps bei LASIK-Augen betrug $119 \pm 7 \mu\text{m}$. Die Kontrollgruppe bestand aus 70 Augen (33 linke und 37 rechte Augen) von 46 Frauen und 24 Männern. Der mittlere Astigmatismus in dieser Gruppe betrug $0,62 \pm 0,41 \text{ dpt}$ und liegt damit deutlich unter dem Einschlusskriterium von kleiner als 2 dpt.

Das mittlere Alter betrug in der Gruppe „KK 1“ $41,2 \pm 12,9$ Jahre, in der subklinischen Keratokonusgruppe $35,6 \pm 12,6$ Jahre, in der Gruppe „LASIK“ $36,8 \pm 11$ Jahre und in der Kontrollgruppe $44,4 \pm 13,1$ Jahre.

Die durchschnittliche Hornhautdicke an der dünnsten Stelle betrug in der Gruppe „KK1“ $515 \mu\text{m} \pm 30 \mu\text{m}$, in der subklinischen Keratokonusgruppe $523 \mu\text{m} \pm 27 \mu\text{m}$, in der Gruppe „LASIK“ $514 \mu\text{m} \pm 37 \mu\text{m}$ und in der Kontrollgruppe $555 \mu\text{m} \pm 36 \mu\text{m}$. Die Dicke der Hornhaut unterschied sich signifikant zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen „LASIK“ ($p < 0,0001$), „SKK“ ($p < 0,0001$) und „KK1“ ($p < 0,0001$). Zwischen der Gruppe „SKK“, „KK1“ und „LASIK“ gab es keinen signifikanten Unterschied in der Hornhautdicke.

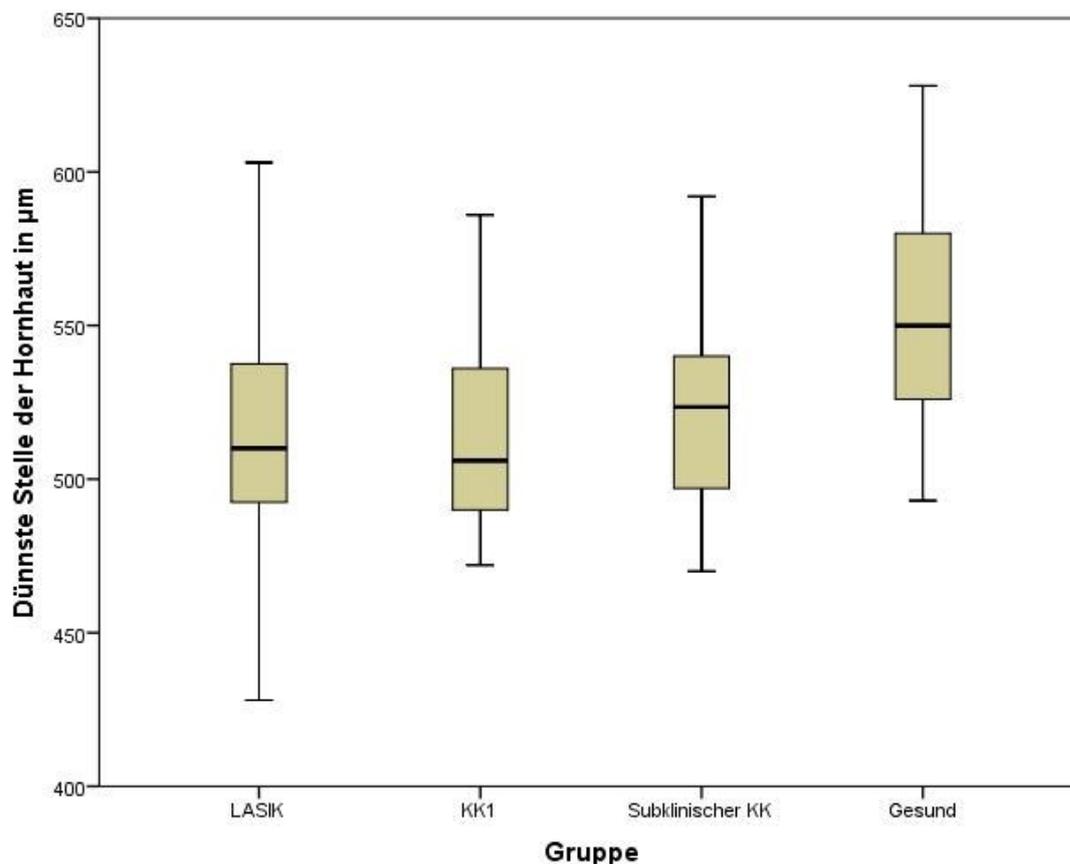


Abbildung 9: Verteilung der Werte der Hornhautdicke in den verschiedenen Gruppen. Dargestellt durch Boxplots.

Der KMI war in der Gruppe mit Keratokonus Grad 1 bei $0,67 \pm 0,25$, in Augen mit subklinischem Keratokonus bei $0,87 \pm 0,35$, in der Gruppe „LASIK“ bei $0,56 \pm 0,23$ und in der Kontrollgruppe bei $0,94 \pm 0,26$. Die korneale Hysterese nahm in Augen mit Keratokonus Grad 1 Werte von $8,63 \pm 1,40$, bei subklinischen Keratokonusaugen $8,70 \pm 1,41$, in der Gruppe „LASIK“ $8,68 \pm 1,69$ und bei gesunden Augen Werte von $10,66 \pm 1,69$ an. Der korneale Resistenzfaktor betrug bei Augen mit Keratokonus Grad 1 $9,09 \pm 1,27$, bei Augen mit der subklinischen Form $9,08 \pm 1,34$, bei Augen nach LASIK-Behandlung $9,41 \pm 1,43$ und in der Kontrollgruppe $10,58 \pm 1,49$.

In Tabelle 4 wird zusätzlich zu den oben beschriebenen Werten der Probanden und des ORA verschiedene Parameter der Pentacam, wie KPD, ISV, KI und CKI, dargestellt.

Tabelle 4: Darstellung der deskriptiven Daten der untersuchten Gruppen. Darstellung der Werte in absoluten Zahlen oder durch Mittelwert \pm Standardabweichung.

		Keratokonus Grad 1	Subklinischer Keratokonus	LASIK	Kontrollgruppe
Anzahl der Augen		20	34	56	70
Alter in Jahren		41,2 \pm 12,9	35,6 \pm 12,6	36,8 \pm 11	44,4 \pm 13,1
Geschlecht	weiblich	9	8	34	46
	männlich	11	26	22	24
Auge	links	9	18	28	33
	rechts	11	16	28	37
Hornhautdicke in μm		515 \pm 30	523 \pm 27	514 \pm 37	555 \pm 36
Astigmatismus in dpt		-	-	-	0,62 \pm 0,41
Flapdicke in μm		-	-	119 \pm 7	-
WaveForm-Score		7,75 \pm 0,67	8,12 \pm 0,78	6,98 \pm 0,75	7,84 \pm 0,83
KMI		0,67 \pm 0,25	0,87 \pm 0,35	0,56 \pm 0,23	0,94 \pm 0,26
<i>CH</i>		8,63 \pm 1,40	8,70 \pm 1,41	8,68 \pm 1,69	10,66 \pm 1,69
<i>CRF</i>		9,09 \pm 1,27	9,08 \pm 1,34	9,41 \pm 1,43	10,58 \pm 1,49
KPD in dpt		1,31 \pm 0,36	1,06 \pm 0,23	1,25 \pm 0,38	1,14 \pm 0,16
ISV		38,20 \pm 4,81	20,38 \pm 8,61	31,34 \pm 17,62	14,76 \pm 4,48
KI		1,09 \pm 0,02	1,06 \pm 0,16	1,00 \pm 0,03	1,00 \pm 0,01
CKI		1,01 \pm 0,02	1,00 \pm 0,01	1,01 \pm 0,03	1,00 \pm 0,01

5.1.2 Befeuchtende Augentropfen

Die befeuchtenden Augentropfen wurden an 43 rechten Augen getestet. Die Gruppe mit an Keratokonus erkrankten Augen bestand aus 20 Augen. Es wurden Augen von vier Frauen und 16 Männern untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 23 Augen, von 18 Frauen und fünf Männern. Das mittlere Alter betrug in der Keratokonusgruppe 40 ± 12 Jahre und in der Kontrollgruppe 31 ± 11 Jahre. Der mittlere Wert des TKC betrug bei der Kontrollgruppe 0, was einem gesunden Auge entspricht, und in der Keratokonusgruppe $2,15 \pm 1,03$, was einem Keratokonusstadium 2 nach Amsler und Muckenhirn entspricht. Insgesamt wurden Patienten aller Keratokonusstadien mit befeuchtenden Augentropfen untersucht. Der KMI und der WaveForm-Score waren in beiden Gruppen ähnlich und unterschieden sich nicht signifikant. Die betrachteten Parameter werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Demographische Daten der Keratokonus- und Kontrollgruppe. Darstellung der Werte in absoluten Zahlen oder durch Mittelwert \pm Standardabweichung

		Keratokonius	Kontrollgruppe	<i>p</i> -Wert
Anzahl der Augen		20	23	-
Alter		40 \pm 12	31 \pm 11	-
Geschlecht	weiblich	4	18	-
	männlich	16	5	-
TKC		2,15 \pm 1,03	0	<0,0001
KMI		0,46 \pm 0,44	0,50 \pm 0,58	>0,05
WaveForm-Score		5,50 \pm 1,87	5,50 \pm 2,66	>0,05

5.2 Differenzierung der verschiedenen Gruppen

5.2.1 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe Hornhautpathologie

Die Patienten wurden anhand der Ergebnisse der Pentacam in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. Aus den drei untersuchten Gruppen „KK1“, „SKK“ und „LASIK“ wurde zunächst die Gruppe „Hornhautpathologie“ gebildet. Im statistischen Vergleich dieser Gruppe mit der Kontrollgruppe unterscheiden sich die Parameter Hornhautdicke, KMI und viele der WaveForm-Parameter statistisch signifikant voneinander. Die dünnste Stelle der Hornhaut nahm in der Gruppe „Hornhautpathologie“ Werte von $517 \mu\text{m} \pm 33 \mu\text{m}$ und bei gesunden Augen Werte von $555 \mu\text{m} \pm 36 \mu\text{m}$ an. Im KMI zeigten sich auch deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der KMI in der Gruppe „Hornhautpathologie“ betrug im Mittel $0,67 \pm 0,31$ und $0,94 \pm 0,26$ bei gesunden Augen. Der WaveForm-Score betrug bei kranken Augen im Mittel $7,47 \pm 0,9$ und bei gesunden Augen $7,84 \pm 0,83$.

Mit Hilfe einer binär logistischen Regression wurde versucht das Patientenkollektiv anhand der Ergebnisse des ORA ebenfalls in die, durch die Pentacam gebildeten, Gruppen einzuteilen. Anschließend wurde die Übereinstimmung der Gruppeneinteilung anhand der Pentacam-Daten oder der ORA-Daten verglichen. Um zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe „Hornhautpathologie“ zu unterscheiden wurden von allen signifikanten Parametern letztendlich die Parameter *p2area*, *w1*, *dive2* und *aspect21* in das Modell der binär logistischen Regression aufgenommen. Bei den Parametern *aspect21*, *p2area*, *w1* und *dive2* unterscheiden sich die Gruppen signifikant ($p < 0,0005$) voneinander.

Insgesamt wurden anhand der WaveForm-Parameter des ORA 76,7% der Probanden in die gleiche Gruppe eingeteilt, wie durch die Pentacam. Von denjenigen Probanden, die der Kontrollgruppe angehören, wurde die Gruppenzugehörigkeit von 47 der insgesamt 70 Probanden richtig vorhergesagt. Dies entspricht 67,1% korrekten Prognosen. Von denjenigen Probanden, die eine Hornhautpathologie haben, wurden 91 von insgesamt 110 Probanden korrekt vorhergesagt. Dies entspricht 82,7% korrekten Prognosen. Die Sensitivität des Tests liegt bei 79,8%, die Spezifität liegt bei 71,2% und der positive prädiktive Wert liegt bei 82,7%. Die Klassifizierungstabelle ist in Tabelle 7 abgebildet.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2 = 61,190$, $p = .000$, $n = 180$) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind. Steigt *aspect21* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Hornhautpathologie eingeteilt zu werden um 7,7% zu. Steigen *p2area*, *w1* und *dive2* um jeweils eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Hornhautpathologie eingeteilt zu werden um 0,1%, 18,7% beziehungsweise um 1,1%. Das *R*-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,391, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht [8]. Die eingeschlossenen Variablen des Modells und ihre Regressionskoeffizienten werden in Tabelle 8 dargestellt.

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse, siehe Abbildung 10, weist das Modell mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,83 eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen auf. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,578.

Tabelle 6: Signifikante Parameter zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe Hornhautpathologie; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Parameter	Hornhautpathologie		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	517	33	555	36	<0,0001
KMI	0,67	0,31	0,94	0,26	<0,0001
WaveForm-Score	7,47	0,90	7,84	0,83	0,0019
<i>p2area</i>	2194,66	661,74	2869,16	631,41	<0,0001
<i>w1</i>	20,72	2,63	22,56	2,49	<0,0001
<i>dive2</i>	271,73	62,72	317,73	66,57	<0,0001
<i>aspect21</i>	33,84	10,63	28,53	7,91	<0,0005

Tabelle 7: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe Hornhautpathologie

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Hornhautpathologie	Kontrollgruppe	Prozentsatz der Richtigen
Hornhautpathologie	91	19	82,7
Kontrollgruppe	23	47	67,1
Gesamtprozent			76,7

Tabelle 8: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zur Unterscheidung zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe Hornhautpathologie

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>p2area</i>	-0,001	0,000	4,18	1	0,041	0,999	0,999-1,000
<i>w1</i>	-0,207	0,079	6,838	1	0,009	0,813	0,696-0,949
<i>dive2</i>	-0,011	0,004	7,835	1	0,005	0,989	0,982-0,997
<i>aspect21</i>	0,074	0,025	8,415	1	0,004	1,077	1,024-1,131

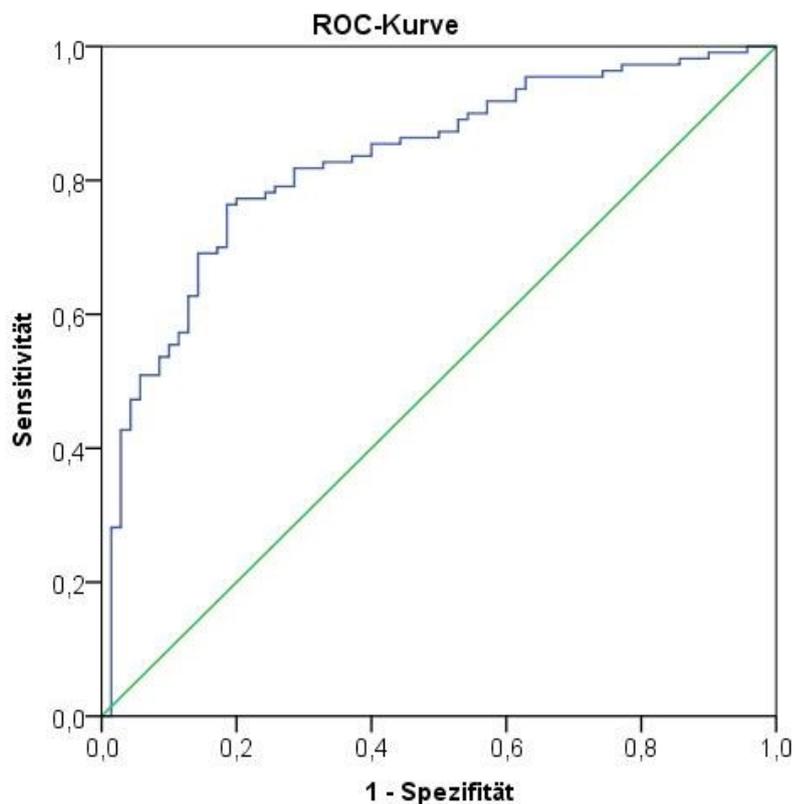


Abbildung 10: ROC-Kurve des Modells zur Erkennung einer Hornhautpathologie im Vergleich Kontrollgruppe vs. Gruppe „Hornhautpathologie“. AUC 0,83.

5.2.2 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Keratokonus-Gruppe

Aus den Augen, die laut der Pentacam an der subklinischen Form des Keratokonus und an Keratokonus Grad 1 erkrankt sind, wurde die Gruppe „Keratokonus“ gebildet. Diese Gruppe wurde anschließend mit der Kontrollgruppe verglichen. In beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den WaveForm-Parametern, der Dicke der Hornhaut und des KMI. Die Hornhautdicke bei Augen mit Keratokonus betrug im Mittel $520 \mu\text{m} \pm 28 \mu\text{m}$ und bei gesunden Augen $555 \mu\text{m} \pm 36 \mu\text{m}$. Der vom ORA ermittelte KMI nimmt in der Gruppe „Keratokonus“ Werte von $0,80 \pm 0,33$ und bei gesunden Augen $0,94 \pm 0,26$ an und unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen.

Um die Übereinstimmung der Einteilungen durch die Pentacam und den ORA zu überprüfen wurden innerhalb dieses Gruppenvergleichs von den signifikanten Parametern des ORA die Parameter *dslope1*, *w2*, *dive2*, *alphf* und *dslope21* in das binär logistische Modell aufgenommen. Die Parameter *w2*, *dive2*, *alphf* und *dslope21* unterschieden sich hoch signifikant ($p < 0,008$) und der Parameter *dslope1* signifikant ($p < 0,017$) zwischen den Gruppen. Die oben genannten Parameter werden in Tabelle 9 dargestellt.

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, wurden anhand der WaveForm-Parameter des ORA insgesamt 84,7% der Probanden in die gleiche Gruppe eingeteilt, wie durch die Pentacam. Aus der Kontrollgruppe wurden 62 der insgesamt 70 Probanden durch die beiden Messgeräte in die gleiche Gruppe eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 88,6%. Von denjenigen Probanden, die an Keratokonus erkrankt sind, wurden 43 von insgesamt 54 Probanden gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 79,6%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 84,3%, die Spezifität liegt bei 84,9% und der positive prädiktive Wert liegt bei 79,6%.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2=61,786$, $p = .000$, $n = 124$) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind. Steigen *dslope1*, *alphf* und *dslope21* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Keratokonus eingeteilt zu werden um 15,4% beziehungsweise 809% und 3,9% zu. Steigen *w2* und *dive2* um eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Keratokonus eingeteilt zu werden um 25,6% beziehungsweise 1,3%. Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,526, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht [8]. In Tabelle 11 sind die eingeschlossenen Variablen mit ihren Regressionskoeffizienten und dem Konfidenzintervall abgebildet.

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse weist das Modell eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen auf. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,890. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,696. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 11 zu sehen.

Tabelle 9: Auszug aus den untersuchten Parametern zwischen der Kontrollgruppe und der Keratokonus-Gruppe; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

Parameter	Keratokonus		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	520	28	555	36	<0,0001
KMI	0,80	0,33	0,94	0,26	0,0015
WaveForm-Score	7,98	0,75	7,84	0,83	>0,05
<i>dslope1</i>	32,12	8,95	28,45	5,90	0,0167
w2	15,65	3,04	18,94	3,07	<0,0001
<i>dive2</i>	288,40	67,80	317,73	66,57	0,0043
<i>alphf</i>	1,27	0,29	1,13	0,23	0,0074
<i>dslope21</i>	57,54	21,10	43,14	16,61	<0,0001

Tabelle 10: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen der Kontrollgruppe und der Keratokonus-Gruppe.

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Keratokonus	Kontrollgruppe	Prozentsatz der Richtigen
Keratokonus	43	11	79,6
Kontrollgruppe	8	62	88,6
Gesamtprozent			84,7

Tabelle 11: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zur Unterscheidung zwischen der Kontrollgruppe und der Keratokonus-Gruppe.

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>dslope1</i>	0,143	0,039	13,464	1	0,000	1,154	1,069-1,246
w2	-0,296	0,098	9,033	1	0,003	0,744	0,613-0,902
<i>dive2</i>	-0,013	0,004	8,665	1	0,003	0,987	0,979-0,996
<i>alphf</i>	2,090	0,982	4,532	1	0,033	8,089	1,180-55,430
<i>dslope21</i>	0,038	0,016	5,288	1	0,021	1,039	1,006-1,073

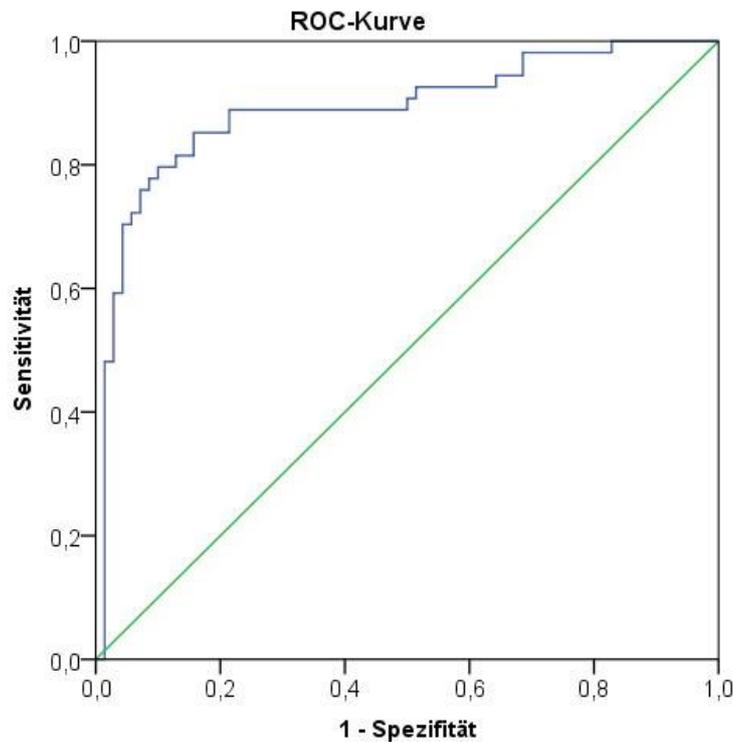


Abbildung 11: ROC-Kurve des Modells zur Erkennung eines Keratokonus im Vergleich Kontrollgruppe vs. Keratokonus-Gruppe. AUC 0,89.

5.2.3 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus-Gruppe

Bei dem Vergleich der „Keratokonius“ Gruppe mit der „LASIK“ Gruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der dünnsten Stelle der Hornhaut. Probanden der Gruppe „Keratokonius“ hatten im Mittel eine Hornhautdicke von $520 \mu\text{m} \pm 28 \mu\text{m}$ und Probanden der „LASIK“ Gruppe eine Hornhautdicke von $514 \mu\text{m} \pm 37 \mu\text{m}$. Der Mann-Whitney-U Test zeigte, dass sich der KMI und viele WaveForm-Parameter zwischen den beiden Gruppen signifikant unterscheiden. Der KMI zeigte in der „Keratokonius“ Gruppe Werte von $0,80 \pm 0,33$ und bei Augen nach LASIK Werte von $0,56 \pm 0,23$.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Einteilungen der beiden Geräte wurden innerhalb dieses Gruppenvergleiches von den signifikanten Parametern des ORA die Parameter *aspect2*, *dslope1*, *alphf* und *path11dif* in das Modell der binären logistischen Regression aufgenommen. Die Parameter *aspect2*, *dslope1* und *alphf* unterschieden sich signifikant ($p < 0,0004$) und der Parameter *path11dif* signifikant ($p < 0,01$) zwischen den Gruppen. Die in das Modell aufgenommenen Variablen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Insgesamt wurden durch die Parameter des ORA 86,4% der Augen in die gleiche Gruppe, wie durch die Pentacam eingeteilt. 47 von insgesamt 56 Probanden aus der LASIK Gruppe wurden der gleichen Gruppe zugeordnet. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 83,9%. Aus der Gruppe „Keratokonius“ wurden 48 von insgesamt 54 Probanden gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 88,9%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 84,2%, die Spezifität liegt bei 88,7% und der positive prädiktive Wert liegt bei 88,9%. Die Klassifizierungstabelle ist in Tabelle 13 zu sehen.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2=82,52$, $p = .000$, $n = 110$) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind. Steigen *aspect2*, *dslope1* und *alphf* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe „Keratokonius“ eingeteilt zu werden um 15,3% beziehungsweise 39,4% und 2850% zu. Steigt *path11dif* um eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe „Keratokonius“ eingeteilt zu werden um 8,5%. Das *R*-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,704, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht [8]. In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse, dargestellt in Abbildung 12, weist das Modell eine gute Trennschärfe zwischen Augen nach LASIK-Behandlung und Augen der Gruppe „Keratokonius“ auf. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,933. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand

der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,765.

Tabelle 12: Auszug aus den untersuchten Parametern zwischen der Gruppe Keratokonus und LASIK; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

Parameter	Keratokonius		LASIK		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	520	28	514	37	>0,05
KMI	0,80	0,33	0,56	0,23	<0,0001
WaveForm-Score	7,98	0,75	6,98	0,75	<0,0001
<i>aspect2</i>	24,58	6,66	20,09	4,96	<0,0001
<i>dslope1</i>	32,12	8,95	22,27	4,72	<0,0001
<i>alphf</i>	1,27	0,29	1,09	0,24	0,0003
<i>path11dif</i>	-8,89	12,91	-2,72	8,80	<0,01

Tabelle 13: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen der Gruppe Keratokonus und LASIK.

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Keratokonius	LASIK	Prozentsatz der Richtigen
Keratokonius	48	6	88,9
LASIK	9	47	83,9
Gesamtprozent			86,4

Tabelle 14: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zur Unterscheidung zwischen den Gruppen Keratokonus und LASIK.

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>aspect2</i>	0,143	,064	4,990	1	0,250	1,153	1,018-1,307
<i>dslope1</i>	0,332	0,071	21,769	1	0,000	1,394	1,212-1,603
<i>alphf</i>	3,350	1,139	8,651	1	0,003	28,504	3,058-265,718
<i>path11dif</i>	-0,089	0,031	8,032	1	0,005	0,915	0,860-0,973

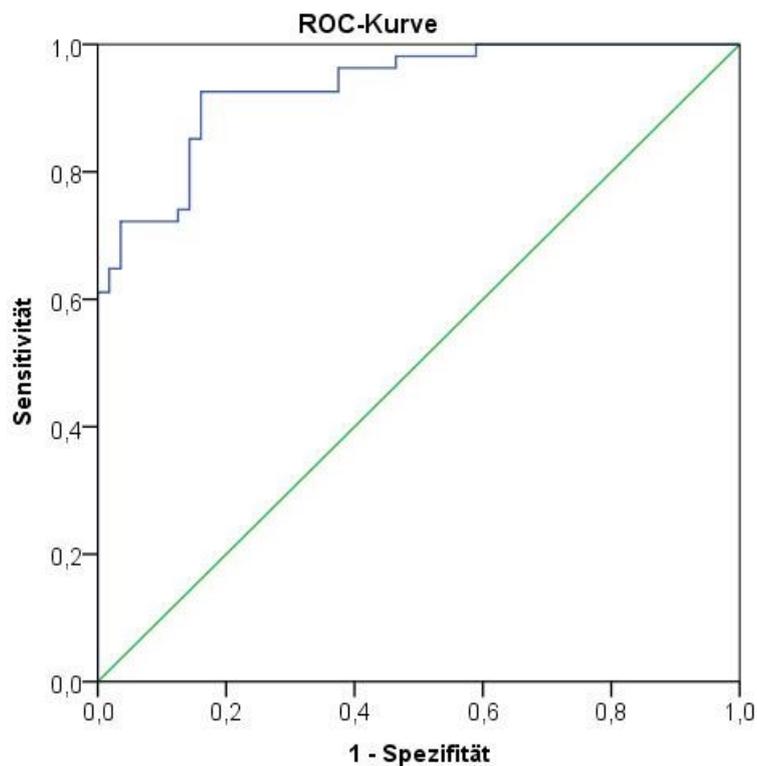


Abbildung 12: ROC-Kurve des Modells zur Erkennung eines Keratokonus im Vergleich LASIK-Gruppe vs. Keratokonus-Gruppe. AUC 0,933.

5.2.4 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus Grad 1-Gruppe

Bei dem Vergleich zwischen Augen mit Keratokonus Grad 1 und Augen nach einer LASIK-Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der dünnsten Stelle der Hornhaut. Die Dicke der Hornhaut betrug bei an Keratokonus erkrankten Augen $515 \mu\text{m} \pm 30 \mu\text{m}$ und bei Augen nach LASIK $514 \mu\text{m} \pm 37 \mu\text{m}$. Der KMI zeigte auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Er beträgt bei Keratokonusaugen $0,67 \pm 0,25$ und bei Augen nach LASIK-Behandlung $0,56 \pm 0,23$.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Einteilungen der beiden Geräte wurden innerhalb dieses Gruppenvergleiches von den sich innerhalb der Gruppen signifikant unterscheidenden WaveForm-Parametern des ORA die Parameter *dslope1*, *alphf* und *plarearel* in das Modell der binären logistischen Regression aufgenommen. Die eingeflossenen Parameter unterscheiden sich alle signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,0003$). Die in das Modell aufgenommenen Variablen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Insgesamt wurden 89,5% der Probanden in die gleiche Gruppe eingeteilt. Aus der LASIK Gruppe wurden 54 der insgesamt 56 Augen der gleichen Gruppe zugeordnet. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 96,4%. Von denjenigen Probanden, die an Keratokonus Grad 1 erkrankt sind, wurden 14 von insgesamt 20 Probanden gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 70%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 87,5%, die Spezifität liegt bei 90% und der positive prädiktive Wert liegt bei 70%.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2=37,858$, $p = .000$, $n = 76$) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind. Steigen *dslope1* und *alphf* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Keratokonus eingeteilt zu werden um 23,9% beziehungsweise 2387% zu. Steigt *plarearel* um eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Keratokonus eingeteilt zu werden um 99,9%. Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,573, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht [8].

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse weist das Modell eine gute Trennschärfe zwischen Augen nach LASIK-Behandlung und Augen mit Keratokonus Grad 1 auf. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,904. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,686. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 15: Auszug aus den untersuchten Parametern zwischen der KK1 und LASIK Gruppe; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

Parameter	Keratokonus Grad 1		LASIK		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	515	30	514	37	>0,05
KMI	0,67	0,25	0,56	0,23	>0,05
WaveForm-Score	7,75	0,67	6,98	0,75	<0,0002
<i>dslope1</i>	29,78	6,64	22,27	4,72	<0,0001
<i>alphf</i>	1,34	0,29	1,09	0,24	<0,0003
<i>plarearel</i>	0,59	0,18	0,77	0,18	<0,0002

Tabelle 16: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen der KK1 und LASIK Gruppe.

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Keratokonus Grad 1	LASIK	Prozentsatz der Richtigen
Keratokonus Grad 1	14	6	70
LASIK	2	54	96,4
Gesamtprozent			89,5

Tabelle 17: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zur Unterscheidung zwischen den Gruppen KK1 und LASIK.

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>dslope1</i>	0,215	0,065	10,848	1	0,001	1,239	1,091-1,408
<i>alphf</i>	3,172	1,377	5,306	1	0,021	23,886	1,605-354,902
<i>plarearel</i>	-6,957	2,828	6,053	1	0,014	0,001	0,000-0,243

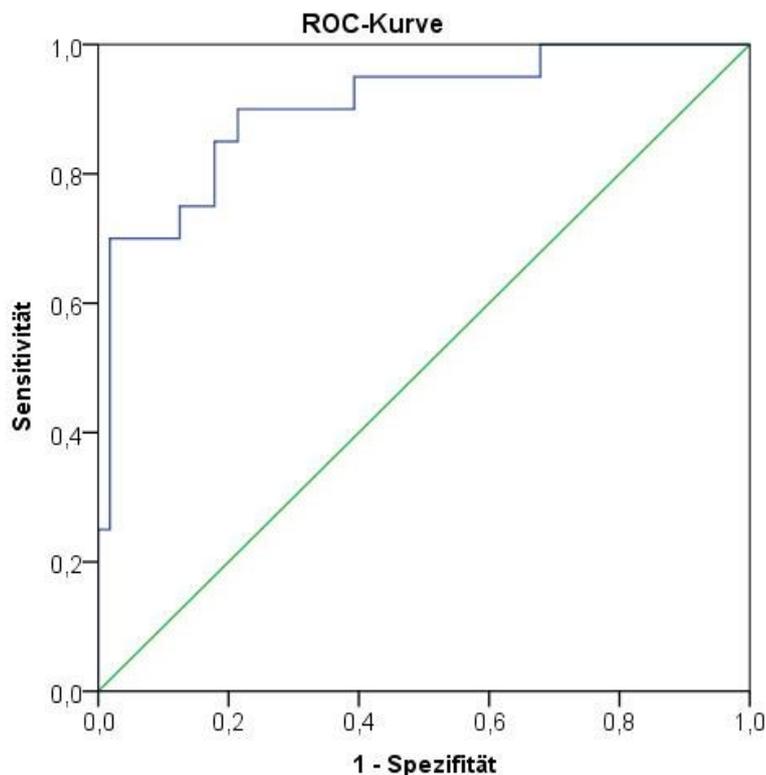


Abbildung 13: ROC-Kurve des Modells zur Erkennung eines Keratokonus im Vergleich LASIK-Gruppe vs. Gruppe „KK1“. AUC 0,904.

5.2.5 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe

In diesem Gruppenvergleich wurden Augen mit einem subklinischen Keratokonus mit Augen nach einer LASIK-Behandlung verglichen. Die Dicke der Hornhaut betrug bei den subklinischen Keratokonus Augen im Mittel $523 \mu\text{m} \pm 27 \mu\text{m}$ und bei den Augen nach LASIK $514 \mu\text{m} \pm 37 \mu\text{m}$. Die Dicke der Hornhaut und das Alter unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Der KMI nahm bei den Augen, die an der subklinischen Form des Keratokonus erkrankt sind, Werte von $0,87 \pm 0,35$ und bei den LASIK Augen $0,56 \pm 0,23$ an. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant in den Werten des KMI.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Einteilungen der beiden Geräte wurden innerhalb dieses Gruppenvergleiches von den sich innerhalb der Gruppen signifikant unterscheidenden WaveForm-Parametern des ORA die Parameter *aspect2*, *dslope1*, *alphf* und *path1ldif* in das Modell der binären logistischen Regression aufgenommen. Die Parameter *aspect2*, *alphf*,

path11dif und *dslope1* unterschieden sich signifikant ($p < 0,0017$) zwischen den Gruppen. Die in das Modell aufgenommenen Variablen sind in Tabelle 20 dargestellt.

Insgesamt wurden 84,4% der Augen der gleichen Gruppe zugeteilt. Von den Augen nach LASIK-Behandlung wurden 50 von insgesamt 56 gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 89,3%. 26 von insgesamt 34 Augen aus der Gruppe „subklinischer Keratokonus“ wurden gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 76,5%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 81,3%, die Spezifität liegt bei 86,2% und der positive prädiktive Wert liegt bei 76,5%.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2=72,357$, $p = .000$, $n = 90$) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind. Steigen *aspect2*, *dslope1* und *alphf* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Subklinischer Keratokonus eingeteilt zu werden um 26,3% beziehungsweise 54,7% und 1852% zu. Steigt *path11dif* um eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe Subklinischer Keratokonus eingeteilt zu werden um 9,1%. Das *R*-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,752, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht [8].

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse, dargestellt in Abbildung 14, weist das Modell eine gute Trennschärfe zwischen Augen nach LASIK-Behandlung und Augen der Gruppe „subklinischer Keratokonus“ auf. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,949. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,78.

Tabelle 18: Auszug aus den untersuchten Parametern zwischen den Gruppen SKK und LASIK; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

Parameter	Subklinischer Keratokonus		LASIK		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	523	27	514	37	>0,05
KMI	0,87	0,35	0,56	0,23	<0,0001
WaveForm-Score	8,12	0,78	6,98	0,75	<0,0001
<i>aspect2</i>	25,86	7,42	20,10	4,96	<0,0001
<i>dslope1</i>	33,49	9,90	22,27	4,72	<0,0001
<i>alphf</i>	1,24	0,29	1,09	0,24	<0,0139
<i>path11dif</i>	-8,64	12,80	-2,72	8,80	<0,0166

Tabelle 19: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen der SKK und LASIK Gruppe.

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Subklinischer Keratokonus	LASIK	Prozentsatz der Richtigen
Subklinischer Keratokonus	26	8	76,5
LASIK	6	50	89,3
Gesamtprozent			84,4

Tabelle 20: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zwischen der SKK und LASIK Gruppe.

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>aspect2</i>	0,233	0,090	6,709	1	0,010	1,263	1,058- 1,507
<i>dslope1</i>	0,436	0,115	14,420	1	0,000	1,547	1,235- 1,937
<i>alphf</i>	2,919	1,431	4,163	1	0,041	18,522	1,122- 305,857
<i>path11dif</i>	-0,096	0,040	5,693	1	0,017	0,909	0,840- 0,983

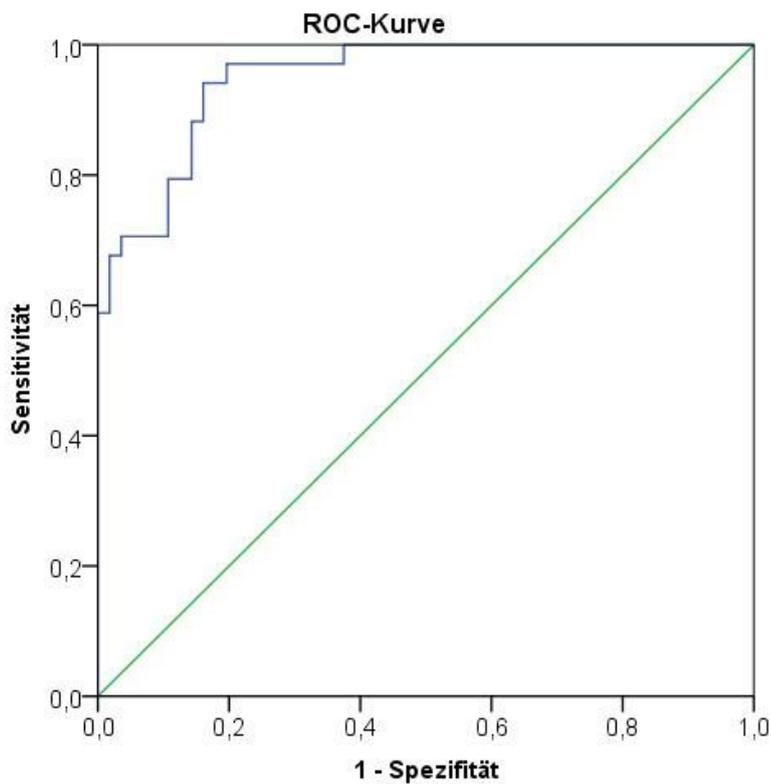


Abbildung 14: ROC-Kurve des Modells zur Erkennung eines Keratokonus im Vergleich LASIK-Gruppe vs. Gruppe „SKK“. AUC 0,949

5.2.6 Vergleich der Keratokonus Grad 1-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe

Bei dem Gruppenvergleich zwischen Augen mit Keratokonus Grad 1 und Augen mit subklinischem Keratokonus zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der dünnsten Stelle der Hornhaut der Augen und dem Alter der Patienten. Die Dicke der Hornhaut betrug bei Augen mit subklinischen Keratokonus $523 \mu\text{m} \pm 27 \mu\text{m}$ und bei Augen mit Keratokonus Grad 1 $515 \mu\text{m} \pm 30 \mu\text{m}$. Augen mit Keratokonus Grad 1 wiesen einen KMI von $0,67 \pm 0,25$ und Augen mit subklinischem Keratokonus von $0,87 \pm 0,35$ und unterschieden sich darin signifikant.

Zwischen den WaveForm-Parametern dieser beiden Gruppen gab es deutlich weniger signifikante Unterschiede als bei den anderen, in dieser Studie aufgestellten, Vergleichen. Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Einteilungen der beiden Geräte wurden innerhalb dieses Gruppenvergleiches nur der WaveForm-Parameter *h21* des ORA in das Modell der binären logistischen Regression aufgenommen. Die Gruppen unterscheiden sich signifikant ($p < 0,007$) in dem Parameter *h21*. Dieser ist in Tabelle 23 dargestellt.

Insgesamt wurden 66,7% der Augen der gleichen Gruppe zugeteilt. Von den Augen mit Keratokonus Grad 1 wurden 9 von insgesamt 20 gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 45%. 27 von insgesamt 34 Augen mit subklinischem Keratokonus wurden gleich eingeteilt. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 79,4%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 71,1%, die Spezifität liegt bei 56,3% und der positive prädiktive Wert liegt bei 79,4%.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\chi^2=8,706$, $p = .003$, $n = 54$) als auch der Koeffizient der Variablen signifikant sind. Steigt *h21* um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit in die Gruppe „subklinischer Keratokonus“ eingeteilt zu werden um 2,3% zu. Das *R*-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,203, was nach Cohen einem schwachen bis mittleren Effekt entspricht [8].

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse beträgt die Fläche unter der Kurve (AUC) 0,721. Der Schwellenwert um beide Gruppen anhand der ROC-Kurve am besten zu unterscheiden wurde durch die Berechnung des Youden-Index bestimmt und liegt bei 0,35. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 21: Auszug aus den untersuchten Parametern zwischen den Gruppen SKK und KK1; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

Parameter	Subklinischer Keratokonus		Keratokonus Grad 1		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hornhautdicke in μm	523	27	515	30	>0,05
KMI	0,87	0,35	0,67	0,25	0,0436
WaveForm-Score	8,12	0,78	7,75	0,67	>0,05
<i>h21</i>	261,02	51,32	225,01	33,38	0,0065

Tabelle 22: Klassifizierungstabelle des erarbeiteten Modells zwischen den Gruppen SKK und KK1.

Beobachtet	Vorhergesagt durch das erstellte Modell		
	Subklinischer Keratokonus	Keratokonus Grad 1	Prozentsatz der Richtigen
Subklinischer Keratokonus	27	7	79,4
Keratokonus Grad 1	11	9	45
Gesamtprozent			66,7

Tabelle 23: Eingeschlossene Variablen in die Gleichung des Modells zwischen der SKK und KK1 Gruppe.

Eingeschlossene Parameter	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	Df	Sig.	EXP(B)	95% Konfidenzintervall
<i>h21</i>	0,023	0,009	6,053	1	0,014	1,023	1,005-1,042

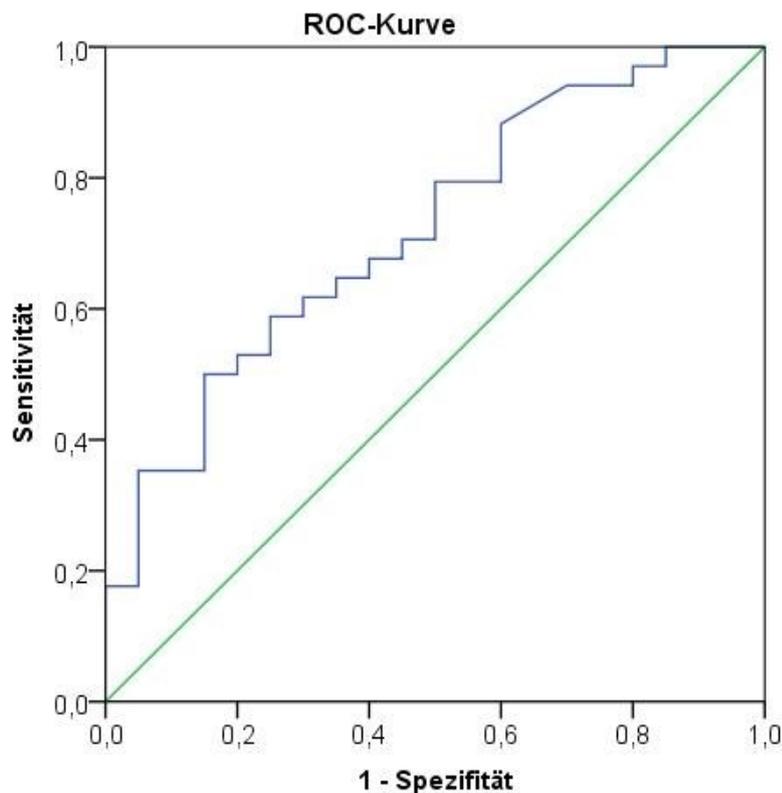


Abbildung 15: ROC-Kurve des Modells zwischen der SKK und KK1 Gruppe.

5.3 Konsekutive Durchführung der Gruppendifferenzierungen

Die Ergebnisse, die in den vorherigen Kapiteln erstellten Regressionsmodelle, werden immer in Bezug zur Gruppeneinteilung nach der Pentacam gesehen. Daher spielten Fehler, die durch die Einteilung nach den WaveForm-Parametern des ORA gemacht wurden, in den anderen Gruppenvergleichen keine Rolle, da als Ausgangssituation immer die Einteilung der Pentacam definitionsgebend für die Einteilung in die Gruppen war. Die Ergebnisse der isoliert durchgeführten Gruppenvergleiche anhand der WaveForm-Parameter des ORA zeigen gute Übereinstimmungen mit der Einteilung nach der Pentacam. So wurden 76,7% der Augen bei der Differenzierung zwischen Hornhautpathologie und Kontrollgruppe durch den ORA in die gleiche Gruppe, wie durch die Pentacam, eingeteilt. Bei der Differenzierung zwischen den Gruppen „LASIK“ und „Keratokonius“ zeigte der ORA bei 86,4% der Patienten eine Übereinstimmung mit der Einteilung nach der Pentacam. Bei der Differenzierung zwischen

Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus erreichte die Einteilung nach den WaveForm-Parametern eine Übereinstimmung von 66,7% im Vergleich zur Pentacam.

In diesem Teil der Arbeit soll, alleine anhand der WaveForm-Parameter des ORA, ein Patientenkollektiv in die Gruppen des Entscheidungsbaumes, dargestellt in Kapitel 4.4.1 Gruppendifferenzierung, eingeteilt werden. Die Regressionsmodelle aus den vorherigen Kapiteln werden herangezogen und nacheinander auf das Patientenkollektiv, bis zur Differenzierung zwischen Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus, angewendet. Fehlerhaft eingeteilte Augen werden, ohne dass die Ergebnisse durch die Einteilung der Pentacam überprüft werden, in den weiteren nachfolgenden Vergleichen eingeschlossen. Erst nach Vollendung des kompletten Entscheidungsbaumes wird die Einteilung der Patienten nach den WaveForm-Parametern als Gesamtes mit der Gruppeneinteilung nach der Pentacam überprüft.

Im ersten Schritt der Gruppendifferenzierung zwischen den Gruppen „Hornhautpathologie“ und der Kontrollgruppe zeigt sich eine Übereinstimmung mit der Einteilung nach der Pentacam wie oben schon beschrieben von 76,7%. Neunzehn Augen mit bestätigter Hornhautpathologie durch die Pentacam werden fälschlicherweise vom ORA als falsch negativ eingestuft. Dreiundzwanzig nach der Pentacam als gesund klassifizierte Augen werden fälschlicherweise in die Gruppe „Hornhautpathologie“ eingeteilt. Diese 23 falsch positiven Augen wurden trotzdem in die nachfolgenden Vergleiche einbezogen. Daher ergab sich bei der Unterscheidung zwischen den Gruppen „LASIK“ und „Keratokonus“, im Vergleich zum isolierten Vergleich, wie in Kapitel 5.2.3 dargestellt, nur eine Übereinstimmung von 69,3%. Vierzehn Augen aus der Gruppe „Keratokonus“, eingeteilt durch die Pentacam, wurden durch den ORA in die Gruppe „LASIK“ eingeteilt. Einundzwanzig Patienten, anamnestisch nach einer LASIK-Behandlung, wurden fälschlicherweise in die Gruppe „Keratokonus“ eingeteilt. Diese 21 Patienten wurden bei der letzten Gruppeneinteilung miteinbezogen, sodass sich in der Differenzierung zwischen subklinischem Keratokonus und Keratokonus Grad 1 nur eine Übereinstimmung mit der Einteilung durch die Pentacam von 42,6% zeigt. Zwölf Augen, die nach der Einteilung durch die Pentacam der Gruppe „SKK“ angehören, wurden durch den ORA in die Gruppe „KK1“ eingeteilt. Dreiundzwanzig Augen, die nach der Pentacam in die Gruppe „KK1“ eingeteilt wurden, wurden durch den ORA in die Gruppe „SKK“ eingeordnet.

5.4 Verbesserung des Ocular Response Analyzer-Messsignals durch befeuchtende Augentropfen

Da der Keratokonus häufig mit den Symptomen eines trockenen Auges assoziiert ist und das Messprinzip des ORA auf einer Messung der Lichtreflektion beruht, stellte sich die Frage, ob das Messergebnis des ORA durch eine Anfeuchtung des Auges verbessert werden kann und in welchem Maß diese Verbesserung bei gesunden beziehungsweise bei Augen mit Keratokonus auftritt.

5.4.1 Kontrollgruppe

Durch die Benutzung befeuchtender Augentropfen kam es zu signifikanten Veränderungen der WaveForm-Parameter, die eine Aussage über den zweiten Peak der Applanationskurve machen. In der Kontrollgruppe kam es zu einer signifikanten Verringerung der Parameter *path21*, der die absolute Länge des Peaks von der Basis bis zurück angibt, und *path211*, der nur die Länge der oberen Hälfte des Peaks betrachtet. Der Parameter *w21*, der die Breite in der oberen Hälfte des zweiten Peaks angibt, hat sich nach Benutzung der Tropfen signifikant von $9,22 \pm 5,55$ auf $11,26 \pm 5,64$ erhöht. Parameter des ersten Peaks der Applanationskurve zeigten durch die Gabe der befeuchtenden Augentropfen keine signifikanten Veränderungen. Eine signifikante Veränderung des KMI und des WaveForm-Scores fand ebenfalls nicht statt. Die WaveForm-Parameter, die signifikante Unterschiede aufweisen, werden in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Parameter die sich nach der Anwendung der befeuchtenden Augentropfen in der Kontrollgruppe signifikant unterschieden; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Parameter	Vor Tropfen		Nach Tropfen		Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	MW	SD	MW	SD		
<i>path21</i>	29,25	9,58	22,61	7,42	-2,86	<0,0031
<i>w21</i>	9,22	5,55	11,26	5,64	-2,07	<0,0366
<i>path211</i>	40,31	14,32	31,22	8,90	-2,68	<0,0061

5.4.2 Keratokonus-Gruppe

Bei Augen, die an Keratokonus leiden, änderten sich mehr Parameter signifikant als in der Kontrollgruppe. Bis auf die Änderung des Parameters *alphf* beziehen sich alle Änderungen auf das Signal des ersten Peaks.

So stieg die Anzahl an Richtungsänderungen während des An- und Abstiegs (*aindex*) von $8,39 \pm 1,58$ vor den Augentropfen auf $9,44 \pm 0,57$ nach Anwendung der Tropfen an. Die Höhe (*hl*) und die Fläche (*plarea*) unterhalb des ersten Peaks stiegen nach Benutzung der Tropfen deutlich an. Der Parameter *plarea* vor den Tropfen betrug $2820,06 \pm 1293,92$ und stieg nach der Gabe der befeuchtenden Augentropfen auf Werte von $3775,2 \pm 1527,86$ an. Der Wert *hl* stieg nach der Benutzung der Tropfen von $301,77 \pm 102,2$ auf Werte von $382,71 \pm 124,71$ an. Die Parameter *plareal* und *hll* beziehen sich auf den gleichen Teil der Kurve mit dem Unterschied, dass sie nur die oberen 50% der Kurve betrachten. Diese Werte stiegen nach den Tropfen signifikant an. So stieg *plareal* von Werten von $1191,95 \pm 598,09$ auf $1629,25 \pm 753,53$ an und *hll* von $201,18 \pm 68,13$ auf $255,14 \pm 83,14$.

Der Parameter *alphf* beschreibt das Flimmern und Rauschen im Bereich zwischen den beiden Peaks. Dieser Wert sank nach der Gabe der Augentropfen von $1,56 \pm 0,70$ auf $1,13 \pm 0,34$.

Bei den Werten WaveForm-Score und KMI kam es zu keiner signifikanten Veränderung. In Tabelle 25 werden die signifikanten Parameter bei Benutzung der Tropfen in der Keratokonusgruppe dargestellt.

Tabelle 25: Parameter die sich nach der Anwendung der befeuchtenden Augentropfen bei Keratokonusaugen signifikant unterschieden; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Parameter	Vor den Tropfen		Nach den Tropfen		Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	MW	SD	MW	SD		
<i>aindex</i>	8,39	1,58	9,44	0,57	-2,42	<0,0139
<i>plarea</i>	2820,06	1293,92	3775,20	1527,86	-2,28	<0,0215
<i>hl</i>	301,77	102,20	382,71	124,71	-2,50	<0,0107
<i>alphf</i>	1,56	0,70	1,13	0,34	-2,16	<0,0291
<i>plareal</i>	1191,95	598,09	1629,25	753,53	-2,35	<0,0172
<i>hll</i>	201,18	68,13	255,14	83,14	-2,50	<0,0107

6 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist, aus der Analyse und Interpretation der WaveForm-Parameter des ORA, Hornhautveränderungen in frühen und subklinischen Keratokonusstadien zu detektieren und von Augen nach einer LASIK Behandlung zu unterscheiden.

Eine Annahme dieser Arbeit war, dass der subklinische Keratokonus schon früh mit Änderungen der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut einhergeht und sich so von gesunden Augen unterscheiden könnte. Des Weiteren wurde angenommen, dass die Veränderung der Biomechanik der Hornhaut nach einer LASIK-Behandlung sich auch von gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen unterscheidet. In dieser Arbeit lag der Schwerpunkt vor allem auf den biomechanischen Veränderungen im Frühstadium der Erkrankung, weshalb speziell Probanden mit einem Keratokonus Grad 1 untersucht wurden. Gerade die Differenzierung zwischen einem sehr frühen Keratokonusstadium und einem subklinischen Keratokonus ist momentan mit den vorhandenen Diagnostikmethoden schwer möglich. Eine frühe Diagnose der subklinischen Veränderungen könnte zu einer früheren Behandlung führen und somit die Prognose des Keratokonus verbessern beziehungsweise sein Voranschreiten verzögern.

Zur Diagnostik des Keratokonus ist die Hornhauttopo- und tomographie der Goldstandard. Geräte, wie der ORA, verfolgen einen neuen Ansatz der Hornhautdiagnostik durch die Analyse der biomechanischen Veränderungen der Hornhaut. Im Moment gibt es Studien, die zeigen, dass der ORA zwar zur Früherkennung eines Keratokonus hilfreich sein kann, aber bisher keinen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Diagnostik der Hornhauttopo- und tomographie zeigt, weshalb er nicht zur leitliniengerechten Diagnostik benutzt wird.

Das Messverfahren des ORA beruht auf einer Lichtreflexion bei Applanation der Hornhaut. Bei deutlichen Veränderungen der Hornhaut kann es zu einer gestörten Lichtreflexion kommen. Gerade bei Patienten mit narbigen Veränderungen der Hornhaut oder einem gestörten Tränenfilm kann es aufgrund einer verstärkten diffusen Lichtstreuung, zu ungenauen Messergebnissen kommen. Ebenfalls ist zu beachten, dass das Gerät nur ein 3 mm großes Areal im Zentrum der Hornhaut untersucht. Pathologien, wie zum Beispiel eine irreguläre Oberfläche der Hornhaut, die in der Peripherie liegen, werden demnach durch den ORA nicht erfasst [71].

Bei der diagnostischen Nutzung des ORA zeigte sich in dieser Arbeit eine große Variabilität des Messsignals. Wiederholte Messungen desselben Auges zeigten, trotz gleicher Positionierung des Kopfes und gleicher Bedingungen der Umgebung, deutliche Unterschiede in der WaveForm-Kurve. In der Studie von Wasielica-Poslednik et al. [77] zeigt der ORA eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Parameter *CH* und *CRF* bei gesunden Augen. Andere Parameter und die WaveForm-Kurve als Ganzes wurden in ihrer Reproduzierbarkeit nicht überprüft. Bei der Literaturrecherche zur Reproduzierbarkeit und Variabilität der Ergebnisse des ORA wurde zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit keine weitere Studie gefunden. In unserer Arbeit wurde auf die Reliabilität des Messsignals nicht näher eingegangen, da für die Auswertung der Ergebnisse von vier Messungen pro Auge, nur die Messung mit dem höchsten WaveForm-Score ausgewählt und in die Studie eingeschlossen wurde.

6.1 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

An einem Keratokonus erkranken häufiger Männer als Frauen [5, 37, 78]. Dies deckt sich auch mit der Geschlechtsverteilung in unserem Patientenkollektiv. Die Gruppe „KK1“ bestand zu 55% aus männlichen Probanden und die Gruppe „SKK“ zu 76,5%. In der Kontrollgruppe und der Gruppe „LASIK“ dominierte hingegen das weibliche Geschlecht mit 65,7% und 60,7%.

Die Pentacam ermöglicht die Darstellung der Tomographie der Hornhaut, die bei der Keratokonusdiagnostik den Goldstandard darstellt. Zur besseren Vergleichbarkeit, Beschreibung und Einordnung unseres Patientenkollektivs wurden Parameter der Pentacam genutzt, welche häufig in der Literatur genutzt werden. Anhand der Tomographischen Keratokonus Klassifikation (TKC) der Pentacam wurden die Probanden in die Gruppen „SKK“, „KK1“ und in die Kontrollgruppe eingeteilt. Der TKC wird aus den Pentacam-Parametern Index of Surface Variance (ISV), Keratoconus Index (KI), der Exzentrizität in 30° und dem kleinsten Krümmungsradius der Hornhaut berechnet.

Zu beobachten ist, dass unser Patientenkollektiv weniger pathologische Werte bei den Parametern KPD, KI und CKI aufweist, als in anderen Arbeiten und in der Literatur für die jeweilige Erkrankung beschrieben ist. So weist der KPD ab Werten von größer gleich 1,5 auf einen Keratokonus oder einen zurückliegenden refraktiven Eingriff hin. Die Gruppe „KK1“ weist mit einem KPD von $1,31 \pm 0,36$ dpt zwar den höchsten Wert aller untersuchten Gruppen

auf, liegt damit aber noch unter dem in der Literatur definierten Schwellenwert von 1,5 dpt. In der „LASIK“ Gruppe, in der Augen einen Zustand nach einem refraktiven Eingriff aufweisen, liegt die KPD ebenfalls mit $1,25 \pm 0,38$ dpt unter dem angegebenen Schwellenwert.

Der Center Keratokonus Index (CKI) beurteilt die zentralen Anteile der Hornhaut und gilt bei Werten größer gleich 1,03 als verdächtig für einen Keratokonus [50]. Die in dieser Arbeit untersuchten Gruppen unterscheiden sich jeweils nur minimal voneinander und liegen alle unterhalb des Referenzwertes von 1,03 und sind somit nicht als verdächtig für einen Keratokonus einzustufen. Die Gruppen „KK1“ und „LASIK“ weisen Werte von $1,01 \pm 0,02$ und $1,01 \pm 0,03$ auf und die Kontrollgruppe und die Gruppe „SKK“ Werte von $1,00 \pm 0,01$ auf.

Der Parameter ISV, der einen Index der Oberflächenvarianz der Hornhaut beschreibt, zeigt in der Gruppe „KK1“ ähnliche Werte, wie in der Literatur angegeben. In der Literatur wird beschrieben, dass ein ISV von über 37 auf einen Keratokonus hinweist [50]. Die Werte der Gruppe „KK1“ liegen im Mittel bei $38,20 \pm 4,81$ und deuten somit auf einen Keratokonus hin. Die Kontrollgruppe und die Gruppe „SKK“ liegen mit $14,76 \pm 4,48$ und $20,38 \pm 8,61$ deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Schwellenwert eines Keratokonus. Die Augen nach LASIK-Behandlung weisen Werte von $31,34 \pm 17,62$ auf und zeigen in der Tendenz eine ähnliche Oberflächenvarianz, wie Augen mit Keratokonus.

Der Keratokonus Index (KI) beurteilt, im Gegensatz zum CKI, den gesamten Bereich der Hornhaut und ermöglicht es Augen in die vier verschiedenen Stadien des Keratokonus einzuteilen. Bei Werten des KI zwischen 1,07 und 1,15 spricht man von einem Keratokonus Grad 1 [50]. Die Gruppe „KK1“ zeigt in unserer Arbeit einen KI von $1,09 \pm 0,02$ und liegt damit innerhalb des, in der Literatur angegebenen, Referenzbereiches. Die Gruppe „SKK“ weist einen KI von $1,06 \pm 0,16$ auf und wird daher von der Pentacam noch als grenzwertig gesund eingestuft. Die Kontrollgruppe und die Gruppe „LASIK“ weisen einen KI im gesunden Bereich auf.

Bei Betrachtung der oben genannten Parameter der Pentacam zeigt sich, dass die Gruppe „KK1“ unseres Patientenkollektivs meist den Literaturwerten eines Keratokonus entspricht. Die Werte der Gruppe „SKK“ liegen zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe „KK1“. In der Tendenz liegen diese Werte jedoch näher an der Kontrollgruppe. Die Werte der Gruppe „LASIK“ liegen ebenfalls zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe „KK1“, hier jedoch näher an der Gruppe „KK1“.

In der Studie von Chan et al. [7], die die Messergebnisse der Pentacam mit denen des Corvis ST, einem anderen Gerät zur Messung der Biomechanik der Hornhaut, vergleicht, zeigt sich, dass Probanden mit gesunden Augen einen ISV von $15,24 \pm 5,28$ und einen CKI von $1,01 \pm 0,01$ aufweisen. In diesen Parametern unterscheiden sich die Probanden der Studie von Chan et al. kaum von unserer Kontrollgruppe mit gesunden Augen. Die Augen mit Keratokonus zeigen in der Studie von Chan et al. deutlich höhere Mittelwerte bei einigen Parametern, wie dem ISV von $79,80 \pm 43,06$, dem CKI von $1,06 \pm 0,06$ und dem KI von $1,19 \pm 0,19$, als die Augen der Gruppe „KK1“ in unserer Studie. Dies liegt daran, dass Chan et al. in ihrer Studie nur Augen mit einem Keratokonus Grad 2 oder 3 eingeschlossen haben, welche stärkere Pathologien in der Hornhauttopographie aufweisen als Augen unserer Studie, die hauptsächlich das Anfangsstadium des Keratokonus betrachtet.

Hashemi et al. [24], der in seiner Arbeit geeignete Pentacam-Parametern für die Unterscheidung zwischen Keratokonus und subklinischen Keratokonus untersucht hat, teilt Augen mit Keratokonus in drei Schweregrade (mild, moderat und schwer) ein. Probanden mit einem milden Keratokonus zeigten bei ihm Mittelwerte der Parameter ISV, KI und CKI von 62 ± 24 , $1,15 \pm 0,10$ und $1,03 \pm 0,03$ und liegen damit ebenfalls in allen Parametern deutlich über den Mittelwerten der Gruppe „KK1“ unserer Arbeit. Auch die Augen mit subklinischem Keratokonus weisen in der Arbeit von Hashemi et al. einen höheren ISV als die Gruppe „SKK“ unserer Arbeit auf. In den Parametern KI und CKI ähneln sich die Werte unserer subklinischen Keratokonusaugen mit denen von Hashemi et al. Der ISV der Augen mit subklinischem Keratokonus beträgt in der Studie von Hashemi et al. 28 ± 13 und liegt deutlich über dem ISV von $20,38 \pm 8,61$ der Augen mit subklinischem Keratokonus unserer Arbeit. Dies kann daran liegen, dass Hashemi et al. in ihrer Arbeit die Augen nach der Einteilung des Keratoconus Severity Score (KSS) den unterschiedlichen Gruppen zugeordnet hat, wohingegen wir in unserer Arbeit die Einteilung der Pentacam für die Gruppenzuordnung des Keratokonus genutzt haben, die auf der Einteilung nach Amsler und Krumeich basiert. Subklinische Augen haben wir in unserer Arbeit definiert, als das durch die Pentacam tomographisch gesund definiertes Partnerauge eines an Keratokonus Grad 1 erkrankten Auges.

Im Vergleich zu den beiden oben genannten Studien und zur Fachliteratur zeigt sich, dass unser Patientenkollektiv in der Gruppe „KK1“ weniger pathologische Auffälligkeiten in der Hornhauttomographie zeigt. Die Gruppe „KK1“ unseres Patientenkollektivs zeigt nur leichtgradige für einen Keratokonus spezifische Veränderungen in der Pentacam-

Untersuchung. Die eingeschlossenen Augen der Gruppe „KK1“ stellen somit eine sehr frühe Form des Keratokonus dar.

6.2 Diskussion der WaveForm-Parameter

Im Vergleich zu den Parametern der Pentacam gibt es zu den Parametern des ORA bisher weniger Studien. Die meisten Studien beziehen sich auf die Parameter der kornealen Hysterese (*CH*), der kornealen Steifigkeit (*CRF*) und des Keratokonus Match Indices (KMI), für die es in der Literatur genaue Einteilungen gibt. Die anderen 37 WaveForm-Parameter des ORA können in Studien aufgrund mangelnder Schwellenwerte in der Literatur nur schwer miteinander verglichen werden.

Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich hinsichtlich der kornealen Hysterese mit den Ergebnissen der Literatur. Augen mit Keratokonus Grad 1, Augen nach LASIK Behandlung und subklinische Keratokonusaugen weisen im Vergleich zu gesunden Augen eine reduzierte korneale Hysterese auf [51, 57, 64]. In unserer Arbeit weist die *CH* der Kontrollgruppe im Mittel Werte von $10,66 \pm 1,69$ auf, die Gruppe „SKK“, „LASIK“ und „KK1“ zeigen durchschnittlich Werte von $8,70 \pm 1,41$, $8,68 \pm 1,69$ und $8,63 \pm 1,40$.

Bei der kornealen Steifigkeit (*CRF*) zeigt sich ein ähnliches Bild. In der Literatur ist beschrieben, dass gesunde Augen eine hohe korneale Steifigkeit aufweisen und Augen mit einer Hornhautpathologie eine reduzierte korneale Steifigkeit aufweisen [27, 51, 57]. In unserer Arbeit zeigt die Kontrollgruppe mit $10,58 \pm 1,49$ den höchsten Wert der kornealen Steifigkeit. Die Gruppe „LASIK“ zeigt mit einem *CRF* im Mittel von $9,41 \pm 1,43$ niedrigere Werte als die Kontrollgruppe, aber höhere Werte als die Gruppen „KK1“ und „SKK“. In diesen Gruppen beträgt der Mittelwert der kornealen Steifigkeit $9,09 \pm 1,27$ beziehungsweise $9,08 \pm 1,34$.

Die vom ORA erhobenen 37 WaveForm-Parameter werden durch eine eingebaute Software mit einer gesunden Referenzgruppe verglichen. Deutliche Abweichungen von der Referenzgruppe werden von der Software als verdächtig eingestuft, definierte Schwellenwerte der WaveForm-Parameter für einen Keratokonus werden nicht beschrieben. Der Hersteller, Reichert Inc., nutzt den Keratokonus Match Index (KMI), der die vom ORA erstellte WaveForm-Kurve quantifiziert. Dieser setzt sich aus sieben kombinierten WaveForm-Parametern zusammen. Die Software zur Berechnung des KMI vergleicht die WaveForm-

Kurve jeder Messung mit den hinterlegten Daten der Datenbank und ermittelt so, je nach Ähnlichkeit der WaveForm-Kurven zur gesunden oder kranken Referenzgruppe einen Wert von 0 bis 1. Durchschnittlich wurde in der Datenbank den gesunden Augen ein Wert von 1 zugeschrieben und Augen mit Keratokonus aller vier Stadien kombiniert durchschnittlich der Wert 0. Daher können gesunde Augen auch einen Wert von größer als 1 aufweisen und Augen mit Keratokonus einen Wert niedriger als 0. Bei Werten kleiner gleich 0,5 spricht man von einem Keratokonusverdacht [53].

Die gesunde Kontrollgruppe unseres Patientenkollektivs zeigt mit Werten von $0,94 \pm 0,26$ den größten KMI und entspricht im Abgleich mit der Datenbank des ORAs den Kriterien einer gesunden WaveForm-Kurve.

Augen aus der Gruppe „KK1“ weisen einen KMI von $0,67 \pm 0,25$ auf. Sie liegen zwar im Abgleich mit der Datenbank des ORA nahe an dem Schwellenwert zum Keratokonusverdacht, allerdings scheinen die Augen der Gruppe „KK1“ unserer Arbeit im Vergleich zur Datenbank keine so deutlichen Pathologien aufzuweisen. Unsere Einteilung des Keratokonus beruht auf der Einteilung der Pentacam angelehnt an Amsler und Krumeich. In unserer Studie wurden nur Augen, die durch die Pentacam mit Keratokonus Grad 1 eingestuft wurden, eingeschlossen und weisen daher noch keine tiefgreifenden Veränderungen der WaveForm-Kurve, wie in fortgeschrittenen Stadien, auf. Es zeigt sich, dass die Pentacam den Augen unseres Patientenkollektivs früher ein Keratokonusstadium zuteilt, als die Software des ORAs es machen würde. Allerdings ist das Ziel der Software des ORAs nicht die Einteilung in die verschiedenen Stadien des Keratokonus, sondern die Erkennung dessen. In unserem Fall ist der Schwellenwert des Keratokonusverdachts von 0,5 im Vergleich zur Einteilung der Pentacam zu niedrig.

In der Studie von Labiris et al. [34] wurden die Parameter KMI und KMP des ORA zur Keratokonusdiagnostik evaluiert. In ihrer Arbeit wurden die Patienten ähnlich wie in unserer Arbeit nach der Pentacam in die verschiedenen Keratokonusstadien eingeteilt. Die Kontrollgruppe in ihrer Arbeit wies mit $0,98 \pm 0,25$ einen ähnlichen KMI auf, wie unsere Kontrollgruppe. Die Gruppe „KK1“ weist in der Arbeit von Labiris et al. im Mittel einen KMI von $0,46 \pm 0,35$ auf. Dieser Wert liegt unterhalb des Schwellenwertes von 0,5 für einen Keratokonusverdacht und ist deutlich niedriger als der KMI unserer Gruppe „KK1“. Der Unterschied im KMI der beiden Keratokonusgruppen kann dadurch entstehen, dass sowohl in

der Arbeit von Labiris et al. als auch in unserer Arbeit sich eine große Streubreite des Parameters KMI innerhalb der Gruppen zeigt.

Der KMI der Gruppe „SKK“ liegt mit einem Mittelwert von $0,87 \pm 0,35$ im Bereich zwischen gesunden Augen und Augen mit Keratokonusverdacht und unterscheidet sich signifikant von der Gruppe „KK1“. Verglichen mit dem Mittelwert des KMI von Augen mit subklinischem Keratokonus in einer zweiten Arbeit von Labiris et al. [35], der dort $0,41 \pm 0,29$ beträgt, zeigen sich in unserer Studie erneut höhere Werte des KMI. Auch hier zeigt sich eine große Streubreite der Ergebnisse, die die Unterschiede zwischen Labiris et al. und unserer Arbeit erklären könnten. Labiris et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der KMI gut zwischen subklinischen Keratokonusaugen und gesunden Augen trennen kann.

Auffällig ist, dass wenn man beide Arbeiten von Labiris et al. miteinander vergleicht, der KMI in der subklinischen Keratokonus Gruppe einen niedrigeren Wert aufweist als Augen mit Keratokonus Grad 1. Dies bedeutet, dass laut dem KMI des ORAs die subklinische Keratokonusgruppe eine stärkere biomechanische Abweichung von der gesunden Referenzgruppe zeigt, als die Gruppe „KK1“. In den beiden Arbeiten von Labiris et al. wurden unterschiedliche Patientenkollektive betrachtet, dennoch können die Ergebnisse des KMI des ORA in diesem Fall im Vergleich mit der Einteilung der Pentacam keine schlüssige Einteilung in die unterschiedlichen Keratokonusstadien ergeben. Augen mit subklinischem Keratokonus, also noch keinem diagnostizierbaren Keratokonus, sollten keine schlechteren Werte des KMI aufweisen als Augen mit einem diagnostizierten Keratokonus Grad 1.

Augen nach LASIK Behandlung weisen in unserem untersuchten Patientenkollektiv den niedrigsten KMI mit $0,56 \pm 0,23$ auf und liegen damit unterhalb der Gruppe „KK1“. Diesem Ergebnis nach unterscheiden sich die biomechanischen Eigenschaften der Augen nach einer LASIK-Behandlung deutlicher von der gesunden Kontrollgruppe als Augen mit einem Keratokonus Grad 1. Somit ist in unserer Arbeit die Abstufung durch den KMI zwischen den betrachteten Gruppen schlüssig, allerdings können die einzelnen Gruppen allein anhand des KMI nicht suffizient voneinander abgegrenzt werden. So zeigt sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen „KK1“ und „LASIK“, eine Differenzierung zwischen Keratokonus Grad 1 und LASIK ist allerdings nicht möglich. Die Gruppe „SKK“ zeigt im KMI keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe „KK1“. Das heißt eine Abgrenzung von Augen mit subklinischem

Keratokonus gegenüber gesunden Augen oder Augen mit Keratokonus Grad 1 ist alleine anhand des KMI des ORA nicht möglich.

In der Arbeit von Gatzoufas und Seitz [14] wird beschrieben, dass die Analyse der Biomechanik der Hornhaut durch den ORA zur Früherkennung eines Keratokonus in Zukunft eine wichtige Rolle spielen kann, um zum Beispiel vor einer LASIK-Behandlung eine Frühform des Keratokonus auszuschließen. So sehen Gatzoufas und Seitz die Ergebnisse des ORA nur als moderat reproduzierbar und hochspeziell an. Zudem sei die Sensitivität und Spezifität noch nicht suffizient genug. Zwar weist der Keratokonus Match Index laut Gatzoufas und Seitz [14] eine bessere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Keratokonus auf, als die Parameter *CH* und *CRF*, aber auch in dieser Studie zeigt sich, dass der KMI alleine nicht ausreichend zur Frühdiagnostik des Keratokonus geeignet ist. Sie sehen den KMI als Ergänzung zu den gängigen Topo- und Tomographiesystemen an.

Zur Differenzierung zwischen gesund, krank und Zustand nach LASIK eignet sich der KMI des ORA. Zur Abstufung in die unterschiedlichen Stadien, subklinischer Keratokonus, Keratokonus Grad 1 und Zustand nach LASIK, eignet sich der KMI als einzelner Prädiktor nicht. In unserer Arbeit wurde daher eine Kombination aus verschiedenen WaveForm-Parametern gesucht, um besser zwischen den verschiedenen Gruppen differenzieren zu können als der KMI allein.

6.3 Gruppenvergleiche

Da der Keratokonus Match Index alleine nicht ausreichend zur Differenzierung von Frühformen des Keratokonus und Augen nach refraktiver Chirurgie ist, wurde untersucht, ob es eine gute Kombination von WaveForm-Parameter gibt, die eine Unterscheidung zwischen Augen mit Keratokonus Grad 1, Augen mit subklinischen Keratokonus, Augen nach LASIK und gesunden Augen ermöglicht.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Analyse der WaveForm-Parameter des ORA gut zwischen den einzelnen Gruppen unterschieden werden konnte. Eine Übersicht über die erstellten Modelle dieser Arbeit ist in Tabelle 26 zu sehen. Gesunde Augen konnten von Augen mit Keratokonus, beginnendem Keratokonus oder nach einem refraktiven Eingriff mit einer Wahrscheinlichkeit von 76,7% unterschieden werden. Die Differenzierung zwischen Augen nach LASIK Behandlung und Keratokonus Augen, sowohl Keratokonus Grad 1 als

auch die subklinische Form, gelang sehr gut mit einer Chance von 89% und 84% korrekter Prognose. Bei der Differenzierung zwischen Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus zeigte das erstellte Modell mit 67% eine deutlich geringere Klassifizierungswahrscheinlichkeit als bei den anderen Gruppen.

Es fällt auf, dass die Variablen, die in die jeweiligen Modelle eingehen sich von Gruppe zu Gruppe unterscheiden. Eine Ausnahme bilden die Parameter *dslope1*, der das Gefälle zwischen des ersten Peaks und seiner Basis angibt und *alphf*, der das Rauschen zwischen den beiden Peaks beschreibt. Sie kommen in vier von sechs Modellen vor und scheinen daher eine gute Trennschärfe zwischen den einzelnen Gruppen aufzuweisen. Die Kombination mit weiteren WaveForm-Parametern ergibt jedoch eine bessere Trennschärfe als die alleinige Anwendung der beiden Parameter. Die Gerätesoftware des ORA nutzt für die Diagnose eines Keratokonus den Keratokonus Match Index, der unter anderem auch aus dem Parameter *dslope1* bestimmt wird.

Tabelle 26: Übersicht über die erstellten Klassifizierungsmodelle der Gruppenvergleiche

Modell	Nagelkerkes R-Quadrat	Klassifizierungs- wahrscheinlich- keit in %	Sensitivität in %	Spezifität in %	ROC AUC
Kontrollgruppe vs Hornhautpathologie	0,391	76,7	79,8	71,2	0,830
Kontrollgruppe vs Keratokonius	0,526	84,7	84,3	84,9	0,890
Keratokonius vs LASIK	0,704	86,4	84,2	88,7	0,933
KK1 vs LASIK	0,573	89,5	87,5	90	0,904
SKK vs LASIK	0,752	84,4	81,3	86,2	0,949
KK1 vs SKK	0,203	66,7	71,1	56,3	0,721

6.3.1 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe Hornhautpathologie

Es gelang durch die Kombination der Parameter *p2area*, *w1*, *dive2* und *aspect21* des ORA ein Modell zu entwickeln, das in der Lage war 76,7% der untersuchten Probanden in die richtige Gruppe einzuteilen. Es zeigt sich, dass von den durch das Modell falsch eingeteilten

Probanden die meisten aus der Kontrollgruppe stammen. Dies bedeutet, dass überproportional häufig gesunde Augen als krank und damit, als falsch positiv, eingestuft werden.

6.3.2 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Keratokonus-Gruppe

Bei der Unterscheidung zwischen der Kontrollgruppe und Augen mit subklinischem und Keratokonus Grad 1 zeigte sich die Kombination der Werte *dslope1*, *w2*, *dive2*, *alphf* und *dslope21* am geeignetsten um zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden. Es konnten 84,7% der Augen richtig klassifiziert werden. Auffällig ist, dass außer *dslope1*, der das Gefälle des ersten Peaks beschreibt und *alphf*, der das Rauschen zwischen den Peaks beschreibt, sich alle Parameter auf den zweiten Peak der WaveForm-Kurve beziehen. Mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,890 in der ROC-Analyse des Modells zeigte sich eine sehr gute Trennschärfe zwischen gesunden Augen und Augen der Keratokonus-Gruppe.

Luz et al. [39] haben untersucht, ob man durch den Vergleich der WaveForm-Parameter Augen mit Keratokonus von gesunden Augen unterscheiden kann. Dazu haben sie von den signifikanten Variablen ROC-Kurven erstellt und die Flächen unterhalb der Kurven (AUC) miteinander verglichen. Sie kamen zu dem Schluss, dass einige WaveForm-Parameter besser zwischen den Gruppen trennen als die Werte *CH* und *CRF*. Die Parameter, die die Fläche unterhalb der Signalkurve beschreiben, *p2area*, *plarea*, *plareal* und *p2areal* und die Parameter, die die Höhe des ersten Peaks beschreiben, *h1* und *h11* zeigten in ihrer Studie die besten AUC-Werte von größer als 0,9. Die Parameter, die sich in unserer Studie als gut geeignet zur Differenzierung zwischen den Gruppen zeigten, weisen bei Luz et al. nur mäßige Ergebnisse auf. Die Mittelwerte der WaveForm-Parameter in der Kontrollgruppe sind ähnlich zu denen unserer Kontrollgruppe. Allerdings unterscheiden sich die Mittelwerte der WaveForm-Parameter der Keratokonusaugen deutlich von den in unserer Arbeit erhobenen Werten. Die starke Abweichung könnte sich aus den unterschiedlichen Keratokonusstadien ergeben, die untersucht worden sind. In unserer Studie wurden nur milde Formen des Keratokonus, die einem Stadium 1 entsprechen, untersucht. In der Studie von Luz et al. wird nicht differenziert, welche Stadien des Keratokonus untersucht worden sind.

In der Studie von Zhang et al. [83] wurden die Unterschiede in den WaveForm-Parametern des ORA zwischen gesunden Augen und Augen mit Keratokonus als auch mit Augen mit subklinischen Keratokonus dargestellt. Sie verglichen in ihrer Studie 249 gesunde Augen mit 68 Keratokonusaugen und 64 Augen mit subklinischem Keratokonus und erzeugten zwei logistische Regressionsmodelle zur Unterscheidung der Gruppen. In ihr Modell zur

Differenzierung zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen gingen die Parameter *CRF*, *h1*, *dslope1*, *uslope2* und *dslope2* ein und sie erreichten eine AUC von 0,990. Bei der Unterscheidung zwischen gesunden Augen und Augen mit subklinischen Keratokonus konnten sie die Variablen *CRF*, *dslope21*, *dslope1*, *mslew2* und *uslope1* in das Modell einschließen und erreichten eine AUC von 0,904. Die Parameter *dslope1* und *dslope21* zeigten in unserer Arbeit ebenfalls eine gute Trennschärfe zwischen den Gruppen. Allerdings wurde in unserer Arbeit nur die Kontrollgruppe mit der Keratokonusgruppe, bestehend aus Augen mit Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus, verglichen. Der Schweregrad des Keratokonus wurde in der Studie von Zhang et al. anhand des Keratoconus Severity Score (KSS) eingeteilt. Augen mit einem KSS von größer gleich 3 wurden in die Gruppe Keratokonus eingeteilt und Augen mit einem KSS von unter 3 wurden zu den subklinischen Keratokonusaugen gezählt. Vergleichend mit der Stadieneinteilung in unserer Arbeit nach Amsler und Muckenhirn wurden damit in der Arbeit von Zhang et al. alle vier Keratokonusstadien in die Keratokonusgruppe eingeschlossen und Augen mit atypischer oder Keratokonus suspekter Topographie wurden der Gruppe subklinischer Keratokonus zugewiesen. Die Zuweisung der Probanden zu den einzelnen Gruppen weicht stark von unserer Arbeit ab. In unserer Studie wurden nur Augen mit geringen Hornhautveränderungen entsprechend einem Keratokonus Grad 1, was einem KSS von 3 entspricht, in die Studie eingeschlossen. Damit liegen in unserer Arbeit die Messergebnisse der Keratokonusgruppe näher an der Kontrollgruppe als in der Studie von Zhang et al. Die Gruppe „subklinischer Keratokonus“ wurde in der Arbeit von Zhang et al. nach dem KSS definiert. In unserer Arbeit orientierten wir uns an der Definition des subklinischen Keratokonus von Amsler, die das gesunde Auge eines Probanden, der an einem unilateralen Keratokonus erkrankt ist, als subklinischen Keratokonus beschreibt. Die Unterschiede in der Gruppenselektion und des Patientenkollektivs und die daraus resultierenden unterschiedlichen Mittelwerte der WaveForm-Parameter können zu den geringeren AUC Werte führen, die die logistischen Regressionsmodelle in unserer Studie aufweisen.

6.3.3 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus-Gruppe

Zur Unterscheidung zwischen den Augen nach LASIK und Augen mit einem Keratokonus Grad 1 und subklinischen Keratokonus zeigte sich die Kombination aus den WaveForm-Parametern *aspect2*, *dslope1*, *alphf* und *path11dif* am geeignetsten um zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden. Die untersuchten Augen wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von

85,7% in die richtige Gruppe klassifiziert. In der ROC-Analyse des Modells zeigte sich mit einer AUC von 0,933 eine sehr gute Trennbarkeit zwischen den Gruppen.

6.3.4 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der Keratokonus Grad 1-Gruppe

Bei der Unterscheidung zwischen Augen nach LASIK Behandlung und Augen mit Keratokonus Grad 1 zeigte sich die Kombination aus den WaveForm-Parametern *dslope1*, *alphf* und *plarearel* am geeignetsten um zwischen den beiden Gruppen zu differenzieren. Das erstellte Modell konnte 89,5% der Augen in die richtige Gruppe einteilen. Mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,904 in der ROC-Analyse des Modells zeigte sich eine sehr gute Trennschärfe zwischen Augen mit LASIK und Augen mit Keratokonus Grad 1.

In der Studie von Zarei-Ghanavati et al. [82] wurden die WaveForm-Parameter zwischen Augen mit Keratokonus und Augen nach LASIK Behandlung verglichen. In ihrer Studie wurden durch ein logistisches Regressionsmodell die Parameter ausgewählt, die am besten zwischen den beiden Gruppen differenzieren. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich *CH* und die sechs WaveForm-Parameter *plarea*, *uslope1*, *dslope1*, *w2*, *aindex* und *alphf* am besten eignen um die beiden Gruppen voneinander unterscheiden zu können. In der ROC-Analyse ihres Modells kommen sie auf eine Fläche unterhalb der Kurve von 0,932. In unserer Arbeit zeigte sich bei den Parametern *CH*, *uslope1*, *w2* und *aindex* kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Parameter *dslope1* und *alphf* zeigten in unserer Arbeit ebenfalls eine gute Trennschärfe zwischen den beiden Gruppen und wurden in das von uns erstellte logistische Regressionsmodell aufgenommen. Der Wert *plarea* unterschied sich in unserer Arbeit höchst signifikant zwischen den Gruppen wurde jedoch nicht in das Modell mit eingeschlossen, stattdessen wurde der selbst errechnete Wert *plarearel*, der den Quotienten aus den Werten *p2area* und *plarea* darstellt, in unser Modell aufgenommen.

In der Studie von Zarei-Ghanavati et al. [82] wird nicht beschrieben, welche Stadien des Keratokonus untersucht wurden. Der Mittelwert der Hornhautdicke ist in der Arbeit von Zarei-Ghanavati et al. deutlich niedriger als in unserem Patientenkollektiv und die WaveForm-Parameter weisen deutlich schlechtere Werte auf. Vermutlich wurde in der Arbeit von Zarei-Ghanavati et al. nicht zwischen den Keratokonusstadien unterschieden und Augen mit Keratokonus unabhängig vom jeweiligen Stadium in ihre Arbeit eingeschlossen. Die eingeschlossenen Augen zeigen dadurch stärkere Veränderungen in der Biomechanik der Hornhaut und die WaveForm-Parameter fallen schlechter aus als in unserer Arbeit. Die Augen nach LASIK Behandlung zeigen im Vergleich zu denen in unserer Arbeit eine deutlich

niedrigere Hornhautdicke. Dies führt zu biomechanischen Veränderungen und die dünnere Hornhaut verhält sich in der Applanation durch den Luftimpuls anders als dickere Hornhäute, wodurch sich die Unterschiede der WaveForm-Parameter in beiden Arbeiten ergeben könnten.

Obwohl sich die untersuchten Gruppen der beiden Arbeiten deutlich in ihrer Hornhautdicke und der WaveForm-Parameter unterscheiden, zeigten in beiden Arbeiten die Parameter *dslope1* und *alphf* eine gute Trennschärfe zwischen den Gruppen und wurden jeweils in das logistische Regressionsmodell aufgenommen.

6.3.5 Vergleich der LASIK-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe

Die Kombination aus den WaveForm-Parametern *aspect2*, *dslope1*, *alphf* und *path11dif* zeigte die beste Wahrscheinlichkeit um zwischen den Gruppen „LASIK“ und „SKK“ zu unterscheiden. Mit dem Modell konnten 84,4% der Augen in die richtige Gruppe eingeteilt werden. Die ROC-Analyse des Modells zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,949 eine sehr gute Differenzierbarkeit zwischen den Gruppen.

6.3.6 Vergleich der Keratokonus Grad 1-Gruppe mit der subklinischen Keratokonus-Gruppe

Die Unterscheidung zwischen Augen mit Keratokonus Grad 1 und subklinischem Keratokonus gelang schlecht und war sehr fehleranfällig. Das erzeugte Modell konnte nur 66,7% der Augen in die richtige Gruppe einteilen und schloss nur den Parameter *h21* ein. Eine Kombination mehrerer WaveForm-Parameter war der alleinigen Verwendung des Parameters *h21* in der Differenzierung der beiden Gruppen nicht überlegen. Die Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse des Modells liegt bei 0,721.

Die minimalen Veränderungen in der Biomechanik und Topographie machen die Diagnostik des subklinischen Keratokonus sehr komplex. Zusätzlich erschwert die uneinheitliche Definition der Krankheitsentität subklinischer Keratokonus die Diagnostik. Es gibt verschiedene Klassifizierungssysteme, die den Keratokonus einteilen. Allerdings wird in den wenigsten Klassifizierungssystemen die subklinische Form des Keratokonus berücksichtigt. Nach dem Keratoconus Severity Score (KSS) nach McMahon et al. [45] werden Augen in fünf verschiedene Stadien eingeteilt. Die ersten beiden Stadien beschreiben Augen mit einer atypischen oder einer suspekten Topographie und werden in einigen Studien, wie z.B. bei Johnson et al. [27] als Augen mit subklinischem Keratokonus beschrieben. Ein weiteres

Klassifizierungssystem ist der KISA-Index, der z.B. in der Arbeit von Schweitzer et al. [59] verwendet wurde und Augen mit einem KISA-Index zwischen 60% und 100% als Augen mit einem subklinischen Keratokonus einstuft. In unserer Arbeit haben wir, wie Saad et al. [56], die Augen mit subklinischem Keratokonus anhand der Definition von Amsler [30] ausgewählt und das tomographisch gesunde Partnerauge von Patienten mit einem unilateralen Keratokonus Grad 1 als Auge mit einem subklinischen Keratokonus definiert.

In der Literatur wird beschrieben, dass das gesunde Partnerauge eines an Keratokonus erkrankten Auges mit hoher Wahrscheinlichkeit im Verlauf der nächsten 16 Jahre, mit Höhepunkt in den ersten 6 Jahren, einen Keratokonus entwickeln wird [22, 37]. Die Arbeit von Gatzioufas und Seitz [14] zeigt, dass die Diagnose des subklinischen Keratokonus durch die Untersuchung der Biomechanik der Hornhaut noch nicht zufriedenstellend möglich ist. Fränkel et al. [13] konnte in ihrer Arbeit zeigen, dass bei einem tomographisch und topographisch gesunden Partnerauge von Patienten mit unilateraler starker asymmetrischer Hornhautektasie jedoch schon biomechanischen Veränderungen der Hornhaut nachweisbar sind und diese bereits durch verschiedene Parameter als pathologisch eingestuft werden können. In unserer Arbeit gelang es nicht ausreichend gut die frühen Formen des Keratokonus voneinander zu unterscheiden. Da man den subklinischen Keratokonus als eine sehr frühe Vorstufe des Keratokonus ansehen kann, sind die krankheitsspezifischen Prozesse in beiden Gruppen sehr ähnlich. Es ist ein langsam voranschreitender Prozess, der nur mit minimalen Veränderungen der Hornhaut und ihrer Biomechanik einhergeht. In unserer Arbeit zeigten sich große Überschneidungen in den WaveForm-Parametern zwischen Augen mit subklinischem Keratokonus und Augen mit Keratokonus Grad 1. Es stellten sich nur wenige Parameter als signifikant heraus, weshalb eine Unterscheidung zwischen einem subklinischen Keratokonus von einem Keratokonus Grad 1 nicht ausreichend gut gelang.

Zu dem Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit gab es keine weitere Studie, in denen WaveForm-Parameter des ORA zwischen Augen mit subklinischen Keratokonus und Augen mit Keratokonus Grad 1 verglichen wurden.

6.3.7 Fazit

Der Ocular Response Analyzer wird in der Diagnostik des Keratokonus nicht routinemäßig eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte durch Erstellung logistischer Regressionsmodelle basierend auf den WaveForm-Parametern des ORA gut zwischen Augen nach LASIK, Augen mit Keratokonus und gesunden Augen unterschieden werden. In dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass durch die Analyse der WaveForm-Parameter Frühstadien des Keratokonus gut von gesunden Augen unterschieden werden konnte. Auffällig ist, dass Veränderungen der Biomechanik der Hornhaut, die durch einen refraktiven Eingriff, in dieser Arbeit LASIK, entstanden sind, durch die Analyse der WaveForm-Parameter des ORA gut von gesunden Augen und Augen mit einer Frühform des Keratokonus unterschieden werden können, obgleich der Keratokonus als auch die LASIK-Behandlung mit einer Ausdünnung der Hornhaut einhergehen. Die Differenzierung zwischen Keratokonus Grad 1 und subklinischen Keratokonus gelang alleine anhand der WaveForm-Parameter nicht zufriedenstellend.

Die vom Gerätehersteller entwickelte Software des ORA nutzt, um zwischen gesunden und kranken Augen zu differenzieren, den Keratokonus Match Index, der jedoch nicht weiter zwischen den einzelnen Stadien der Erkrankung unterscheidet. Anhand der in dieser Arbeit erstellten Regressionsmodelle konnten wir, durch Heranziehung unterschiedlicher WaveForm-Parameter, die Differenzierung in die einzelnen untersuchten Gruppen vornehmen. Zur Einteilung in die Gruppen wurden in jedes Regressionsmodell unterschiedliche WaveForm-Parameter eingeschlossen. Es zeigte sich jedoch, dass die Parameter *dslope1* und *alphf* in die Mehrzahl der Modelle einbezogen wurden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass diese beiden WaveForm-Parameter einen hohen Einfluss bei der Differenzierung in die unterschiedlichen Gruppen haben. Für die Berechnung des Keratokonus Match Index verwendet die Gerätesoftware mehrere Parameter, unter anderem auch *dslope1*. Um den Stellenwert des ORA in der Keratokonusdiagnostik zu festigen, könnte es von Interesse sein, durch eine Erweiterung des Keratokonus Match Index durch variable Modelle, die Einteilung in die verschiedenen Stadien des Keratokonus zu ermöglichen. Langenbucher et al. [36] hat dies in seiner Arbeit versucht, indem er mittels Algorithmen des Maschinellen Lernens ein Vorhersagemodell entworfen hat, das, ähnlich wie der TKC der Pentacam, Augen mit Keratokonus in die verschiedenen Keratokonusstadien einteilen soll. Hierzu verwendete er Daten des Corvis ST, das, wie das ORA, ein Luftdrucktonometer ist, welches die Hornhautverformung während eines Luftstoßes mittels Videoanalyse unter

Spaltbeleuchtung erfasst. Die hierdurch erhobenen Daten werden durch eine integrierte Screening Software ausgewertet und der Corvis Biomechanische Index (CBI) erstellt. Langenbucher et al. haben in ihrer Arbeit versucht den CBI, der äquivalent zum KMI des ORA gesehen werden kann, zu zerlegen und unter Zuhilfenahme von Modellen des Maschinellen Lernens eine Möglichkeit zu finden die verschiedenen Keratokonusstadien anhand der Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften einzuteilen. Die Arbeit von Langenbucher et al. zeigt eine mögliche Richtung auf, in die sich die Keratokonusdiagnostik anhand der Analyse der Biomechanik der Hornhaut unter Verwendung von Algorithmen des Maschinellen Lernens entwickeln könnte.

In unserer Arbeit wurde der Nutzen der Regressionsmodelle nicht an einer unabhängigen Population von erkrankten Augen überprüft, weshalb in weiterführenden Studien die in den Regressionsmodellen genutzten WaveForm-Parameter weiter überprüft und ihre Trennschärfe in anderen Patientenkollektiven verifiziert werden sollten.

Für zukünftige Untersuchungen wäre es von Interesse, wie genau die WaveForm-Kurve mit der Biomechanik der Hornhaut zusammenhängt. Der genaue Zusammenhang zwischen den einzelnen WaveForm-Parametern des ORA und den biomechanischen Veränderungen der Hornhaut ist noch nicht verstanden. Durch ein besseres Verständnis der WaveForm-Parameter könnte ein pathologischer Wert der Parameter besser interpretiert werden und es könnten gegebenenfalls Schwellenwerte für einzelne Krankheitsstadien definiert werden.

In der Vergangenheit gab es zahlreiche Studien, die zeigen konnten, dass es durch die Vermessung der Hornhaut mittels ORA möglich war, biomechanische Veränderungen bei Patienten mit Keratokonus zu identifizieren. In unserer Arbeit war ebenfalls eine zufriedenstellende Unterscheidung anhand der WaveForm-Parameter zwischen Patienten mit gesunden Augen und Patienten mit Hornhautveränderungen möglich. Auch Fränkel et al. [13] konnte in ihrer Arbeit biomechanischen Veränderungen von gesunden Partneraugen bei Patienten mit unilateraler starker asymmetrischer Hornhautektasie mittels der Luftdrucktonometer ORA und Corvis ST nachweisen. Hier wurden jedoch nicht die einzelnen WaveForm-Parameter des ORA analysiert, sondern die Parameter CH, CRF und KMI. Das Corvis ST zeigte in der Studie von Fränkel et al. im Vergleich zum ORA eine geringere Sensitivität, biomechanische Veränderungen der Hornhaut bei einem subklinischen Keratokonus nachzuweisen.

Während der Fertigstellung der Doktorarbeit veröffentlichte der Gerätehersteller des ORA, Reichert Inc., zwischenzeitlich eine neue Geräteversion (Reichert ORA G3), die den Fokus auf eine moderne Glaukomdiagnostik mittels der kornealen Hysterese legt. Die in früheren Versionen implementierte Keratokonus-Software wurde nicht in die neue Geräteversion eingeschlossen, weshalb diese keine Möglichkeit zur Keratokonusdiagnostik mittels des KMI mehr bietet.

Diese Arbeit zeigt, dass es durch die kombinierte Auswertung der WaveForm-Parameter des ORA möglich ist, Frühformen des Keratokonus zu erkennen und von Augen mit LASIK-Behandlung zu unterscheiden. In dieser Arbeit zeigen die Ergebnisse des ORA eine hohe Übereinstimmung mit der Einteilung durch die Pentacam, die als Messmethode der Hornhauttomographie den Goldstandard zur Keratokonusdiagnostik darstellt.

In den letzten Jahren wurde zur Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut vermehrt das Corvis ST genutzt. Zur Keratokonusdiagnostik wurde somit eher der CBI als der KMI herangezogen. Als Äquivalent zu den WaveForm-Parametern des ORA gelten die DCR-Parameter (Dynamic Response Parameter) des Corvis ST, von denen 6 bei der Berechnung des CBI verwendet werden. Da die Funktionsweisen beider Geräte nah beieinander liegen, sollten die Überlegungen und Gedanken dieser Arbeit auf zukünftige Arbeiten mit dem Corvis ST angewendet werden.

6.4 Verbesserung des Ocular Response Analyzer-Messsignals durch befeuchtende Augentropfen

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist durch befeuchtende Augentropfen das Messsignal und die daraus abgeleiteten WaveForm-Parameter des ORA zu verbessern. Hypothese der Arbeit war, dass eine Verbesserung des Tränenfilms der Hornhaut durch Anwendung befeuchtender Augentropfen die Lichtreflexion bei Applanation der Hornhaut verbessert. Der ORA basiert auf einer elektrooptischen Messung der Verformung der Hornhaut auf einen Luftimpuls. Das Gerät gibt dazu einen kurzen Luftstoß ab und misst gleichzeitig mit einem Infrarotlicht die Verformung der Hornhaut. In Phasen der vollständigen Applanation der Hornhaut, die bei Impression und Relaxation durch den Luftstoß entstehen, kommt es zu einer Lichtreflexion des Infrarotlichtes durch die Hornhaut. Die Lichtreflexion wird vom ORA wahrgenommen und analysiert. Anhand dieser Informationen werden die WaveForm-Kurve und die aus ihr abgeleiteten Parameter erstellt.

Bei der Reflexion des Lichtes spielt die Beschaffenheit der Grenzfläche (hier Hornhaut mit Tränenfilm) eine wichtige Rolle. Ist sie uneben kommt es zu einer diffusen Streuung des Lichtes. Übertragen auf die Messung des ORAs an einem Auge funktioniert die Messung am besten im applanierten und vollständig ebenen Zustand der Hornhaut. Im physiologischen Zustand ist die Hornhaut von einem gleichmäßigen Tränenfilm überzogen, der in der Lage ist kleinste Unebenheiten auszugleichen und so eine gleichmäßige Oberfläche erzeugt. Des Weiteren übt der Tränenfilm im konkaven Zustand der Hornhaut eine gewisse Kraft aus, die die Hornhaut nach der Impression durch den Luftstoß des ORAs wieder zurück in einen applanierten Zustand zieht [17]. Hornhautpathologien, wie zum Beispiel der Keratokonus, führen zu irregulären Vorwölbungen der Hornhaut und zu Veränderungen des Tränenfilms. Das heißt durch die veränderte Oberfläche der Hornhaut kommt es zu Störung des Reflexionsverhaltens und es kann somit zu einer gestörten Messung des ORA kommen [69, 82]. In der Arbeit von Firat und Dogonay [12] wurden gesunde und trockene Augen auf die korneale Hysterese und den intraokulären Druck mit dem ORA untersucht. In ihrer Studie zeigt sich kein Unterschied zwischen der Lichtreflexion von gesunden und trockenen Augen.

In der Arbeit von Long et al. [38] wurden die biomechanischen Eigenschaften von Patienten mit gesunden Augen und Patienten mit trockenen Augen mit dem Corvis ST verglichen. Das Corvis ST misst, ähnlich wie der ORA, pneumotonometrisch die Biomechanik der Hornhaut. In ihrer Studie zeigte sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Zeit, die die Hornhaut von Beginn der Verformung bis zum Erreichen der höchsten Konkavität, also der maximalen Verformung, brauchte. Trockene Augen wiesen eine kürzere Zeit bis zur maximalen Verformung auf. Das könnte bedeuten, dass die Hornhaut von trockenen Augen nachgiebiger auf den Luftstoß reagiert, also vulnerabler für die Verformungen ist, als eine gut befeuchtete Hornhaut.

6.4.1 Diskussion der Ergebnisse

Nach der Anwendung befeuchtender Augentropfen waren signifikante Änderungen mehrerer WaveForm-Parameter feststellbar. Im Gesamten zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen des WaveForm-Scores, der die Qualität der Messung beurteilt, und des Keratokonus Match Index, der zur Keratokonuserkennung dient.

Bei gesunden Augen bezogen sich die WaveForm-Parameter die sich nach den Augentropfen signifikant unterschieden auf den zweiten Peak der Applanationskurve. Es zeigten die Parameter *path21*, *w21* und *path211* einen statistisch signifikanten Unterschied. Nach dem

Tropfen zeigt sich, dass der zweite Peak, also die Lichtreflexion bei dem zweimaligen Erreichen des Zustandes der Applanation bei Relaxation der Hornhaut, in der oberen Hälfte breiter geworden ist ($w2l$) und, dass die absolute Länge des An- und Abstiegs ($path2l$ und $path2ll$) größer geworden ist. Das heißt der zweite Peak ist weniger zackig und abgeflachter als der erste Peak. Zusammenfassend bedeutet es, dass über einen längeren Zeitraum Licht von der Hornhaut reflektiert wird. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Zustand der Applanation durch befeuchtende Augentropfen länger beibehalten werden kann.

Bei Augen mit Keratokonus, die häufig unter Symptomen eines trockenen Auges leiden, kam es durch die Anwendung befeuchtender Augentropfen zu signifikanten Änderungen von sechs WaveForm-Parametern. Die WaveForm-Parameter $aindex$, $plarea$, hl , $plareal$ und hll beziehen sich auf den ersten Peak der Signalkurve und steigen nach Anwendung der Augentropfen an. Übertragen auf die WaveForm-Kurve bedeutet es, dass der erste Peak höher wird und sich die Fläche unter dem ersten Peak erhöht. Das heißt, dass nach Gabe der Tropfen eine stärkere Lichtintensität in der Keratokonusgruppe bei der ersten Applanation der Hornhaut gemessen wird. Das bedeutet, dass ein größerer Anteil des Infrarotlichtes das vom ORA auf die Hornhaut geworfen wird von dieser zurück reflektiert wird. Der Parameter $alphf$ sank nach Anwendung der befeuchtenden Augentropfen und unterschied sich signifikant zu dem Ausgangswert vor den Augentropfen. Durch den Wert $alphf$ wird das Rauschen und Flimmern der WaveForm-Kurve zwischen den beiden Peaks beschrieben. Das heißt die Kurve war nach den Tropfen weniger zackig, also glatter und klarer. Die WaveForm-Kurven von Keratokonusaugen weisen einen sehr zackigen und unregelmäßigen Verlauf auf [14, 57]. Diese Eigenschaft, die Keratokonusaugen in der WaveForm-Kurve zeigen, konnte durch die Augentropfen teilweise ausgeglichen werden. Allerdings zeigten die Augentropfen, wie in der Kontrollgruppe, keinen signifikanten Einfluss auf den WaveForm-Score und den KMI, das heißt die Qualität der Messung konnte nicht verbessert werden und die Augentropfen haben keinen Einfluss auf die Keratokonuserkennung des Gerätes.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist die Anzahl an Augen, die untersucht wurden. Es wurden insgesamt nur 43 Augen untersucht, was bei Betrachtung der Ergebnisse beachtet werden sollte. Die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit des ORA in Bezug auf die WaveForm-Kurve ist anzuzweifeln. Leider gibt es noch keine Studien, die dies in Bezug auf die WaveForm-Parameter untersucht hat. Zudem wurden die Messungen nicht zum exakt gleichen Zeitpunkt nach Applikation der Tropfen durchgeführt, da jeweils vier Messungen durchgeführt wurden und jeweils die beste ausgewählt worden ist. Zusätzlich konnte der ORA

mehrmals keine Messung durchführen, wodurch sich die Zeit zwischen Applikation der Tropfen und Messung verzögerte. Es ist unklar welchen Einfluss der Luftstoß auf die Integrität des Tränenfilms bei der Messung hat. Es könnte sein, dass ein Teil des Tränenfilms aufreißt und so die Messung beeinflusst.

Unserem Wissen nach ist dies die erste Arbeit, die den Einfluss von befeuchtenden Augentropfen auf das Messsignal des ORA bei gesunden und Keratokonusaugen untersucht hat.

7 Ausblick

Der ORA wird nicht routinemäßig in der Keratokonusdiagnostik eingesetzt. In dieser Arbeit hat sich gezeigt, dass mittels des ORA eine Unterscheidung zwischen gesunden Augen, Augen mit Keratokonus und Augen nach LASIK-Behandlung möglich ist, aber sich nicht zur zuverlässigen Diagnostik eignet.

In den letzten Jahren hat sich der ORA in der Keratokonusdiagnostik nicht durchgesetzt. Der Hersteller des ORA, Reichert Inc., hat eine neue Geräteversion (ORA G3) veröffentlicht, welche keine integrierte Keratokonussoftware und somit keine Möglichkeit zur Keratokonusdiagnostik mittels des Keratokonus Match Index mehr anbietet.

Um die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut zu erfassen haben sich inzwischen andere Geräte zur Keratokonusdiagnostik etabliert.

Der Pneumotonometer Corvis ST, der inzwischen mit seiner integrierten Keratokonus-Screening-Software eine große Rolle in der Keratokonusdiagnostik spielt, ähnelt in seiner Funktionsweise und Datenauswertung dem ORA. Die Überlegungen und Ergebnisse dieser Arbeit sollten auf zukünftige Arbeiten mit dem Corvis ST angewendet werden, um zu überprüfen, ob durch Analyse der Messgrößen, aus denen sich der CBI zusammensetzt, eine Stadieneinteilung des Keratokonus ermöglicht werden kann.

Eine weitere Möglichkeit der Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut stellt die optische Kohärenzelastographie dar, ein invasives Verfahren, welches die Ultraschall Elastographie mit der optischen Kohärenztomographie kombiniert. Die Anwendung und Diagnosemöglichkeit bei Keratokonus ist momentan Gegenstand aktueller Forschung.

In der Keratokonusdiagnostik ist es wichtig frühzeitig die Erkrankung zu erkennen um entsprechende Therapien einleiten zu können und an solchen Augen keine refraktiven Eingriffe durchzuführen. Für zukünftige Studien ist daher von Interesse, die verschiedenen Geräte, die die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut vermessen, auf die Früherkennungsmöglichkeiten des Keratokonus zu prüfen.

8 Abkürzungsverzeichnis

LASIK	Laser in situ Keratomileusis
ORA	Ocular Response Analyzer
HKC	Homburger-Keratokonius-Zentrum
CH	Corneal Hysteresis
CRF	Corneal Resistance Factor
KMI	Keratoconus Match Index
KMP	Keratoconus Match Probability
KPD	Keratometric Power Deviation
ISV	Index of Surface Variance
KI	Keratoconus Index
CKI	Center Keratoconus Index
TKC	Topographic Keratoconus Classification
NIBUT	non invasive Break Up Time
dpt	Dioptrie
µm	Mikrometer
ROC	Receiver Operating Curve
AUC	Area under the Curve
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
KSS	Keratoconus Severity Score
OCT	optische Kohärenztomographie
CBI	Corvis biomechanischer Index

9 Literaturverzeichnis

- [1] Ayala M., Chen E. (2012) Measuring corneal hysteresis. Threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250:1803–1806.
- [2] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (2008) Operationen zur Beseitigung von Fehlsichtigkeiten.
- [3] Bron A.J., Paiva C.S. de, Chauhan S.K., Bonini S., et al. (2017) TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 15:438–510.
- [4] Bühren J. (2014) Hornhauttopografie und Keratokonusdiagnostik mittels Scheimpflug-Fotografie. *Ophthalmologie* 111:920–926.
- [5] Bühren J., Bischoff G., Kohlen T. (2011) Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilk* 228:923-40.
- [6] Carracedo G., Recchioni A., Alejandre-Alba N., Martin-Gil A., et al. (2015) Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients. A Pilot Study. *Curr Eye Res* 40:1088–1094.
- [7] Chan T.Cy, Wang Y.Meng, Yu M., Jhanji V. (2018) Comparison of corneal dynamic parameters and tomographic measurements using Scheimpflug imaging in keratoconus. *Br J Ophthalmol* 102:42–47.
- [8] Cohen J. (1992) Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science* 1:98–101.
- [9] Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K., Caffery B., et al. (2017) TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 15:276–283.
- [10] Cursiefen C., Jacobi C., Dietrich T., Kruse F.E. (2006) Aktuelle Therapie des trockenen Auges. *Ophthalmologie* 103:18–24.
- [11] El-Husseiny M., Tsintarakis T., Eppig T., Langenbucher A., et al. (2013) Intrakorneale Ringsegmente beim Keratokonus. *Ophthalmologie* 110:823-6, 828-9.
- [12] Firat P.G., Doganay S. (2011) Corneal hysteresis in patients with dry eye. *Eye (Lond)* 25:1570–1574.
- [13] Fraenkel D., Hamon L., Daas L., Flockerzi E., et al. (2021) Tomographically normal partner eye in very asymmetrical corneal ectasia. Biomechanical analysis. *J Cataract Refract Surg* 47:366–372.
- [14] Gatziofufas Z., Seitz B. (2013) Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus. *Ophthalmologie* 110:810, 812-7.

- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5138/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonius_ZD.pdf. Zuletzt geprüft am 23.02.2022.
- [16] Georgiou T., Funnell C.L., Cassels-Brown A., O'Connor R. (2004) Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)* 18:379–383.
- [17] Glass D.H., Roberts C.J., Litsky A.S., Weber P.A. (2008) A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3919–3926.
- [18] Goebels S., Eppig T., Wagenpfeil S., Cayless A., et al. (2015) Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements. *Am J Ophthalmol* 159:733–738.
- [19] Goebels S., Eppig T., Wagenpfeil S., Cayless A., et al. (2017) Complementary Keratoconus Indices Based on Topographical Interpretation of Biomechanical Waveform Parameters. A Supplement to Established Keratoconus Indices. *Comput Math Methods Med* 2017:5293573.
- [20] Gomes J.Alvaro P., Azar D.T., Baudouin C., Efron N., et al. (2017) TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 15:511–538.
- [21] Grehn F. (2019) *Augenheilkunde*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [22] Grünauer-Kloevekorn C., Duncker G.I. (2006) Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilk* 223:493–502.
- [23] Händel A., Siebelmann S., Matthaei M., Moalem Y., et al. (2019) Therapie des Keratokonus. *Kompass Ophthalmol* 5:8–13.
- [24] Hashemi H., Beiranvand A., Yekta A., Maleki A., et al. (2016) Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol* 28:21–26.
- [25] HYLO EYE CARE (2020) HYLOCOMOD. <https://hylo.de/produkt/hylo-comod/>. Zuletzt geprüft am 11.09.2020.
- [26] Jhanji V., Sharma N., Vajpayee R.B. (2011) Management of keratoconus. Current scenario. *Br J Ophthalmol* 95:1044–1050.
- [27] Johnson R.Duncan, Nguyen M.T., Lee N., Hamilton D.Rex (2011) Corneal biomechanical properties in normal, forme fruste keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors. *Cornea* 30:516–523.

- [28] Jones L., Downie L.E., Korb D., Benitez-Del-Castillo J.M., et al. (2017) TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 15:575–628.
- [29] Klühspies U., Grunder A., Goebels S., Schirra F., et al. (2013) Keratokonuslinse. Das kleine Korrektionswunder. *Ophthalmologie* 110:830-6, 838.
- [30] Klyce S.D. (2009) Chasing the suspect. Keratoconus. *Br J Ophthalmol* 93:845–847.
- [31] Knorz M.C. (2013) Derzeitiger Stand der refraktiven Chirurgie an Hornhaut und Linse. *Ophthalmologie* 110:683-93; quiz 694-5.
- [32] Kohnen T., Steinwender G. (2017) Laser-in-situ-Keratomileusis mit Mikrokeratom oder Femtosekundenlaser. *Ophthalmologie* 114:661–665.
- [33] Krumeich J.H., Daniel J. (1997) Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamelläre Keratoplastik zur Stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I-III. *Klin Monbl Augenheilk* 211:94–100.
- [34] Labiris G., Gatziofas Z., Sideroudi H., Giarmoukakis A., et al. (2013) Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmol* 91:e258-62.
- [35] Labiris G., Giarmoukakis A., Gatziofas Z., Sideroudi H., et al. (2014) Diagnostic capacity of the keratoconus match index and keratoconus match probability in subclinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 40:999–1005.
- [36] Langenbucher A., Häfner L., Eppig T., Seitz B., et al. (2021) Keratokonusdetektion und Ableitung des Ausprägungsgrades aus den Parametern des Corvis®ST. Eine Studie, basierend auf Algorithmen des Maschinlernens. *Ophthalmologie* 118:697–706.
- [37] Li X., Rabinowitz Y.S., Rasheed K., Yang H. (2004) Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 111:440–446.
- [38] Long Q., Wang J., Yang X., Jin Y., et al. (2015) Assessment of Corneal Biomechanical Properties by CorVis ST in Patients with Dry Eye and in Healthy Subjects. *J Ophthalmol* 2015:380624.
- [39] Luz A., Fontes B.Machado, Lopes B., Ramos I., et al. (2013) ORA waveform-derived biomechanical parameters to distinguish normal from keratoconic eyes. *Arq Bras Oftalmol* 76:111–117.
- [40] Magelkerke N.J. D. (1991) A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78:691–692.
- [41] Maier P., Reinhard T. (2017) Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. *Ophthalmologie* 114:571–586.

- [42] Mandalos A., Anastasopoulos E., Makris L., Dervenis N., et al. (2013) Inter-examiner reproducibility of Ocular Response Analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma* 22:152–155.
- [43] Matthaei M., Sandhaeger H., Hermel M., Adler W., et al. (2017) Changing Indications in Penetrating Keratoplasty. A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation* 101:1387–1399.
- [44] McAlinden C., Khadka J., Pesudovs K. (2011) A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7731–7737.
- [45] McMahon T.T., Szczotka-Flynn L., Barr J.T., Anderson R.J., et al. (2006) A new method for grading the severity of keratoconus. The Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea* 25:794–800.
- [46] Meltendorf C., Ohrloff C. (2008) Bestimmung des kornealen Deformationsverhaltens (Hysterese). In: Straub W, Kroll P, Grunz C, Artes PH (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 198f.
- [47] Messmer E.M. (2015) The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Arzteblatt international* 112:71-81; quiz 82.
- [48] Müßig L., Zemova E., Pattmoller J., Seitz B., et al. (2014) A comparison of device-based diagnostic methods for keratoconus. *Klin Monbl Augenheilk* 231:1215–1223.
- [49] Nielsen K., Hjortdal J., Pihlmann M., Corydon T.J. (2013) Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 91:106–113.
- [50] Oculus Optikgeräte GmbH (2008) *Benutzerhandbuch Pentacam*.
- [51] Pedersen I.Bach, Bak-Nielsen S., Vestergaard A.Højslet, Ivarsen A., et al. (2014) Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252:1329–1335.
- [52] Rabinowitz Y.S. (1998) Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297–319.
- [53] Reichert Inc. (2010) *Ocular Response Analyzer Software Version 3.0 User's Guide*.
- [54] Reichert Inc. (2010) *Understand the Cornea Understand the Pressure Corneal Biomechanics and Accurate IOP in one Simple Instrument*.
- [55] Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. (2010) Keratoconus. A review. *Cont Lens Ant Eye* 33:157-66; quiz 205.

- [56] Saad A., Gatinel D. (2010) Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:5546–5555.
- [57] Saad A., Lteif Y., Azan E., Gatinel D. (2010) Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2912–2916.
- [58] Sachsenweger M. (2003) 7 Kornea (Hornhaut). 7.1 Grundlagen. In: Sachsenweger M (ed) *Augenheilkunde*, 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 100ff.
- [59] Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Colin J., et al. (2010) Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2403–2410.
- [60] Seitz B. (2016) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus und Oskar Fehr Lecture. *Klin Monbl Augenheilk* 233:692–694.
- [61] Seitz B., Cursiefen C., El-Husseiny M., Viestenz A., et al. (2013) DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologie* 110:839–848.
- [62] Seitz B., Langenbacher A., Naumann G.O. H. (2005) Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128-36, 1138-9.
- [63] Sekundo W., Wegener A.R. (2008) Spezielle Untersuchungen der Hornhaut. In: Straub W, Kroll P, Grunz C, Artes PH (eds) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 316-319;332f.
- [64] Shah S., Laiquzzaman M., Bhojwani R., Mantry S., et al. (2007) Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3026–3031.
- [65] Shneur E., Millodot M., Blumberg S., Ortenberg I., et al. (2013) Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom* 96:219–224.
- [66] Spörl E., Terai N., Haustein M., Böhm A.G., et al. (2009) Biomechanische Zustand der Hornhaut als neuer Indikator für pathologische und strukturelle Veränderungen. *Ophthalmologie* 106:512–520.
- [67] Stapleton F.J., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., et al. (2017) TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 15:334–365.
- [68] Sullivan D.A., Rocha E.M., Aragona P., Clayton J.A., et al. (2017) TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf* 15:284–333.

- [69] Terai N., Raiskup F., Haustein M., Pillunat L.E., et al. (2012) Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res* 37:553–562.
- [70] Thota S., Miller W.L., Bergmanson J.P. G. (2006) Acute corneal hydrops. A case report including confocal and histopathological considerations. *Cont Lens Ant Eye* 29:69–73.
- [71] Touboul D., Bénard A., Mahmoud A.M., Gallois A., et al. (2011) Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer. Curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 37:2144–2150.
- [72] Universitätsklinik für Augenheilkunde des Saarlandes (2020) Homburger Keratokonuscenter. Therapie des Keratokonus. <https://augenklinik-saarland.de/forschung/homburger-keratokonuscenter>. Zuletzt geprüft am 14.09.2021.
- [73] Universitätsklinik für Augenheilkunde des Saarlandes (2021) Homburger Keratokonuscenter. Keratokonus. <https://augenklinik-saarland.de/forschung/homburger-keratokonuscenter#pid=5>. Zuletzt geprüft am 14.09.2021.
- [74] Versura P., Campos E.C. (2005) Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gyn Endocrinol* 20:289–298.
- [75] Wang J., Hasenpus A., Schirra F., Bohle R.M., et al. (2013) Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010--histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:797–802.
- [76] Wang Y., Rabinowitz Y.S., Rotter J.I., Yang H. (2000) Genetic epidemiological study of keratoconus. Evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 93:403–409.
- [77] Wasielica-Poslednik J., Berisha F., Aliyeva S., Pfeiffer N., et al. (2010) Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1617–1622.
- [78] Weed K.H., MacEwen C.J., Giles T., Low J., et al. (2008) The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 22:534–541.
- [79] WMA - The World Medical Association WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
- [80] Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R., Djalilian A., et al. (2017) TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 15:539–574.
- [81] Youden W.J. (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3:32–35.
- [82] Zarei-Ghanavati S., Ramirez-Miranda A., Yu F., Hamilton D.Rex (2012) Corneal deformation signal waveform analysis in keratoconic versus post-femtosecond laser in

situ keratomileusis eyes after statistical correction for potentially confounding factors. J Cataract Refract Surg 38:607–614.

- [83] Zhang L., Danesh J., Tannan A., Phan V., et al. (2015) Second-generation corneal deformation signal waveform analysis in normal, forme fruste keratoconic, and manifest keratoconic corneas after statistical correction for potentially confounding factors. J Cataract Refract Surg 41:2196–2204.

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. hum. biol. Achim Langenbacher, Direktor des Instituts für Experimentelle Ophthalmologie, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Ausarbeitung des Konzeptes der Arbeit.

Meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Ing. Timo Eppig, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, die Korrektur meiner Entwürfe, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und der Formgebung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz, Universitätsprofessor und Direktor der Klinik für Augenheilkunde, danke ich für die Bereitstellung der Untersuchungsgeräte und die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. oec. publ. Stefan Wagenpfeil danke ich für die Erarbeitung und Hilfe bei der statistischen Herangehensweise an das Thema der Arbeit.

Dem gesamten Team der Augenklinik des Saarlandes, insbesondere Frau Birgit Lang möchte ich für die Hilfsbereitschaft, die Unterstützung bei meiner Arbeit und die Teilnahme an meiner klinischen Studie danken.

Ich bedanke mich bei der Firma Ursapharm für die Bereitstellung der befeuchtenden Augentropfen der Marke HyloComod für die Umsetzung der klinischen Studie.

Ich danke all meinen Kommilitonen, die an den Untersuchungen teilgenommen haben und mir so ein großes Stück bei der Realisierung der klinischen Studie geholfen haben.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung im Studium, das Verständnis und die Motivation während des Verfassens dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Johanna Rübe für die große Unterstützung, Motivation und Korrektur der Arbeit.

11 Lebenslauf

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