

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

# **Die Biomechanik der Hornhaut vor und nach Crosslinking bei Patienten mit Keratokonus**

- Retrospektive Studie im Zeitraum von 2017 bis 2021 -

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Simon Feld

geb. am: 17.08.1994 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 04.03.2024

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Seitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

*Meinen Eltern*

*Angelika und Georg Feld*

Große Teile der vorliegenden Dissertation wurden in dem medizinischen Journal „Die Ophthalmologie“ am 12.04.2023 vorerst online veröffentlicht.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Glossar</b> .....	<b>i</b>
<b>2.1 Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>2.2 Summary</b> .....	<b>v</b>
<b>3 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
3.1 Das Sinnesorgan Auge .....	1
3.2 Die Anatomie des Auges .....	1
3.2.1 Die Anatomie der Hornhaut .....	2
3.2.1.1 Epithel .....	3
3.2.1.2 Bowman-Lamelle .....	4
3.2.1.3 Stroma .....	4
3.2.1.4 Descemet-Membran .....	4
3.2.1.5 Endothel.....	4
3.3 Die Biomechanik der Hornhaut.....	5
3.4 Keratokonus.....	6
3.4.1 Definition.....	6
3.4.2 Epidemiologie .....	7
3.4.3 Pathogenese .....	8
3.5 Diagnostik .....	9
3.5.1 Biomikroskopische Anzeichen.....	9
3.5.2 Apparative Diagnostik.....	10
3.6 Therapie - korneales Crosslinking.....	11
3.6.1 Indikation.....	11
3.6.2 Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	11
3.6.3 Operationstechnik.....	12
3.6.4 Operationsprotokoll.....	15
3.6.5 Nebenwirkungen .....	16
3.6.6 Zusammenfassung Ablauf korneales Crosslinking .....	17
3.7 Ziel der Arbeit .....	18
<b>4 Patienten und Methoden</b> .....	<b>19</b>
4.1 Studienaufbau .....	19
4.2 Statistische Auswertung .....	19
4.3 Apparative Diagnostik: Pentacam® .....	20
4.3.1 Pentacam® Basissoftware .....	21
4.4 Apparative Diagnostik: Corvis® ST .....	22
4.4.1 Corvis® ST: Prinzip der Messung .....	24
4.4.2 Corvis® ST: Ablauf der Messung.....	25
4.5 Zielgrößen .....	27

4.5.1 Übersicht .....	27
4.5.2 Zielgrößen der Pentacam® .....	27
4.5.2.1 Maximale Hornhautbrechkraft ( $K_{\max}$ ) .....	27
4.5.2.2 Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D) .....	27
4.5.3 Zielgrößen des Corvis® ST .....	28
4.5.3.1 Stiffness Parameter A1 (SP A1) .....	29
4.5.3.2 IntegratedRadius (IR) .....	29
4.5.3.3 Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile (ARTh) .....	29
4.5.3.4 Deformation Amplitude Ratio 2 mm (DA Ratio 2 mm) .....	30
4.5.3.5 A1 velocity .....	30
4.5.4 Visus logMAR cc .....	30
4.5.5 ABCD-Klassifikation .....	31
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
5.1 Entwicklung der Zielgrößen .....	34
5.1.1 Parameter der Pentacam® .....	34
5.1.1.1 Maximale Hornhautbrechkraft ( $K_{\max}$ ) .....	34
5.1.1.2 Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D) .....	35
5.1.2 Parameter des Corvis® ST .....	36
5.1.2.1 Stiffness Parameter A1 (SP A1) .....	36
5.1.2.2 IntegratedRadius (IR) .....	37
5.1.2.3 Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile (ARTh) .....	38
5.1.2.4. Deformation Amplitude Ratio 2 mm (DA Ratio 2 mm) .....	39
5.1.2.5 A1 velocity .....	40
5.1.3 Visus logMAR cc .....	41
5.1.4 ABCD-Klassifikation .....	42
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>45</b>
6.1 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand .....	45
6.2 Limitationen der vorgestellten Studie .....	49
6.3 Fazit .....	50
<b>7.1 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>7.2 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>7.3 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8 Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>62</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>63</b>

## 1 Glossar

a-CXL	-	Akzeleriertes korneales Crosslinking / accelerated corneal cross-linking
ARTh	-	Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile
AT	-	Augentropfen
BAD D	-	Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia (Total Deviation) Display
BAnz	-	Bundesanzeiger
c-CXL	-	Standardisiertes / konventionelles korneales Crosslinking
c.c. Visus	-	Visus cum correctione, mit Brille / Kontaktlinse korrigierter Visus
CCT	-	Central Corneal Thickness
CI	-	Konfidenzintervall
CST	-	Corvis® ST (Scheimpflug Technologie) bzw. Corneal Visualization Scheimpflug Technologie
CXL	-	Korneales Crosslinking (corneal cross-linking)
DA Ratio 2 mm	-	Deformation Amplitude Ratio 2 mm
DALK	-	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty / tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik
DCR	-	Dynamic Corneal Response
dpt	-	Dioptrie / Dioptrien / diopters
et al.	-	Und weitere (Aufzählung Autoren)
G-BA	-	Gemeinsamer Bundesausschuss
HPMC	-	Hydroxypropylmethylcellulose
ICRS	-	Intracorneale Ringsegmente
IL	-	Interleukin
IOP	-	Intraocular pressure / Intraokulärer Druck (IOD)
J	-	Joule

KK	-	Keratokonius
$K_{\max}$	-	Maximale keratometrische Brechkraft der Hornhautvorderfläche
logMAR	-	Logarithmus des "minimum angle of resolution"
mm	-	Millimeter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
mW	-	Milliwatt
MW	-	Mittelwert
nm	-	Nanometer
PKP	-	Perforierende Keratoplastik
SD	-	Standardabweichung
SP A1	-	Stiffness Parameter A1
TNF- $\alpha$	-	Tumornekrosefaktor alpha
UKS	-	Universitätsklinikum des Saarlandes
UV	-	Ultraviolett
$\mu\text{m}$	-	Mikrometer

## 2.1 Zusammenfassung

**Fragestellung.** Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen des kornealen Crosslinking (CXL) auf die Biomechanik der Hornhaut und die Sehschärfe bei Patienten mit der ektatischen Hornhauterkrankung Keratokonus zu untersuchen und den Effekt des therapeutischen Verfahrens zu analysieren.

**Patienten und Methoden.** Insgesamt 56 Augen von 56 Patienten, die zwischen 2017 und 2021 mit CXL behandelt wurden, waren Bestandteil der Studie. Die Untersuchungsergebnisse vor und nach der mikrochirurgischen operativen Therapie wurden retrospektiv ausgewertet. Dabei wurde die letzte präoperative Untersuchung mit den postoperativen Messergebnissen nach 6 bzw. 12 Monaten verglichen. Es wurden unterschiedliche Parameter aus der Pentacam<sup>®</sup> und Corvis<sup>®</sup> ST (CST, jeweils Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), der Visus (logMAR) und die ABCD-Klassifikation von Belin und Duncan untersucht. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum und kategoriale Variablen als Prozentsätze beschrieben. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Für die Auswertung von Längsschnittdaten wurde ein lineares Modell für wiederholte Messungen und für Mehrfachvergleiche eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Bei einem p-Wert < 0,05 wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

**Ergebnisse.** Die maximale keratometrische Brechkraft der Hornhaut  $K_{\max}$  verringerte sich von  $57,1 \pm 6,1$  Dioptrien (dpt) geringfügig ohne statistische Signifikanz auf  $56,6 \pm 6,3$  dpt nach 6 Monaten ( $p=0,076$ ) und  $56,8 \pm 6,6$  dpt nach einem Jahr ( $p=0,443$ ). Der Pentacam<sup>®</sup> Parameter Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D) erhöhte sich vom präoperativen Wert  $8,4 \pm 3,7$  nach 6 Monaten statistisch signifikant auf den postoperativen Wert  $9,1 \pm 3,6$  ( $p<0,001$ ) und auf  $8,9 \pm 3,5$  nach 12 Monaten ( $p=0,051$ ). Der CST Parameter Stiffness Parameter A1 (SP A1) erhöhte sich geringfügig vom präoperativen Wert  $69,9 \pm 17,2$  auf  $70,4 \pm 17,2$  nach 6 Monaten ( $p=1,0$ ) und  $71 \pm 18,2$  nach einem Jahr ( $p=1,0$ ). Der CST Parameter Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile (ARTh) verringerte sich statistisch signifikant von  $229,9 \pm 109,6$  auf  $204,8 \pm 84,9$  nach 6 Monaten ( $p=0,017$ ) und  $205,3 \pm 93,7$  nach 12 Monaten ( $p=0,022$ ). Der mittlere bestkorrigierte cc-Visus (logMAR) zeigte eine Verbesserung von  $0,39 \pm 0,3$  auf  $0,34 \pm 0,3$  nach 6 Monaten ( $p=0,286$ ) und auf  $0,31 \pm 0,3$  nach 12 Monaten ( $p=0,077$ ). Präoperativ wurden hinsichtlich der ABCD-Klassifikation die Parameter mit durchschnittlich A2B3C1D2 bestimmt. Sie zeigten nach 6 und 12 Monaten den gleichen Wert von A2B3C1D2 und damit eine Stabilisierung auf präoperativem Niveau.

**Schlussfolgerungen.** In der vorliegenden Studie konnten bei mit CXL behandelten Keratokonuspatienten nach einem Kontrollzeitraum von 6 und 12 Monaten geringe Veränderungen bei einigen die Biomechanik der Hornhaut betreffenden Parametern festgestellt werden. Die Untersuchungsergebnisse anderer Parameter, deren Messwerte postoperativ annähernd stagnierten bzw. die sich nach einem Jahr dem präoperativen Status annäherten, deuten auf eine Stabilisierung hin. Es konnte gezeigt werden, dass CXL bei progredientem Keratokonus als sichere und komplikationsarme Therapiemöglichkeit das Potential hat, die Biomechanik der Hornhaut und die Visusentwicklung positiv zu beeinflussen und die Krankheitsprogression aufzuhalten.

## 2.2 Summary

**Objective.** The aim of this study was to analyze the effect of corneal cross-linking (CXL) on corneal biomechanics and visual acuity in patients with keratoconus.

**Patients and methods.** A total of 56 eyes from 56 patients treated with CXL between 2017 and 2021 were included in this study. The examination results before and after the operative therapy were evaluated retrospectively. The last preoperative examination was compared with the postoperative follow-up values after 6 and 12 months. Different parameters from the Pentacam<sup>®</sup> and Corvis<sup>®</sup> ST (CST, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), visual acuity (logMAR) and the ABCD classification by Belin and Duncan were examined. Longitudinal data were evaluated using a linear model for repeated measures and a Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. A p-value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

**Results.** The maximum corneal refractive power  $K_{max}$  decreased slightly without statistical significance from  $57.1 \pm 6.1$  dpt to  $56.6 \pm 6.3$  dpt after 6 months ( $p=0.076$ ) and  $56.8 \pm 6.6$  dpt after 12 months ( $p=0.443$ ). The Pentacam<sup>®</sup> parameter BAD D showed a statistically significant increase from the preoperative value of  $8.4 \pm 3.7$  to the postoperative value of  $9.1 \pm 3.6$  after 6 months ( $p<0.001$ ) and to  $8.9 \pm 3.5$  after 12 months ( $p=0.051$ ). The CST parameter SP A1 increased slightly from the preoperative value  $69.9 \pm 17.2$  to  $70.4 \pm 17.2$  after 6 months ( $p=1.0$ ) and  $71 \pm 18.2$  after one year ( $p=1.0$ ). The CST parameter ARTh decreased statistically significantly from  $229.9 \pm 109.6$  to  $204.8 \pm 84.9$  at 6 months ( $p=0.017$ ) and  $205.3 \pm 93.7$  at 12 months ( $p=0.022$ ). Mean best-corrected visual acuity (logMAR) showed an improvement from  $0.39 \pm 0.3$  to  $0.34 \pm 0.3$  at 6 months ( $p=0.286$ ) and to  $0.31 \pm 0.3$  at 12 months ( $p=0.077$ ). Regarding the ABCD classification, the parameters were determined preoperatively with an average of A2B3C1D2. They showed the same value of A2B3C1D2 after 6 and 12 months, thus indicated keratoconus stabilization.

**Conclusions.** In this study, small changes in some parameters related to corneal biomechanics were observed in CXL-treated keratoconus patients after a follow-up period of 6 and 12 months. The parameters, that almost persisted postoperatively or that approached the preoperative status after one year, indicated a stabilization. It could be shown that CXL in progressive keratoconus is a safe and low-complication therapy option and has the potential to positively influence the biomechanics of the cornea and visual acuity and to stop the progression of the disease.

## **3 Einleitung**

### **3.1 Das Sinnesorgan Auge**

Als Sinnesorgan dient das Auge der Aufnahme visueller Reize in Form von Licht. Die Lichtstrahlen treffen nachdem sie das optische System, bestehend aus unterschiedlichen lichtbrechenden Medien wie Tränenflüssigkeit, Hornhaut, Kammerwasser der vorderen Augenkammer, Pupille, Linse und Glaskörper, durchdrungen haben auf die Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) der Netzhaut. Dort werden sie zur Reizverarbeitung in elektrische Nervensignale umgewandelt und über den Sehnerv und die Sehbahn weiter in Richtung visueller Cortexareale gesendet. Die für den Großteil der Refraktion verantwortliche Hornhaut stellt den vorderen, transparenten Teil des Auges dar. Bei der degenerativen Erkrankung Keratokonus kommt es im Krankheitsverlauf zu einer pathologischen Veränderung der Hornhaut und damit auch des Sehens.

### **3.2 Die Anatomie des Auges**

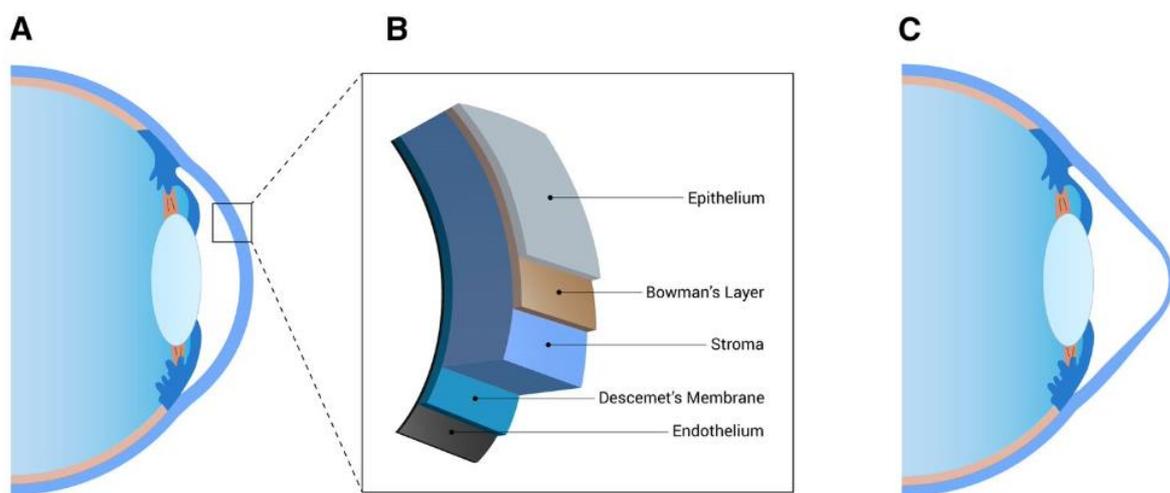
Das menschliche Auge ist umgeben von einer schleimhautähnlichen, transparenten Gewebeschicht (Conjunktiva, Bindehaut), die den Bulbus oculi (Augapfel) mit den Palpebrae (Augenlidern) verbindet. Das Sinnesorgan besteht aus insgesamt 3 Wandschichten. Die äußere, stabile Tunica fibrosa bulbi besteht aus durchsichtiger Cornea (Hornhaut) und weißer Sklera (Lederhaut), die im Limbus corneae ineinander übergehen. Die mittlere Tunica vasculosa bulbi besteht aus Iris (Uvea, Regenbogenhaut), Choroidea (vaskularisierte Aderhaut) und Ziliarkörper. Die Iris umschließt die Pupille und reguliert durch ihre eingelagerte Muskulatur die Weite dieser optischen Blende und damit die Menge des einfallenden Lichts. Die innere Tunica interna bulbi enthält die Retina (Netzhaut) und besteht aus der Pars caeca retinae (Pigmentepithel) und der Pars optica retinae (Pigmentepithel und Neurone). Als Einsenkung der Netzhaut stellt die Fovea centralis (Sehgrube) im Zentrum des Gelben Flecks (Macula lutea) mit der höchsten Dichte an Zapfen (Lichtsinneszellen, 1. Neuron) den Ort des schärfsten Sehens dar. Nach den Bipolarzellen (2. Neuron) bilden die Axone der retinalen Ganglienzellen (3. Neuron) den Nervus opticus (II.), der den Bulbus an der Papilla nervi optici und die Augenhöhle durch den Canalis opticus verlässt. Aufgrund der Abwesenheit von Photorezeptoren entsteht durch den Sehnervaustritt ein physiologischer Gesichtsfelddefekt (Skotom, „blinder Fleck“). Die afferenten Fasern ziehen als Nervenbahn bzw. Sehbahn zur mittleren Schädelgrube, in der es über der Hypophyse im Chiasma opticum zu einer Kreuzung der nasalen Anteile des Nervs

zur Gegenseite kommt. Dort ziehen sie mit den ungekreuzten, temporalen Nervenfasern als Tractus opticus über das Corpus geniculatum laterale im Thalamus (4. Neuron) weiter in Richtung visueller Cortex im Großhirn (primäre Sehrinde, Area striata), wo es zur Reizverarbeitung und dadurch letztlich zur Wahrnehmung der visuellen Signale kommt. Eine weitere, klinisch häufigere Einteilungsmöglichkeit bilden die Augenkammern; die vordere Kammer zwischen Cornea und Iris, die hintere Augenkammer zwischen Iris und Linse und das Corpus vitreum (Glaskörper) zwischen Linse und hinterer Augewand. Der in der knöchernen Orbita liegende Bulbus oculi ist umgeben von insgesamt 6 Augenmuskeln, orbitalem Fettgewebe, dem Tränenapparat, Arterien, Venen und Nerven.

### **3.2.1 Die Anatomie der Hornhaut**

Die Hornhaut stellt das optische Fenster des Auges dar und ist bestimmend für die Wahrnehmung visueller Informationen [89]. Als lichtbrechendes Medium mit einer glatten Oberfläche, einer regelmäßigen Wölbung und einem Anteil von etwa zwei Dritteln der Brechkraft des Auges ist die Hornhaut von zentraler Bedeutung für die scharfe Abbildung auf der Netzhaut. Die Bestandteile des Auges tragen einen unterschiedlichen Beitrag zur Gesamtbrechkraft bei bzw. sie haben unterschiedliche Brechungsindizes (in der Luft entspricht die Brechkraft  $D$  einer Linse [dpt] dem Kehrwert ihrer Brennweite  $f$  [m];  $D=1/f$  [1/m]). Die Hornhaut stellt mit einer Gesamtbrechkraft von etwa 43 dpt (ca. 49 dpt Hornhautvorderfläche und ca. -6 dpt -rückfläche) den stärksten Anteil an der Gesamtbrechkraft des optischen Systems Auge dar [89]. Der Tränenfilm wird von den Becherzellen der Bindehaut produziert und besteht aus einer äußeren Lipidschicht, einer mittleren wässrigen Schicht und einer inneren Muzinschicht. Er ist neben seiner Lichtbrechungs-, Ernährungs- und Schutzfunktion auch mitverantwortlich für die Flüssigkeitshomöostase der Hornhaut. Aufgrund ihrer mikroanatomischen und physiologischen Eigenschaften bzw. aufgrund ihrer zellulären Komponenten (Kollagenfibrillen und Proteoglykane), Avaskularität und einem streng definierten Wassergehalt des Stromas von 70% ist die Hornhaut normalerweise durchsichtig [80]. Als Bestandteil der äußeren Wandschicht deckt sie die Vorderseite des Auges ab. Sie ist zellarm, gut innerviert, enthält aber keine Gefäße. Mit Blutbestandteilen ernährt wird die Hornhaut über die Diffusion aus dem Randschlingennetz und dem Stoffaustausch aus der Tränenflüssigkeit und dem Kammerwasser [89]. Die Gefäßfreiheit der Hornhaut bringt den großen, immunologischen Vorteil mit sich, dass bei Routine-Hornhauttransplantationen das Spendergewebe ohne vorherige Gewebetypisierung verwendet werden kann und nicht mit einer

hohen Inzidenz von Abstoßungsreaktion zu rechnen ist [89]. Im Durchschnitt beträgt der reguläre, horizontale Durchmesser der Hornhaut 11,5 bis 12,0 mm (10-13 mm) und ist etwa 1,0 mm größer als der vertikale Durchmesser [81]. Im Zentrum ist sie etwa 500 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ) bzw. 0,5 mm dick während sie zur Peripherie an Dicke zunimmt [80]. Das intakte menschliche Hornhautgewebe hat einen mehrschichtigen Aufbau bzw. besteht histologisch aus insgesamt 5 Schichten: vorderes Hornhautepithel, Bowman-Lamelle (vordere Grenzschicht), Stroma, Descemet-Membran (Basalmembran, hintere Grenzschicht) und dem Endothel. *Abbildung 1* zeigt den schematischen Aufbau der mehrschichtigen Hornhaut.



**Abbildung 1:** Mehrschichtige Hornhaut, schematische Darstellung. A: gesundes menschliches Auge mit normaler Hornhautdicke, B: 5 Schichten der Hornhaut: Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran und Endothel, C: KK-Auge mit ausgedünnter Hornhaut und kegelförmiger Vorwölbung. (Entnommen aus Karolak JA, Gajecka M (2017) Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics* 292:251-269; [21]).

### 3.2.1.1 Epithel

Das Hornhautepithel stellt die erste primäre infektiöse und strukturelle Barriere des Auges zur Umwelt dar [80]. Das von einem Tränenfilm bedeckte Gewebe besteht aus einem mehrschichtigen (4-6 Zellschichten), nicht verhornenden Plattenepithel mit einer Dicke von 40 bis 60  $\mu\text{m}$  [80]. Das intakte Epithel kann sich selbst erneuern (von basal nach apikal) und geht am Limbus in das Epithel der Bindehaut über.

### **3.2.1.2 Bowman-Lamelle**

Die basalen Zellen des Epithels sind durch eine dünne Basalmembran mit der Bowman-Lamelle verbunden [89]. Unter dem Epithel und vor dem Hornhautstroma liegt die etwa 8-14 µm dicke, aus überwiegend ungeordneten Kollagenfibrillen und Proteoglykanen bestehende, glatte Bowman-Lamelle [80, 89]. Sie trägt dazu bei, dass die Hornhaut ihre Form behält und ist essenziell für die Erhaltung der Epithelstruktur [80]. Da sie keine Regenerationsfähigkeit besitzt, kommt es bei Verletzungen zur Narbenbildung.

### **3.2.1.3 Stroma**

Das kollagene Hornhautstroma (Substantia propria) ist etwa 500 µm dick. Es stellt mit etwa 80 bis 85% der gesamten Hornhautdicke den Großteil des kornealen Strukturgerüsts dar und trägt zur mechanischen Festigkeit bei [80]. Die Hauptbestandteile sind Kollagenfasern und Keratozyten (Fibroblasten), die unter anderem Kollagen sezernieren. Das Netzwerk aus parallel angeordneten Bündeln (Fibrillen), die Lamellen bilden, welche wiederum parallel zur Hornhautoberfläche liegen, und die Organisation der extrazellulären Matrix (Kollagenfibrillen, Proteoglykane und Glykosaminoglykane) ermöglichen die Transparenz und Stabilität der Hornhaut [80]. Die Kollagenfibrillen bestehen aus einem Komplex aus Typ-I- und Typ-V-Kollagen, der von Proteoglykanen (Keratansulfat- oder Chondroitinsulfat/Dermatansulfat) umgeben ist und unter anderem die Hydratation reguliert [80].

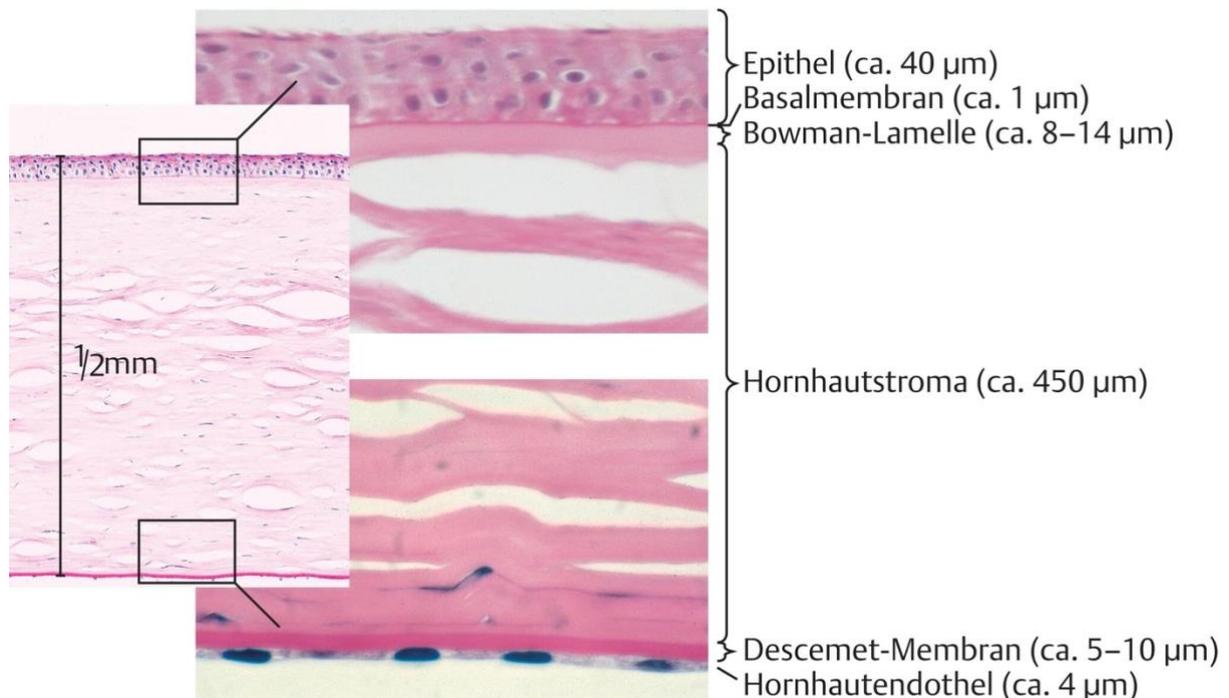
### **3.2.1.4 Descemet-Membran**

Die relativ derbe Descemet-Membran liegt unter dem Hornhautstroma und kann bis zu 10 µm dick werden [80]. Sie bildet eine stabile Basalmembran und besteht überwiegend aus Typ VIII Kollagen. Sie dient als Schutz vor Infektionen sowie mechanischen und chemischen Verletzungen für das Endothel.

### **3.2.1.5 Endothel**

Das gesunde einschichtige Hornhautendothel ist 5 µm dick und hat bei der Geburt eine Zelldichte von etwa 3500 Zellen pro mm<sup>2</sup>, die im Laufe des Lebens mit zunehmendem Alter, Traumata oder Entzündungen und anderen Krankheiten pro Jahr um circa 0,6% auf etwa 2600

Zellen pro  $\text{mm}^2$  nach 8 Lebensdekaden absinkt [80]. Es ist wahrscheinlich nicht regenerationsfähig. Eine der Hauptaufgaben des Endothels ist neben der Synthese und der Regulierung des Austauschs von Stoffwechselprodukten zwischen Kammerwasser und Stroma, den Hydratationszustand und somit die korneale Transparenz aufrechtzuerhalten. Eingedrungenes Wasser wird unter Energieverbrauch zur Flüssigkeitshomöostase wieder aus der Hornhaut gepumpt. *Abbildung 2* zeigt den histologischen Aufbau der Hornhaut mit ihren einzelnen Schichten.



**Abbildung 2:** Histologischer Aufbau der Hornhaut (Entnommen aus Lang G, Esser J, Gareis O, Lang G, Lang S, Spraul C, Wagner P, Hrsg. *Augenheilkunde. Kapitel 5.1, Abbildung 5.1 Anatomie der Hornhaut. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 2019; [89]*).

### 3.3 Die Biomechanik der Hornhaut

Die biochemische Zusammensetzung und die dreidimensionale Anordnung der Kollagenfibrillen und der extrazellulären Matrix sind maßgeblich für die biomechanischen bzw. biophysikalischen Eigenschaften des Hornhautgewebes verantwortlich. Die korneale Struktur wird aus makromolekularen Proteoglykanen, bestehend aus Keratansulfat oder Chondroitin-/Dermatansulfat, gebildet, an die sich wiederum Molekülketten aus Glykosaminoglykanen anheften. Bei der intakten Hornhaut entsteht durch diese stärker im vorderen Teil des Stromas vorkommende Stabilisierung der Kollagenfasern, -fibrillen und Lamellen ein vernetztes Gerüst, was die biomechanische Stabilität der Hornhaut ermöglicht

[37, 90]. Bei der degenerativen Hornhauterkrankung KK konnte anhand mikroskopischer und immunhistochemischer Untersuchungen ein pathologisch veränderter Gewebezustand in Form einer verringerten Anzahl und veränderten Anordnung von Kollagenlamellen, Abweichungen in der biochemischen Zusammensetzung einzelner molekularer Bestandteile im Hornhautstroma und der extrazellulären Matrix und Veränderungen von Enzymkonzentrationen und -aktivitäten nachgewiesen werden (vergleiche Kapitel 3.4.3) [37, 90]. Dadurch kann es zu einer biomechanischen Gesamtschwäche der Hornhaut kommen, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ektatischen Erkrankung einhergehen kann [90].

## **3.4 Keratokonus**

### **3.4.1 Definition**

Pathologische Veränderungen der Hornhaut, die zu einer Verformung führen, werden unter dem Begriff „ektatische Hornhauterkrankungen“ zusammengefasst. Der Keratokonus (von altgriechisch „keras“ = Horn und lateinisch „conus“ für Kegel, Hornhautkegel) stellt dabei die häufigste Formveränderung der Hornhaut dar (siehe *Abbildung 3*). Es handelt sich um eine in den meisten Fällen bilateral asymmetrisch auftretende Ektasie, bei der vor allem jüngere Patienten zur Risikogruppe für eine schnelle und verstärkte Progredienz zählen [1, 2, 3, 4, 5]. Die degenerative Hornhauterkrankung, die typischerweise bereits in der zweiten Lebensdekade während der Pubertät beginnt, ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende stromale Ausdünnung und kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut als Ausdruck einer geringeren Stabilität, was mit zunehmend irregulärem Astigmatismus und einer allgemeinen starken Visusabnahme assoziiert ist [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Als Folge des progredienten Charakters der Verformung und Verdünnung der Hornhaut können eine Steigerung der parazentralen Brechkraft mit konsekutiver Myopisierung resultieren [1, 3, 5, 10, 11]. *Abbildung 3* verdeutlicht die kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut.



**Abbildung 3:** Seitliche Übersicht Hornhaut, fortgeschrittener KK: kegelartige, irreguläre Vorwölbung der Hornhaut. Eigene Aufnahme aus der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes.

Die zunehmend irreguläre Beschaffenheit der Hornhautvorder- und rückfläche bedingen ein beeinträchtigt, verzerrtes Sehen und ein verschlechtertes Kontrast- und Nachtsehen. Zusätzlich wird die Wahrnehmung von Lichtringen um Leuchtquellen (“Halos”) und eine erhöhte Blendempfindlichkeit beschrieben. Die verschiedenen Symptome betreffen meist beide Augen und nehmen im Falle einer Erkrankung in individuell unterschiedlicher Ausprägung und Geschwindigkeit zu [4, 5, 10]. Erkrankte nehmen zu Beginn oft nur eine unspezifische Visusminderung bzw. Schwankungen in der Sehschärfe wahr [4, 10]. In bis zu 30% der Fälle kommt es in den ersten 7 Jahren zu einer Visusabnahme von 20% oder mehr [58]. Wird der KK nicht behandelt, kann es im Verlauf durch ein Einreißen der Descemet-Membran und einer Quellung der Hornhaut zum plötzlichen Visusverlust mit starken Schmerzen und Photophobie kommen (sog. „akuter Keratokonus“) [89].

### **3.4.2 Epidemiologie**

In frühen Stadien kann der KK unbemerkt bleiben und vor allem in jüngeren Jahren schnell fortschreiten, bis er sich im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt stabilisiert und sistiert [1, 11, 60]. Bei älteren Patienten schreitet die Erkrankung erfahrungsgemäß langsamer voran. Es existieren aufgrund regionaler und ethnischer Faktoren unterschiedliche Angaben zu Inzidenz und Prävalenz. Mit einer Inzidenz zwischen 1,5 und 25 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr (z.B. 13,3/100.000 in den Niederlanden [62]) ist der KK eine relativ häufig auftretende Erkrankung [63]. Die Häufigkeit variiert regional stark. Besonders junge Patienten in der

Altersgruppe zwischen 10 und 30 Jahren haben das höchste Risiko für eine verstärkte Progredienz [7]. Die Prävalenz liegt bei 50 bis 230 pro 100.000 Einwohner mit geographischen Unterschieden [60]. Die geschätzte globale Prävalenz liegt bei 138 pro 100.000 Einwohner [61]. Es wird davon ausgegangen, dass Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Hashemi et al. publizierten im Jahr 2020 die bislang umfassendste Meta-Analyse zur KK-Prävalenz und zu den Risikofaktoren [71]. Sie analysierten 29 Artikel mit insgesamt 7.158.241 Teilnehmern aus 15 Ländern und kamen zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz in Studien, die das Geschlecht miteinbezogen, bei Männern 20,6 pro 1000 (95 % KI: 11,68–28,44 pro 1.000) und 18,33 pro 1.000 (95 % KI: 8,66–28,00 pro 1.000) bei Frauen betrug [71]. Die Prävalenz der pädiatrischen Form des KK, die insgesamt als aggressiver und mit höheren Progressionsraten als die adulte Form beschrieben wird, wurde in einem Review von Anitha et al. aus dem Jahr 2021 mit 0,16% angegeben [72, 73]. Der KK betrifft Anitha et al. zufolge Inder, Pakistaner, Araber und Polynesier 4,4-mal häufiger als Kaukasier [73].

### **3.4.3 Pathogenese**

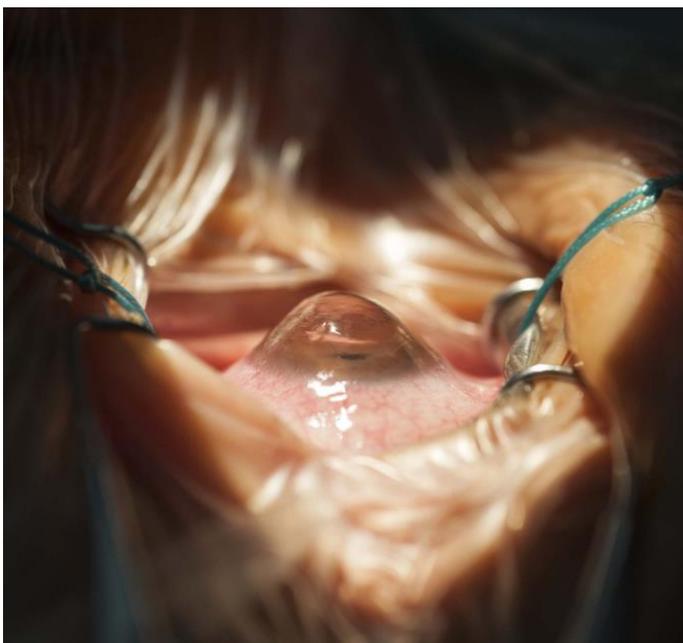
Die häufigste Form der Keratektasien ist der KK. Trotz umfangreicher Forschungen auf diesem Gebiet ist die genaue Ätiologie des KK bislang nicht vollständig geklärt [4, 8, 11, 20]. Als Ursache wird angenommen, dass ein gestörter Kollagenstoffwechsel mit einem erhöhten Spiegel an proteolytischen und lysosomalen Enzymen im Epithel, eine verringerte Konzentration an Proteaseinhibitoren, eine verringerte Anzahl an Kollagenvernetzungen und eine Veränderung der Konzentration an Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen zu einer strukturellen biomechanischen Gesamtschwäche des Hornhautgewebes führen [1, 4, 5, 54]. Das Ungleichgewicht von proteolytischen zu inhibitorischen Enzymen führt zu einer Störung der Homöostase der Hornhaut. Bisher konnte noch kein spezifisches Gen gefunden werden, welches eindeutig für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist. Trotzdem wird davon ausgegangen, dass bestimmte genetische Faktoren bzw. die genetische Prädisposition eine Rolle bei der Pathogenese des KK spielen. Auch hormonelle und immunologische Prozesse sowie mechanische Umwelteinflüsse bzw. Verhaltensweisen (z.B. Irritationen bzw. Mikrotraumata durch häufiges Augenreiben) werden beschrieben, die die Entstehung der multifaktoriellen Erkrankung begünstigen [1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 20, 21]. Es gibt Hinweise, dass das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6 (IL-6) die Progression des KK begünstigt. In einem von Mukhtar et al. 2017 publizierten Review wurde von 3 Studien berichtet, in denen in der Tränenflüssigkeit von Keratokonuspatienten entzündungsfördernde Marker und Zytokine

wie IL-1, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) nachgewiesen wurden [72]. Die Bedeutung von Genetik und Umwelt sind Gegenstand aktueller Forschung [68, 72]. Es existieren Berichte über isoliert auftretende Formen, genau wie die Beobachtung familiärer Häufungen. Als gesichert gilt ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten des KK bei Menschen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom), dem Marfan- (Bindegewebsstörung), Turner- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, familiärer Belastung, atopischer Dermatitis oder einer Keratitis [2, 4, 6, 59].

### 3.5 Diagnostik

#### 3.5.1 Biomikroskopische Anzeichen

Mäßiggradige und ausgeprägte Keratokonusformen können klinisch mit der Spaltlampe anhand verschiedener morphologischer Veränderungen wie der parazentralen Verdünnung des Stromas mit irregulärer Vorwölbung der Hornhaut, eine verstärkte Zeichnung von Nervenfasern, Vogt-Linien (Vogt'sche Striae ; feine senkrechte, parallellaufende Spannungslinien in der Descemet-Membran bei zunehmender Verformung der Hornhaut), dem Fleischer-Ring (Eisenablagerungen im Hornhautepithel um den Konus), subepithelialen Narben, der Bowman-Lamelle oder dem Munson-Zeichen (kegelförmige Vorwölbung des Unterlids beim Blick nach unten) diagnostiziert werden [1, 4, 8, 10, 28]. Sehr stark ausgeprägte KK-Formen lassen sich in einigen Fällen auch makroskopisch erkennen (siehe *Abbildung 4*).



**Abbildung 4:** Fortgeschrittener KK. Eigene Aufnahme aus der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes.

In der Regel ist es aber aufgrund mangelnder makroskopischer Veränderungen diagnostisch sehr schwierig bzw. eine große klinische Herausforderung, frühe Hornhautveränderungen bzw. das Anfangsstadium des KK im Rahmen einer augenärztlichen Routineuntersuchung zu erkennen bzw. dessen Verlauf zu beurteilen. Zudem verläuft die frühe Phase der komplexen, multifaktoriellen Erkrankung meist unspezifisch. Eine über einen kurzen Zeitraum überdurchschnittlich häufige Anpassung der Brillenglaswerte mit zunehmendem Zylinder kann ein frühes Warnsignal darstellen und sollte genauer abgeklärt werden.

### **3.5.2 Apparative Diagnostik**

Bevor makroskopische Anzeichen auffällig werden, existieren jedoch bereits mikrostrukturelle Pathologien [29]. Um die Verdachtsdiagnose KK zu bestätigen oder auszuschließen steht für das Keratokonus-Screening heutzutage schnelle und nicht-invasive, apparative Diagnostik für die Topographie (Hornhautoberflächendarstellung), Tomographie (Schnittbilddarstellung von Pachymetrie, Vorder- und Rückfläche) und Keratometrie (Hornhautdurchmesser, Brechkraft und Astigmatismus) mit entsprechender Datenanalyse zu Verfügung [1, 11, 25, 26, 27]. Als diagnostischer Goldstandard gilt die Kombination aus Topographie und Tomographie [25]. Im Falle einer Erkrankung können verschiedene topo- und tomographische Veränderungen wie die Zunahme der parazentralen Brechkraft, die Ausdünnung der Hornhaut oder das Vorwölben der Hornhautvorder- und -rückfläche nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist es möglich, in vivo bereits subklinische Keratokonusstadien zu diagnostizieren, was vor allem bei jungen Patienten von großer Bedeutung ist [70]. Der Umstand, dass die Sehschärfe in frühen Stadien in der Regel noch nicht gemindert ist, stellt eine Herausforderung in der frühen Diagnostik dar. In einer von Peña-García et al. im Jahr 2016 veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von biomechanischen Parametern eines Non-Kontakt-Tonometers (in Kombination mit einer Diskriminanzfunktion) eine nützliche Methode zur Erkennung subklinischer Keratokonusformen darstellt [70]. Die Topographie und Tomographie der Hornhaut werden standardmäßig zur Detektion und Verlaufsbeurteilung des KK verwendet, können jedoch lediglich geometrische bzw. statische Veränderungen in der Hornhautarchitektur abbilden [11, 29].

## **3.6 Therapie - Korneales Crosslinking**

### **3.6.1 Indikation**

Neben etablierten, konservativen Behandlungsmöglichkeiten wie das Tragen einer Brille und bei nicht mehr ausreichendem Brillenvisus und starkem Astigmatismus der Einsatz formstabiler sauerstoffdurchlässiger Kontaktlinsen existieren auch operative Therapieoptionen wie der Einsatz sogenannter intrakornealer Ringsegmente (ICRS) oder eine tief lamelläre (DALM) oder perforierende (PKP) Keratoplastik. Beim KK kommt es zu einer Veränderung der Gewebestruktur und damit der biomechanischen Eigenschaften [6, 7, 8]. Um diesem Prozess entgegenzuwirken wurde 1998 erstmals das CXL als therapeutische Maßnahme von Spoerl et al. eingeführt [2, 13]. Das CXL stellt einen wirksamen und komplikationsarmen Therapieansatz dar [2, 4, 6]. Aufgrund der genetischen Komponente ist eine vollständige Heilung der progredienten Erkrankung bzw. eine kausale Therapie des KK durch das CXL nach aktuellem medizinischem Kenntnisstand nicht möglich [5]. In vielen Fällen kann aber das Voranschreiten aufgehalten oder sogar gestoppt werden. Somit können gegebenenfalls invasivere Eingriffe wie der Einsatz intrakornealer Ringsegmente (ICRS) oder eine Hornhauttransplantation vermieden werden [11]. Nach seinem Beginn in der Pubertät schreitet der KK typischerweise bei ca 20% der davon betroffenen Patienten so weit voran, dass eine Hornhauttransplantation aufgrund der irregulären Hornhautverkrümmung durchgeführt werden muss. Eine Studie aus 2016 von Godefrooij et al. konnte zeigen, dass für den Vergleich der Zeiträume 3 Jahre vor und 3 Jahre nach der Einführung des CXL in den Niederlanden im nationalen Register für Organtransplantationen ein signifikanter Rückgang der Anzahl an Hornhauttransplantationen bei Keratokonuspatienten zu verzeichnen ist, was suggeriert, dass CXL die Notwendigkeit von Transplantationen reduzieren könnte [36].

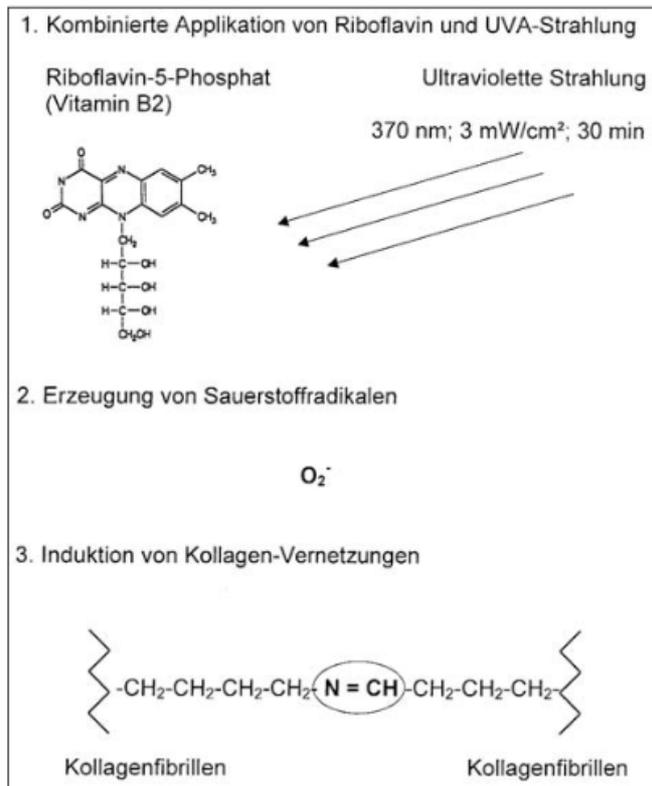
### **3.6.2 Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Um das CXL durchführen zu können und die Risiken einer (Über-)Therapie zu minimieren muss vor jeder Behandlung die Progredienz eines KK innerhalb der letzten 12 Monate zwischen Erstvorstellung und Indikationsstellung mit mindestens einem der Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17.01.2006 (BAnz Nr. 48, Seite 1523, 09.03.2006), in Kraft getreten am 01.04.2006, zuletzt geändert am 17.05.2018 (BAnz AT

07.08.2018 B5)) sicher belegt sein [2]. Die Kriterien für einen progredienten KK sind die Zunahme von  $K_{\max}$  um  $\geq 1$  dpt, die Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um  $\geq 1$  dpt und die Abnahme der Basiskurve der best-sitzenden Kontaktlinse um  $\geq 0,1$  mm innerhalb eines Jahres [1].

### 3.6.3 Operationstechnik

Bei fortgeschrittenem KK und noch ausreichendem Visus wird mit dem CXL darauf gezielt, die Kollagenfasern der vorderen 300  $\mu\text{m}$  der Hornhaut durch einen photochemischen Effekt mit Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>) und Ultraviolett-A (UV-A) Bestrahlung der Wellenlänge 360-370 nm zu festigen, mechanisch zu stabilisieren und deren Quervernetzung künstlich zu steigern [3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19]. Dabei bleibt die Transparenz der Hornhaut fast unverändert. Unter lokaler Tropfanästhesie wird die Behandlung ambulant durchgeführt. Bei der Epithelium-off [Epi-off] Operationstechnik wird zunächst das Hornhautepithel in einem Durchmesser von ca. 9 mm entfernt (Abrasio) [1, 44]. Dadurch kann das anschließend alle zwei Minuten für 20 Minuten in Form von jeweils zwei bis drei Augentropfen (AT) in die Lidspalte applizierte isotonische Riboflavin (0,1% Riboflavin, Kochsalzlösung, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC); VibeX<sup>®</sup> Rapid 0,1%, steriles Medizinprodukt mit CE-Zertifizierung, Avedro Inc., Waltham, MA, USA), welches als Photosensitizer dient, besser und effektiv in das darunter liegende Stroma der Hornhaut diffundieren [6, 10, 18, 23]. HPMC ist ein Polymer und ermöglicht eine gut einstellbare Viskosität in wässriger Lösung. Das in VibeX<sup>®</sup> Rapid enthaltene Riboflavin in HPMC erhöht als wasserlösliche, gelbliche Substanz die Diffusionsrate (etwa doppelt so hoch), kann die Einwirkdauer reduzieren und als positiven Nebeneffekt die Ausdünnung der Kornea verhindern. Durch die wiederholte Gabe der Tropfen wird ein Austrocknen der Hornhaut vermieden und die Strahlungsabsorption aufrechterhalten. Außerdem ist durch die (teilweise) Abtragung des Epithels der physiologische UV-Schutz des Epithels aufgehoben. Das als nicht toxisch geltende Riboflavin hat zwei Absorptionsmaxima bei 365 nm und 430 nm Wellenlänge. Bei der Bestrahlung (mit 365 nm aufgrund des höheren Energiegehaltes;  $W = h \cdot f$ ) wird die UV-A Strahlung maximal absorbiert, wobei die Bildung von freien Sauerstoffradikalen Verbindungen im kornealen Kollagen herstellen soll [5]. *Abbildung 5* verdeutlicht das Prinzip der photochemischen Vernetzung der Kollagenfibrillen bei CXL mit Riboflavin als Photosensitizer (CXL nach „Dresden Protokoll“) [17].



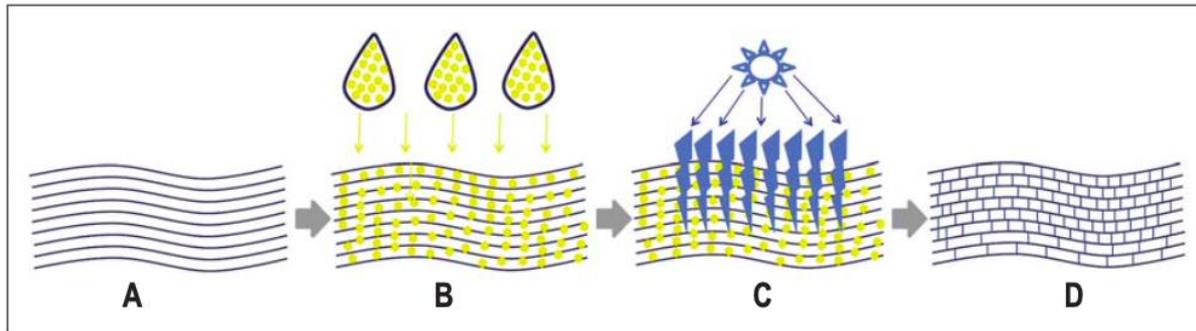
**Abbildung 5:** Prinzip der photochemischen Vernetzung der Kollagenfibrillen bei CXL mit Riboflavin. (Entnommen aus Wollensak G, Spoerl E, Seiler TG (2003) Behandlung von KK durch Kollagenvernetzung. *Ophthalmologie* 100:44-49; [17]).

Für die Patienten der vorliegenden Studie wurde das elektronische KXL<sup>®</sup> System der Firma Avedro Inc. (Waltham, MA, USA) verwendet. Es produziert ein homogenes UV-A-Licht und bestrahlt einen gezielten Behandlungsbereich [82]. Nach der Applikation des Riboflavins gibt das System UV-A Licht der Wellenlänge 365 nm in einem kreisförmigen Muster auf die Hornhaut ab. Der optische Kopf mit einer LED-UV-Lichtquelle und einem schwenkbaren Behandlungsarm inklusive hochauflösender High-Speed Kamera erlaubt dem Anwender durch eine einstellbare Bestrahlungsintensität von 3 mW/cm<sup>2</sup> bis 45 mW/cm<sup>2</sup> (in 1 mW/cm<sup>2</sup>-Schritten) eine sichere und einfache Anwendung [82]. Durch eine eingebaute Öffnung wird ein runder Bestrahlungsbereich an der Behandlungsfläche von einem Durchmesser von 9 mm erreicht [82]. Die abgegebene Gesamtenergie kann der Benutzer in 0,1 Joule (J) Schritten wählen, wobei die tatsächlichen Grenzwerte von der Software gesteuert werden [82]. *Abbildung 6* zeigt eine Übersicht des KXL<sup>®</sup> System der Firma Avedro Inc. (Waltham, MA, USA).



**Abbildung 6:** KXL<sup>®</sup> System der Firma Avedro Inc. (Waltham, MA, USA). (Mit freundl. Genehmigung durch Lutz Temme, Geschäftsführer Glaukos Germany GmbH; [82]).

Die Bestrahlung wird für 10 Minuten mit einer Leistung von  $9 \text{ mW/cm}^2$  bei einer Gesamtenergiedichte von  $5,4 \text{ J/cm}^2$  durchgeführt [10, 44]. Der dabei ablaufende photooxidative Prozess induziert eine Vernetzung von kovalenten Verbindungen zwischen den Kollagenfibrillen im Hornhautstroma [6]. Der gesamte Vorgang wird von einem integrierten Computersystem gesteuert. Bei mit Riboflavin in HPMC gesättigtem Hornhautstroma wird dort der Großteil der Strahlung (etwa 90%) absorbiert und das dahinter liegende Endothel und die Netzhaut von der UV-A-Belastung weitestgehend geschont [1, 10]. Außerdem werden bei einer Wellenlänge von 365 nm weniger schädliche Strahlungswerte für die DNA und Retina erreicht [54]. Durch das CXL weist die extrazelluläre Matrix außerdem eine erhöhte Resistenz gegen enzymatische Verdauung auf, wodurch insgesamt mehr Steifigkeit und Stabilität erzeugt werden kann [4, 10, 24]. *Abbildung 7* zeigt das Prinzip der Wirkungsweise von CXL mit Riboflavin und UV-A-Strahlung [22].



**Abbildung 7:** Prinzip der Wirkungsweise des CXL mit Riboflavin und UV-A-Strahlung. **A:** parallele Anordnung der Kollagenfibrillen nach Abrasio corneae, **B:** Applikation der Riboflavin AT bis zur Sättigung des Stromas, **C:** Hornhautbestrahlung mit UV-A-Licht (365 nm), **D:** vernetzte Kollagenfibrillen mit erhöhter mechanischer Stabilität. (Abbildung ursprünglich aus dem Archiv des Augenzentrums des Universitätsklinikums Freiburg, Deutschland; Abbildung entnommen aus Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M (2019) Kollagenvernetzung der Augenhornhaut zur Stabilisierung des KK. Dtsch Arztl Int 116(11):184-190; [22]).

### 3.6.4 Operationsprotokoll

Als Operationsprotokoll kommt das sogenannte akzelerierte korneale Crosslinking (a-CXL) nach Abrasio in der Epithelium-off Technik (epithelium-off accelerated corneal cross-linking CXL) zur Anwendung. In Adaption an das Protokoll der Universitäts-Augenklinik Dresden („Dresdner Protokoll“) wird durch eine Intensivierung der UV-A-Strahlung die Bestrahlungsdauer bei höherer Bestrahlungsleistung unter Beibehaltung der Dosis verkürzt [22]. Die Leistung beträgt  $9 \text{ mW/cm}^2$  (für 10 Minuten) und die Gesamtenergiedichte  $5,4 \text{ J/cm}^2$  [10, 44]. In einer Vergleichsstudie von Avni-Zauberman aus 2021 wurden insgesamt 124 Augen von 99 erwachsenen Keratokonuspatienten, die mit CXL therapiert wurden, untersucht [69]. Es wurden die Ergebnisse (Keratometrie, unkorrigierter (UCVA) und bestkorrigierter (BCVA) Visus) der unterschiedlichen CXL-Protokolle (standard CXL ( $3 \text{ mW/cm}^2$  für 30 Minuten) vs. accelerated CXL ( $9 \text{ mW/cm}^2$  für 10 Minuten)) ein Jahr nach CXL verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden [69]. In der Meta-Analyse von Shajari et al. aus dem Jahr 2018 wurden die klinischen Resultate und Veränderungen von Hornhauteigenschaften der CXL-Protokolle nach standardisiertem und akzeleriertem CXL aus 22 Studien mit 1158 Augen miteinander verglichen [75]. Insgesamt lieferten sowohl c-CXL als auch a-CXL erfolgreiche Ergebnisse bei der Stärkung des Hornhautgewebes [75]. Seitz et al. berichteten in einem publizierten Beitrag zur stadiengerechten Therapie des KK von einer Laborstudie von Wollensak et al., in der die Festigkeitszunahme der Hornhaut nach CXL bei Kaninchen-Hornhäuten in der Epi-on-Technik (ohne Entfernung des Hornhautepithels) nur ein



aufgetreten. Wenn das Ergebnis nach CXL nicht zufriedenstellend ist, kann immer noch eine Hornhauttransplantation durchgeführt werden.

### **3.6.6 Zusammenfassung Ablauf korneales Crosslinking**

1. Patient in ambulantem OP-Setting unter aseptischen Bedingungen im Operationssaal; Patient liegt auf dem Rücken und fixiert ein Ziellicht
2. Lokale Tropfanästhesie: Natriumkanalblocker: 1-2x Conjuncain<sup>®</sup> EDO<sup>®</sup> 4 mg/ml AT; anschließend 3x 1 Cocain 5% AT
3. Reinigung periorbitale Haut mit antiseptischer Lösung: jodhaltiges Schleimhautantiseptikum (Braunol<sup>®</sup>)
4. Ausspülung der Bindehaut und Lidfalzen mit antiseptischer Augenlösung (PVP Jodlösung; alternativ bei Jod-Unverträglichkeit Serasept<sup>®</sup> 2 (Wirkstoff Polyhexanid, 0,04%))
5. Steriles Abdecken mit einem Lochtuch und Einsetzen eines Lidserrers (Model nach Cook, mit Feststellschraube, Geuder<sup>®</sup> AG, Heidelberg, Deutschland)
6. Erste Messung der Hornhautdicke mit Epithel mit Ultraschall-Pachymetrie (Pachymeter SP-3000, TOMEY<sup>®</sup> GmbH, Nürnberg, Deutschland): Gewährleistung stromaler Hornhautdicke (an der dünnsten Stelle) von mindestens 400 µm, Sicherheit von Endothelzellen, Ausschluss Kontraindikation
7. Entfernung des Epithels („Epi-off-Technik“): Totale chirurgische Abrasio corneae des zentralen Hornhautepithels (Durchmesser ca. 9 mm) mit Hockey-Messer (Hornhautschaber nach Kuhnt, Geuder<sup>®</sup> AG, Heidelberg, Deutschland),
8. Zweite Messung der Hornhautdicke ohne Epithel mit Ultraschall-Pachymetrie (Pachymeter SP-3000, TOMEY<sup>®</sup> GmbH, Nürnberg, Deutschland)
9. Applikation des Riboflavins: vollständige Benetzung des freiliegenden Stromas: Tropfvorgang alle 2 Minuten für 20 Minuten; 0,1% Riboflavin in HPMC; VibeX<sup>®</sup> Rapid 0,1% Riboflavin Lösung für Beschleunigtes CXL (Vertrieb durch Avedro<sup>®</sup> Inc., Waltham, MA, USA, hergestellt durch Medio-Haus Medizinprodukte GmbH, Kiel, Deutschland) oder MedioCROSS<sup>®</sup> H Riboflavin Lösung für CXL, Medio-Haus Medizinprodukte GmbH, Kiel, Deutschland)
10. Dritte Messung der Hornhautdicke vor Bestrahlung mit Ultraschall-Pachymetrie (Pachymeter SP-3000, TOMEY<sup>®</sup> GmbH, Nürnberg, Deutschland)
11. Kontrolle der ausreichenden Riboflavinsättigung der Hornhaut

12. Für die Verwendung des elektronischen KXL<sup>®</sup> System der Firma Avedro Inc. (Waltham, MA, USA) ist es erforderlich, dass Tisch sowie der Behandlungsstuhl und das System während der Behandlung nicht bewegt werden [82].
13. Kreisförmige Bestrahlung der Hornhaut mit UV-A-Licht der Wellenlänge 365 nm mit KXL<sup>®</sup> System (Avedro<sup>®</sup> Inc., Waltham, MA, USA), Entfernung 5 cm, 9 mm Durchmesser für 10 Minuten, Leistung 9 mW/cm<sup>2</sup>, Gesamtenergie-dichte 5,4 J/cm<sup>2</sup>
14. Vierte Messung der Hornhautdicke nach Bestrahlung mit Ultraschall-Pachymetrie (Pachymeter SP-3000, TOMEY<sup>®</sup> GmbH, Nürnberg, Deutschland)
15. Nach Abschluss: Ausspülung mit NaCl-Lösung (0,9%, Braun<sup>®</sup>, Melsungen, Deutschland und Entfernung Lidsperren)
16. Hydrophile weiche therapeutische Kontaktlinse als schützender Verband bzw. Bandage (17 mm, ACUVUE OASYS<sup>®</sup> with HYDRACLEAR<sup>®</sup> PLUS BC-Wert (Basiskurve bzw. Krümmung) 8,4 mm, Johnson & Johnson Vision AMO Germany GmbH, Ettlingen, Deutschland oder Kontaktlinsen von Appenzeller Kontaktlinsen AG, Lindau, Deutschland bzw. CAPA Company UG, Zweibrücken, Deutschland)
17. Tränenersatzflüssigkeit und antibiotische Augentropfen (3x/Tag für 1 Woche (Floxal<sup>®</sup>, EDO<sup>®</sup>, Bausch & Lomb, NY, USA), adäquate Einstellung mit Schmerzmedikamenten)
18. Ab der zweiten Woche: 6x/Tag entzündungshemmende, glucocorticoidhaltige Augentropfen (Dexamethason, Dexa-Sine<sup>®</sup>, Norvartis<sup>®</sup>, Basel, Schweiz), wöchentliche Reduktion um eine Gabe

### **3.7 Ziel der Arbeit**

Die Zielsetzung der vorliegenden retrospektiven Studie war es, anhand des prä- und postoperativen Vergleichs der aus tomographischen Messparameter der Pentacam<sup>®</sup> und Fernvisus generierten ABCD-Klassifikation nach Belin und Duncan und der biomechanischen Messparameter des Corvis<sup>®</sup> ST (CST) den Effekt des kornealen Crosslinking auf die Stabilität der Hornhaut und den Visus zu analysieren. Somit sollen genauere Erkenntnisse über das gewünschte Aufhalten der Krankheitsprogression des KK für den definierten Untersuchungszeitraum gewonnen werden.

## **4 Patienten und Methoden**

### **4.1 Studienaufbau**

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte anhand der Untersuchungsergebnisse vor und nach CXL an 56 Augen von 56 Patienten im Zeitraum von März 2017 bis Dezember 2021 [31-33]. Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die sichere Diagnose eines progredienten KK entsprechend der Kriterien des G-BA sowie die präoperativ tomographisch bestimmte stromale Hornhautpachymetrie (an der dünnsten Stelle) von mindestens 400  $\mu\text{m}$ . Es wurden nur komplikationslose Fälle von CXL eingeschlossen. Bei einer vorliegenden Kontraindikation wie einer Pachymetrie  $< 400 \mu\text{m}$ , einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Riboflavinlösung, starken Vernarbungen, starker Trübung, kornealen Einschmelzungsprozessen, epithelialen Heilungsstörungen, ausgeprägter Neurodermitis, Kollagenosen (z.B. Sklerodermie) sowie rheumatischen Erkrankungen wurde aufgrund eines erhöhten Risikos von Komplikationen kein CXL durchgeführt [1, 22]. Auch eine zurückliegende herpetische Keratitis stellt eine Kontraindikation dar [1]. Es wurden keine schwangeren oder stillenden Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn keine vollständigen Follow-up Untersuchungswerte vorhanden waren. Außerdem wurden nur Messungen von Patienten ausgewertet, die die Qualitätskriterien der Messgeräte erfüllten. Für die Auswertung der Parameter, des Visus und der ABCD-Klassifikation wurde für jeden Patienten die letzte präoperative Untersuchung (durchschnittlich  $1,9 \pm 3,9$  Monate, Median 1 Monat) mit den postoperativen Follow-up Untersuchungen nach 6 (durchschnittlich  $6,1 \pm 1,7$  Monate, Median 6 Monate) bzw. 12 (durchschnittlich  $12,8 \pm 2,3$  Monate, Median 12 Monate) Monaten verglichen. Betrachtet wurden hierbei der Mittelwert, Median, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum.

### **4.2 Statistische Auswertung**

Alle erhobenen prä- und postoperativen Messdaten wurden aus den Patientenakten in eine zugriffsbeschränkte elektronische Microsoft Access Datenbank (Version 2013, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar eingetragen und gespeichert. Lediglich autorisierte Personen (betreuende Ärzte und Doktorand) konnten auf die Daten zugreifen. Für die Fragestellung der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Messdaten verwendet, die für die Therapie standardmäßig im Rahmen des Vor- und Nachsorgeschemas erhoben wurden. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS (IBM®

SPSS® Statistics, Version 25, International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und kategoriale Variablen als Prozentsätze beschrieben. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Für die Auswertung von Längsschnittdaten wurde ein lineares Modell für wiederholte Messungen und für Mehrfachvergleiche eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Das Signifikanzniveau lag bei 5%.

### **4.3 Apparative Diagnostik: Pentacam®**

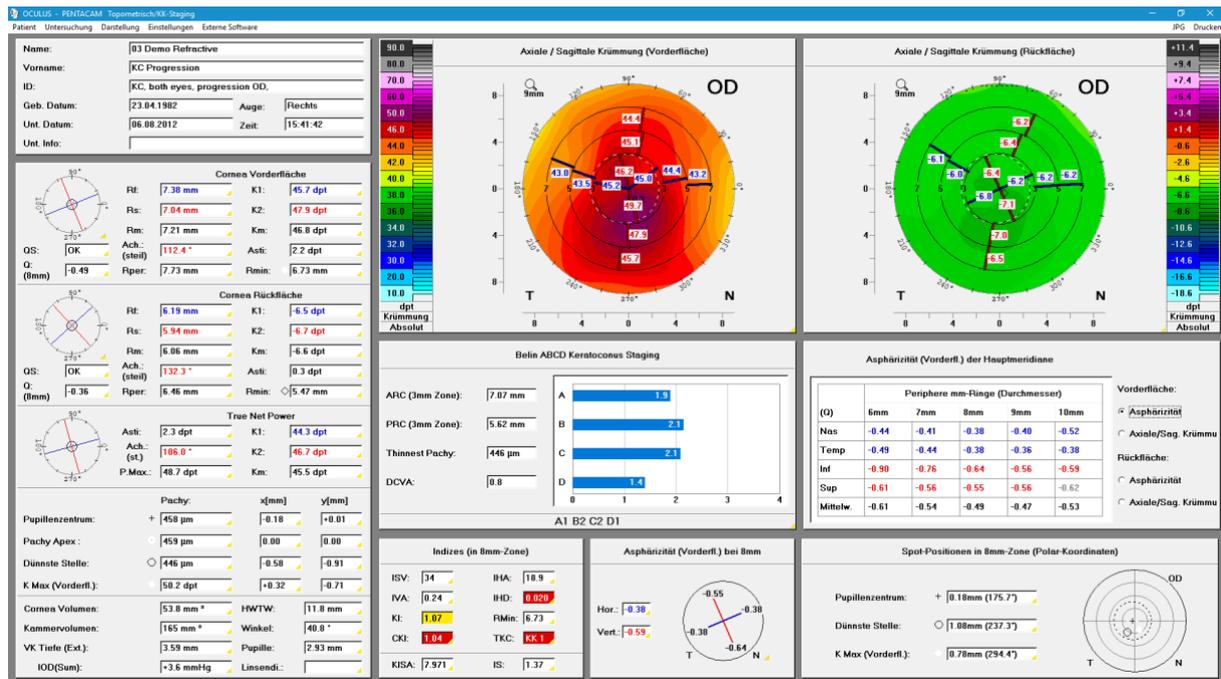
Als hochmoderne, rotierende Scheimpflugkamera ermöglicht die von Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) entwickelte Pentacam® basierend auf der Erzeugung dreidimensionaler optischer Schnittbilder die kontaktfreie Vermessung des Zentrums der Hornhaut bzw. des gesamten vorderen Augenabschnitts. Aufgrund ihrer gut reproduzierbaren und exakten Messungen (v.a. Pachymetrie- und Höhendaten) besitzt die Pentacam® einen hohen Stellenwert in der Keratokonusdiagnostik bzw. der Unterscheidung zwischen gesundem und erkranktem Gewebe, im Progressionsverlauf und zur Therapieevaluation nach CXL. Innerhalb von weniger als zwei Sekunden werden in Einzelaufnahmen die diagnostischen Daten des vorderen Augenabschnitts erzeugt, die eine exakte Vermessung des zentralen Hornhautbereichs ermöglichen. Durch die automatische Messauslösung mit Qualitätsprüfung wird eine schnelle und reproduzierbare Messung garantiert. Das Kamerasystem basiert auf der Erfüllung der nach dem österreichischen Offizier und Kartographen Theodor Scheimpflug benannten Scheimpflug-Bedingung, die besagt, dass 3 Ebenen bzw. die Schärfe-, Objektiv- und Bildebene eine gemeinsame Schnittgerade haben müssen. Während des Messvorgangs werden topographische und pachymetrische Informationen über die Hornhautvorder- und Rückfläche und die Position des Konus generiert und somit die Hornhautflächenstruktur von Limbus zu Limbus dargestellt [67]. Die Bewegungen des Auges während der Messung werden mit einer zweiten Pupillenkamera detektiert und die Ergebnisse mit einer Software entsprechend bewertet und korrigiert. Als Ergebnis der digitalen Verrechnung der Bilddaten liegt ein virtuelles 3D-Modell bestehend aus bis zu 25.000 echten Messwerten des vorderen Augensegments vor, wodurch eine komplette, farblich kodierte Hornhautkarte erzeugt werden kann [67]. *Abbildung 8* zeigt eine beispielhafte Darstellung der Pentacam® von Oculus.



**Abbildung 8:** Frontale Ansicht der Pentacam® der Firma Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland). (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [87]).

#### **4.3.1 Pentacam® Basissoftware**

Die Pentacam® Basissoftware zeigt nach der Messung zunächst eine Übersichtsdarstellung an. Sie enthält unter anderem wichtige Informationen über die Keratometrie und Pachymetrie der Hornhaut. Dadurch wird ein schneller Gesamtüberblick über den vorderen Augenabschnitt ermöglicht. Eine weitere Funktion der empfindlichen Erkennungssoftware der Pentacam® ermöglicht eine frühzeitige und objektive Keratokonus-Erkennung und eine Klassifizierung bzw. Progressionsbeurteilung auf Grundlage aller tomographischer Daten und der 5 Stadien der ABCD-Klassifikation (0-4) von Professor Michael Belin, USA (siehe *Abbildung 9* und vergleiche Kapitel 4.7.3.7).



**Abbildung 9:** Software-Oberfläche der Pentacam®, Beispieldaten eines Demopatients. (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [88]).

#### 4.4 Apparative Diagnostik: Corvis® ST

Zur in vivo Messung des biomechanischen Verhaltens der Hornhaut steht mit CST ein technisches Messgerät zur Verfügung, das die Dynamik der Hornhautverformung hochauflösend in Form von Schnittbildern abbilden und mit einer integrierten Software analysieren kann. Die messbaren biomechanischen Parameter dienen im Idealfall als Erweiterung der etablierten topo- und tomographischen Diagnostik ektatischer Hornhauterkrankungen. Durch die Anwendung der Corneal Visualization Scheimpflug Technology Corvis® ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) können zahlreiche dynamische Parameter der kornealen Verformung gemessen werden. Für die von Flockerzi et al. untersuchten Parameter konnte ein hohes Maß an Reliabilität nachgewiesen werden [30] und sie zeigen eine gute bis sehr gute Wiederhol- und Reproduzierbarkeit [29]. Als Non-Kontakt-Pneumotonometer mit integrierter Ultra-High-Speed Scheimpflug-Kamera werden die Phasen der Hornhautdeformation als Reaktion auf eine exakt definierte Kraft in Form eines Luftimpuls mit 4330 Bildern pro Sekunde in einer horizontalen Ebene tomographisch erfasst [11, 31, 32, 83]. Dadurch entsteht eine kurze Filmsequenz. Während der Deformation wird das Auge durch einen 9 mm breiten Spalt beleuchtet und die während des Messvorgangs generierten 140 Scheimpflug-Bilder der Hornhaut von der Gerätesoftware ausgewertet [83]. Die Spaltlampe beleuchtet mit einer blauen LED-Lichtquelle (455 nm, UV-frei) eine Schnittebene von der Vorder- zur Rückfläche der Hornhaut [83]. Dabei streuen die transparenten Zellen der Hornhaut

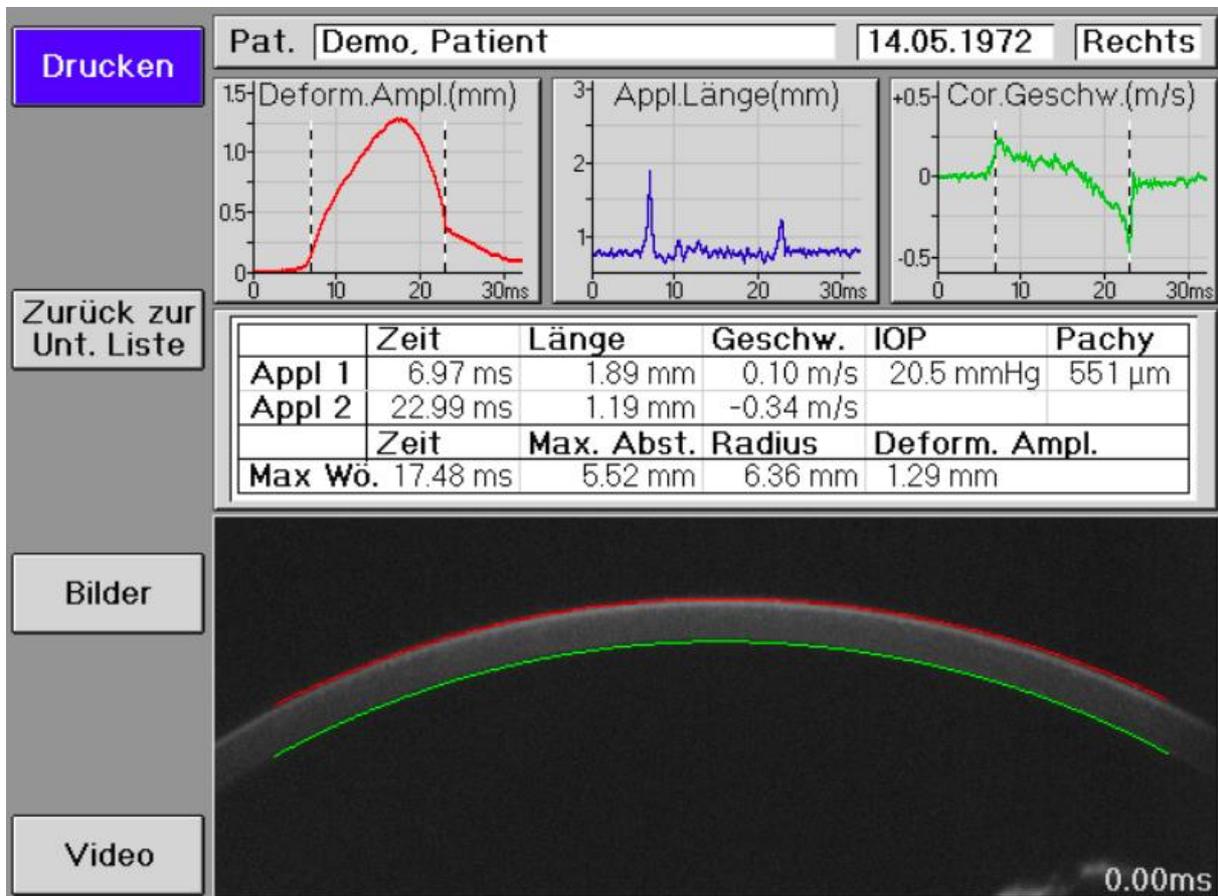
das Licht so, dass die Ebene selbstleuchtend erscheint [83]. In einem 45° Winkel zur Pupille wird dieser Vorgang durch eine Kamera festgehalten, wobei die Bildebene der Kamera auch um 45° zur optischen Achse der Kameralinse geneigt ist [83]. Nach dem Scheimpflug-Prinzip wird die Lichtstreuung der Hornhautebene scharf auf die Bildebene der Kamera fokussiert, wodurch die Erzeugung von Scheimpflug-Bildern bzw. hochauflösender Schnittbilder der Hornhaut ermöglicht wird [83]. Durch den Luftimpuls nimmt die normalerweise konvex geformte Hornhaut während der Messung eine konkave Form an. Die für diese Applanation notwendige Zeit wird von dem Messgerät bestimmt. Der Luftimpuls wird proportional zur Zeit während der Messung erhöht. Auf Grundlage des charakteristischen Schwingungsverhaltens der Hornhaut sollen die biomechanischen Eigenschaften in vivo präzise und zuverlässig erfasst werden. Neben der dynamischen Diagnostik wird auch die Hornhautdicke (Pachymetrie) und der Augeninnendruck in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angezeigt. Um stabile und zuverlässige Indizes zu gewährleisten, muss bei der Auswertung kornealer Messungen darauf geachtet werden, dass Einflussfaktoren wie das Alter und die damit einhergehende Veränderung der Hornhautstruktur, die individuelle Hornhautdicke (CCT) und die Achsenlänge berücksichtigt und gegebenenfalls korrigiert bzw. mit Normwerten verglichen werden [29]. Ein wichtiger zu beachtender Störfaktor kann außerdem der Augeninnendruck (IOP) sein. Unbedingt zu beachten sind auch die Kontaktlinsen-Karenz-Intervalle (z.B. immer 72 Stunden Pause), um vergleichbare Messungen zu erhalten und die Hornhauttopografie nicht zu beeinflussen [3, 11, 93]. Die *Abbildungen 10 und 11* zeigen beispielhaft das CST Messgerät.



**Abbildungen 10 und 11:** Frontale Ansicht des Corvis® und beispielhafte Anwendung. (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [85, 86]).

#### 4.4.1 Corvis® ST: Prinzip der Messung

Als automatisches Non-Kontakt-Tonometer mit einer zusätzlichen optischen Pachymetriefunktion (OCULUS-Pachycam®; Non-Kontakt-Pachymeter) dient CST der kontaktfreien Messung des Augeninnendrucks und der gleichzeitigen Erzeugung von Scheimpflug-Aufnahmen des vorderen Augenabschnitts zur Feststellung der Hornhautdicke. Der Augeninnendruck wird anhand der Applanation der Hornhaut bestimmt [83]. Wenn alle Voreinstellungen vorgenommen wurden und die Auslöseposition erreicht ist, löst die CST Messung automatisch aus. Nach durchgeführter Messung wird eine Übersichtsdarstellung der Ergebnisse angezeigt [83]. *Abbildung 12* zeigt diese Darstellung des Analyse-screens (DCR: Dynamic Corneal Response) des CST Display eines Demopatients [83].



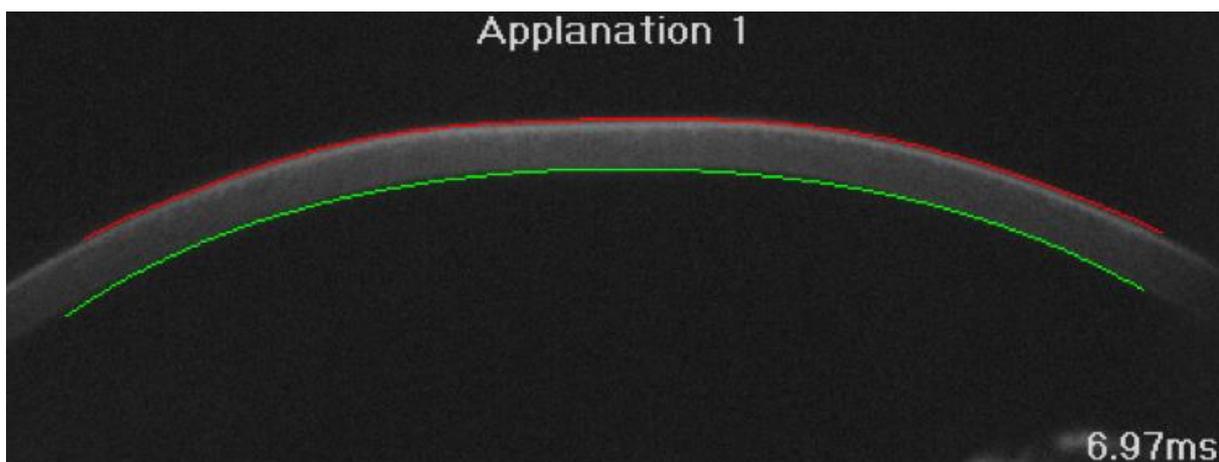
**Abbildung 12:** Scheimpflug-Aufnahme; Analyse-Screen des CST Display mit Parametern einer Beispielmessung an einem Demopatients. (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [83]).

Zu erkennen sind verschiedene CST Hornhautdeformationsparameter in graphischer und numerischer Darstellung. Der untere Teil zeigt die Hornhaut und die jeweils automatisch erfasste Hornhautvorder- (rot) und -rückfläche (grün). An dieser Stelle wird die kurze Filmsequenz aus 140 Scheimpflug-Bildern der eingebauten Ultra-High-Speed-Kamera von der

Deformation der Hornhaut als Reaktion auf den Luftimpuls abgespielt. In der oberen linken Kurvendarstellung ist die Deformationsamplitude in mm gegen die Zeit aufgetragen. Es wird die Positionsänderung des Apex bzw. die Verschiebung der Hornhaut in der Vertikalebene im Verlauf während des Messvorgangs vom Ausgangszustand bis zum Erreichen der maximalen Konkavität abgebildet. Durch die Deformation des Apex vor, während und nach dem Luftimpuls wird die Deformationsamplitude auf Grundlage der Scheimpflug-Analyse errechnet. Der obere mittlere Graph des DCR Analysescreen zeigt den Verlauf der Applanationslänge in mm während des Messvorgangs. Durch eine festgelegte, gerade Linie in die Apex-Position der Hornhautvorderfläche wird die Länge der Applanation bestimmt [83]. Der obere rechte Graph des DCR Display zeigt den Verlauf der kornealen Geschwindigkeit (vom Apex) in m/s. Die Geschwindigkeit wird errechnet aus der Differenz der Positionen des Apex auf Grundlage der Deformationsamplituden von zwei Scheimpflug-Analysen. Der IOP-Wert zeigt den Augeninnendruck (Intraokulardruck) an. Der „Pachy“-Wert entspricht der zentralen Hornhautdicke am Apex in  $\mu\text{m}$ .

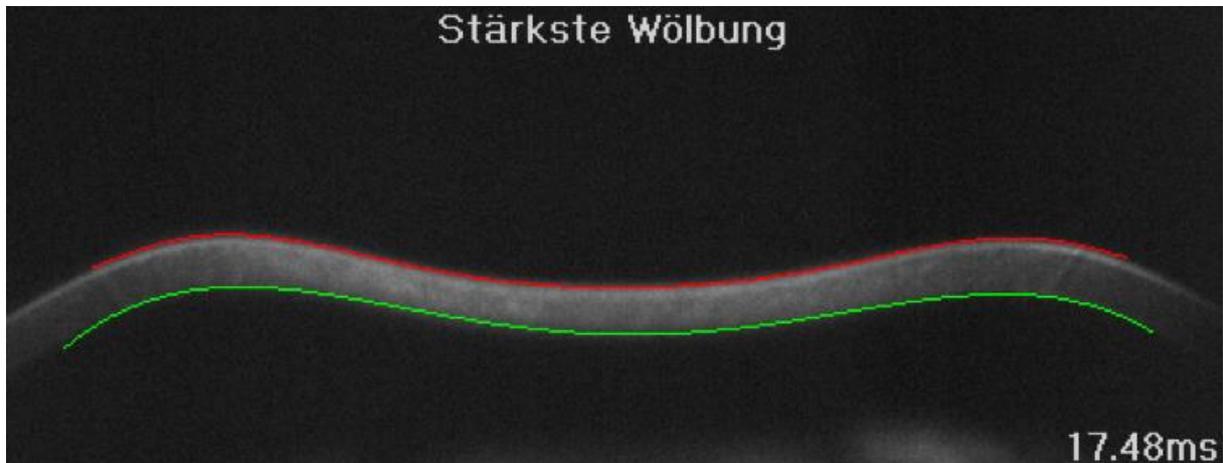
#### 4.4.2 Corvis® ST: Ablauf der Messung

Die Hornhaut wird durch den Luftimpuls zunächst einwärts bewegt. Zum Zeitpunkt der ersten Applanation wird die Hornhaut vor der Deformation gezeigt, was in *Abbildung 13* veranschaulicht wird.



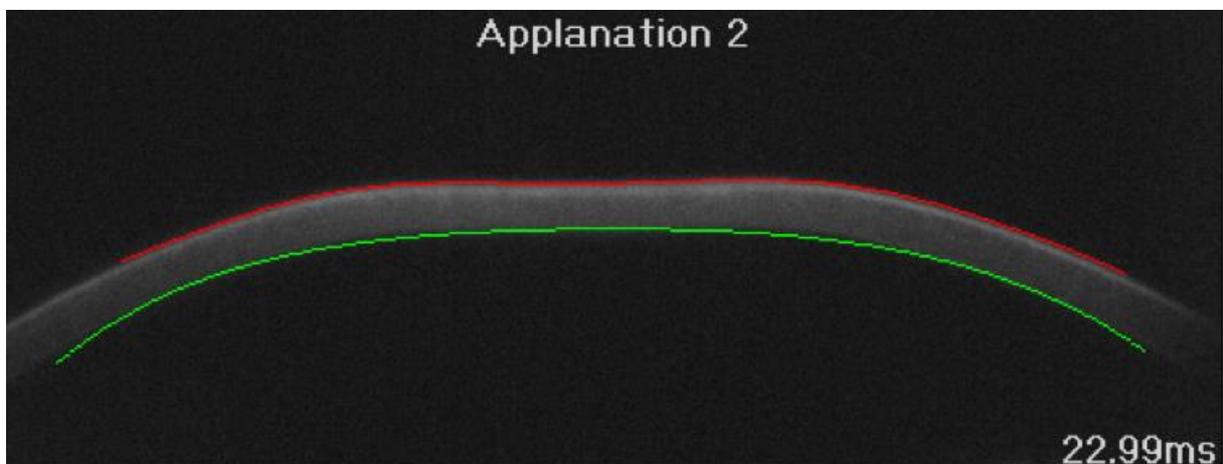
**Abbildung 13:** Kamerabild der 1. Applanation vor dem Eindrücken der Hornhaut durch den Luftimpuls; rot = Hornhautvorderfläche, grün = Hornhaurückfläche. Die angegebene Zeit von 6,97 ms entspricht der beim Erreichen der 1. Applanation erfassten Zeit („AIT“). (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [83]).

Abbildung 14 zeigt das Kamerabild der stärksten Hornhautdeformation (Einwärtsbewegung) bzw. Wölbung der Hornhaut nach dem Luftimpuls. Zu diesem Zeitpunkt ist der Apex am weitesten von seiner Ursprungsposition entfernt.



**Abbildung 14:** Kamerabild der stärksten Hornhautdeformation. Die angegebene Zeit von 17,48 ms entspricht der beim Erreichen der höchsten Konkavität erfassten Zeit („HCT“, Highest Concavity Time). (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [83]).

Sobald der Luftimpuls wegfällt, kehrt die Hornhaut nach der konkaven Phase wieder in ihren Ausgangszustand zurück (Auswärtsbewegung). Abbildung 15 veranschaulicht die zweite Applanation nach der Hornhautdeformation durch den Luftimpuls.



**Abbildung 15:** Kamerabild der 2. Applanation nach der Auswärtsbewegung der Hornhaut. Die angegebenen 22,99 ms entsprechen der beim Erreichen der zweiten Applanation erfassten Zeit („A2T“). (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [83]).

Beim KK fällt die Hornhautdeformation normalerweise größer aus als bei gesunden Geweben, weshalb das CST zur Unterscheidung zwischen „gesund“ und „erkrankt“ genutzt werden kann.

## 4.5 Zielgrößen

### 4.5.1 Übersicht

Folgende Zielgrößen der Messgeräte wurden ausgewertet:

- die maximale Hornhautbrechkraft  $K_{\max}$  und das Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display **BAD D** der Pentacam<sup>®</sup>,
- der Stiffness Parameter A1 (**SP A1**), der inverse Radius (**IntegratedRadius**), Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile **ARTh**, Deformation Amplitude Ratio (**DA Ratio 2 mm**) und **A1 velocity** aus dem Corvis<sup>®</sup> ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland),
- der **c.c.**-Visus in logMAR
- die **ABCD**-Klassifikation nach Belin und Duncan: A, B und C aus der Pentacam<sup>®</sup>-Software (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) und D als augenärztlich bestimmter Fernvisus mit Brille, jeweils ein Schweregrad zwischen 0 und 4.

### 4.5.2 Zielgrößen der Pentacam<sup>®</sup>

#### 4.5.2.1 Maximale Hornhautbrechkraft ( $K_{\max}$ )

Ein wesentliches Merkmal des progredienten KK ist die Ansteilung der Hornhaut und damit einhergehend die Erhöhung der Brechkraft. Die maximale Krümmung der Hornhautvorderfläche bzw. die maximale keratometrische Brechkraft der Hornhaut an der steilsten Stelle wird durch den tomographischen Parameter  $K_{\max}$  der Pentacam<sup>®</sup> angegeben, der den am häufigsten verwendeten topographischen Parameter zur Beurteilung der ektatischen Progression darstellt [34]. Um herauszufinden, ob durch das CXL eine Abflachung der Hornhaut erzielt werden konnte, ist daher der Vergleich der prä- und postoperativen  $K_{\max}$ -Werte sinnvoll [34].

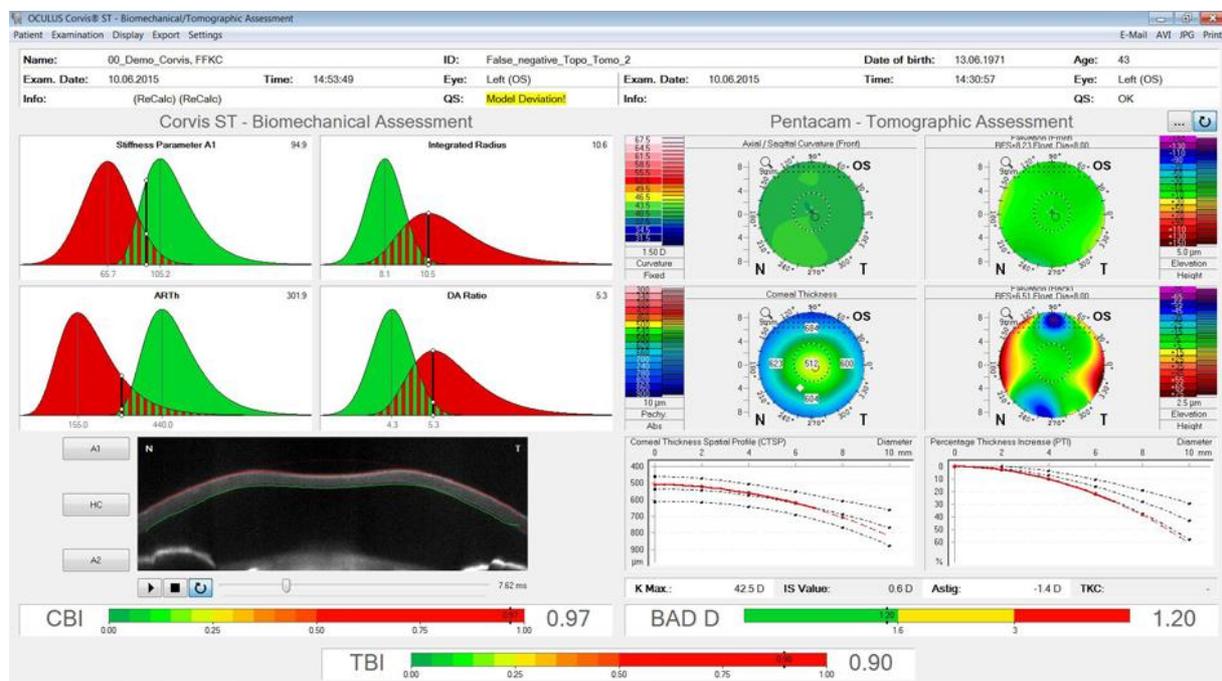
#### 4.5.2.2 Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D)

Das Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D) erlaubt eine Prognose bzw. Einschätzung des Schweregrads des KK und dient unter anderem der Früherkennung von ektatischen Hornhautveränderungen. Anhand kombinierter Informationen über die Höhe der Hornhautvorder- und -rückfläche und einem vollständigen pachymetrischen Datensatz wird durch den Vergleich mit einer normativen Datenbank ein tomographischer Keratokonusindex

bzw. der Gesamtwert „D“ als Gesamtabweichung von einer normalen Hornhaut errechnet (Software-Version II) [34]. Dadurch wird über eine Farbdarstellung eine umfassende Übersicht über die gesamte korneale Oberflächenstruktur am Apex und der dünnsten Stelle generiert [67]. Die erweiterte Keratektasie-Farbdarstellung seit der Belin/Ambrósio Software-Version-Nr. 1-16b96 ermöglicht die Abbildung der Höhendaten der vorderen und hinteren Hornhaut in Relation zu einer optischen Zone, die auf 8,0 mm festgelegt ist [67]. Eine schnelle Änderung der Hornhautdicke von der dünnsten Stelle zur Peripherie kann beim Vorliegen eines KK mithilfe der Farbdarstellung angezeigt werden [67]. Durch die Auswertung des Parameters BAD D und dem Vergleich mit der sphärischen Referenzfläche können Rückschlüsse auf den Ausprägungsgrad des KK gezogen werden und somit der Effekt des CXL interpretiert werden.

### 4.5.3 Zielgrößen des Corvis® ST

Verschiedene Veröffentlichungen haben gezeigt, dass sich Messungen zu Deformationsparametern der Hornhaut mithilfe des CST bei Keratokonuspatienten von den Messungen gesunder Probanden unterscheiden [11, 29]. *Abbildung 16* zeigt die CST Softwareoberfläche. Dargestellt sind CST Daten auf der linken und Pentacam-Daten auf der rechten Seite, was eine kombinierte Betrachtung und Evaluation ermöglicht.



**Abbildung 16:** CST Softwareoberfläche eines Demopatienten; links oben CST Daten im Vergleich zu durchschnittlichen Normwerten, links unten kurze Filmsequenz der Hornhautdeformation, rechte Seite Pentacam-Daten. (Mit freundl. Genehmigung durch Oculus Optikgeräte GmbH; [84]).

#### **4.5.3.1 Stiffness Parameter A1 (SP A1)**

Der CST-Parameter Stiffness Parameter A1 (SP A1) wird bei der ersten Applanation, also der Phase der Einwärtsbewegung der Hornhaut durch den Luftimpuls, gemessen und spiegelt die Steifigkeit der Hornhaut wider [11]. Er errechnet sich als Quotient aus der Differenz des unkorrigierten intraokularen Drucks und des biomechanisch korrigierten intraokularen Drucks (bIOP) und der Deflektionsamplitude [11]. Der bIOP berücksichtigt die Hornhautdicke (CCT, Central Corneal Thickness), das Alter und die dynamische Hornhautreaktion (DCR = dynamic corneal response).

#### **4.5.3.2 IntegratedRadius (IR)**

Durch den Parameter IntegratedRadius wird die Summe des inversen Radius zwischen erster und zweiter Applanation (während des konkaven Zustands der Hornhautdeformation) abgebildet. Ein niedriger inverser Radius spricht für eine widerstandsfähigere Hornhaut bzw. eine höhere korneale Steifigkeit. Ein hoher Wert von IntegratedRadius spricht für einen geringeren Verformungswiderstand nach dem Luftimpuls. Beim KK kommt es aufgrund von Veränderungen in der Gewebestruktur zu einer Abnahme der biomechanischen Festigkeit der Hornhaut [37]. Die zwei Parameter Stiffness A1 und IntegratedRadius des CST können sich durch den prä- und postoperativen Vergleich dazu eignen, direkte Hinweise auf die biomechanischen Veränderungen durch das CXL zu geben. Yang et al. konnten für beide Parameter eine „exzellente Wiederholbarkeit sowohl bei gesunden als auch bei Augen von Keratokonuspatienten“ zeigen [38].

#### **4.5.3.3 Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile (ARTh)**

Der CST Parameter ARTh gibt das Hornhautdickenprofil in temporal-nasaler Ausdehnung an bzw. beschreibt die relative Hornhautdickenzunahme vom Zentrum zur Peripherie [11, 39]. Der Parameter errechnet sich durch die Division der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle und dem pachymetrischen Progressionsindex [38]. Ein niedrigerer Wert spiegelt eine schnellere Dickenzunahme zur Peripherie hin bzw. eine dünnere Hornhaut wider [38].

#### **4.5.3.4 Deformation Amplitude Ratio 2 mm (DA Ratio 2 mm)**

DA Ratio (Deformation Amplitude Ratio) ist ein Parameter, der das Verhältnis der zentralen Deformation zur peripheren Deformation beschreibt [38]. Die gegen die Zeit aufgetragene Deflektionsamplitude des Apex wird in Verhältnis zur Amplitude 2 mm neben dem Apex gesetzt [11]. Je höher der Wert dieses Parameters ist, desto weniger Steifigkeit weist die Hornhaut auf und desto geringer ist ihr Verformungswiderstand. Die zwei Parameter ARTh und DA Ratio des CST können Hinweise auf die Veränderung der biomechanischen Eigenschaften geben, weshalb die Gegenüberstellung der präoperativen Ausgangsuntersuchung mit den postoperativen Werten nützlich sein kann. Außerdem konnte gezeigt werden, dass beide Parameter mit der kornealen Biomechanik assoziiert sind und unabhängig vom intraokularen Druck betrachtet werden können [40].

#### **4.5.3.5 A1 velocity**

Der CST Parameter A1 velocity beschreibt die maximale Geschwindigkeit am Apex der Hornhaut während der Phase der ersten Applanation [29, 31]. Damit können Anzeichen der Geschwindigkeitsänderung während der Verformung aufgrund veränderter Biomechanik beobachtet werden. Der Informationsgehalt der isolierten Betrachtung dieses Parameters ist allerdings begrenzt [39].

#### **4.5.4 Visus logMAR cc**

Der KK geht nicht zuletzt auch mit einer deutlichen Visusabnahme einher. Da das CXL dazu beitragen soll, dass eine weitere Visusverschlechterung abgewendet wird und der präoperative Status „eingefroren“ wird, eignet sich ein prä- und postoperativer Vergleich ebenfalls. Es existieren auch Berichte über eine postoperative Verbesserung des Visus [15, 19]. Der Visus wurde durch eine augenärztliche Refraktionsbestimmung mit subjektivem Abgleich bestimmt und in logarithmisch skaliertes Form (logMAR) angegeben.

### 4.5.5 ABCD-Klassifikation

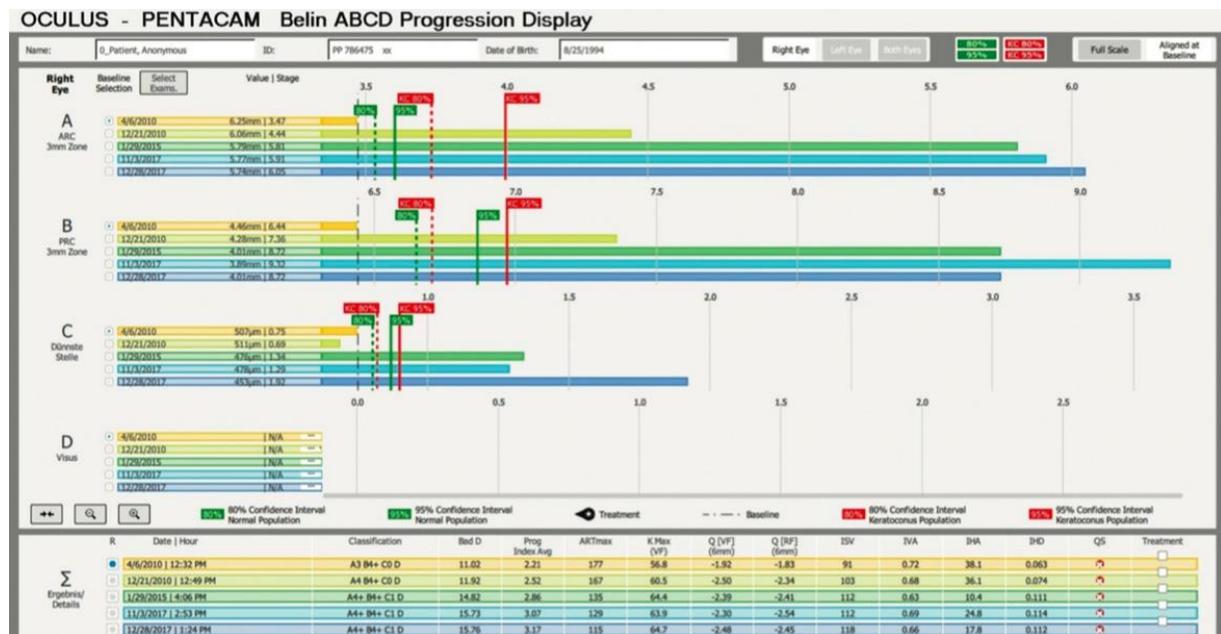
Es gibt mehrere Möglichkeiten, den KK in Stadien einzuteilen, um somit eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Die ABCD-Klassifikation, welche 2016 von Belin und Duncan eingeführt wurde, ermöglicht eine Beurteilung des KK über das CXL hinaus auch während der weiteren postoperativen Entwicklung in seinem zeitlichen Verlauf [1, 7, 33, 34]. Den 3 Parametern A, B und C, die aus der Pentacam®-Software ausgelesen werden können, und dem augenärztlich bestimmten Fernvisus mit Brille D wird jeweils ein Schweregrad zwischen 0 und 4 zugewiesen [35]. Dabei steht A für „Anterior radius of curvature“ (ARC) bzw. Vorderflächenkrümmung, B für „Posterior radius of curvature“ (PRC) = „Back surface“ bzw. Rückflächenkrümmung (jeweils gemessen in einer 3,0-mm-Zone zentriert an der dünnsten Stelle der Kornea), C für „Corneal pachymetry at thinnest point“ bzw. die Hornhautpachymetrie an der dünnsten Stelle und D für „Distance best-corrected vision“ bzw. den bestkorrigierten Brillen-Fernvisus [8]. *Tabelle 1* veranschaulicht die Kriterien der Einteilung der Schweregrade [95].

*Tabelle 1: ABCD-Klassifikation von Belin und Duncan [95].*

Parameter	A (Vorderflächenkrümmung)	B (Rückflächenkrümmung)	C (dünnste Pachymetrie)	D (bestkorrigierter Brillenfernvisus)
Schweregrad 0	> 7,25 mm (< 46,5 dpt)	> 5,90 mm (< 57,25 dpt)	> 490 µm	≥ 20/20 (≥ 1,0)
Schweregrad 1	> 7,05 mm (< 48,0 dpt)	> 5,70 mm (< 59,25 dpt)	> 450 µm	< 20/20 (< 1,0)
Schweregrad 2	> 6,35 mm (< 53,0 dpt)	> 5,15 mm (< 65,5 dpt)	> 400 µm	< 20/40 (< 0,5)
Schweregrad 3	> 6,15 mm (< 55,0 dpt)	> 4,95 mm (< 68,5 dpt)	> 300 µm	< 20/100 (< 0,2)
Schweregrad 4	< 6,15 mm (> 55,0 dpt)	< 4,95 mm (> 68,5 dpt)	≤ 300 µm	< 20/400 (< 0,05)

Eine von Oculus Optikgeräte GmbH entwickelte Software-Funktion ermöglicht allen Pentacam® Modellen die tomographische Darstellung der Keratokonus-Progression anhand von bis zu acht Untersuchungen je Auge mithilfe des Belin ABCD Progression Display [74]. Die vier Parameter der ABCD-Klassifikation können so graphisch veranschaulicht und übersichtlich im Verlauf dokumentiert werden [74]. Zudem ist ein direkter Vergleich von rechtem und linkem Auge möglich. Durch die standardisierte Darstellung können

Untersuchungsergebnisse der Pentacam® einfach miteinander verglichen werden und ein Trend von Progression oder Degression (nach CXL) visualisiert werden (siehe *Abbildung 17*) [94].



*Abbildung 17: Belin ABCD Progression Display der Firma Oculus Optikgeräte GmbH. Es dient als Ergänzung zur Standard-Pentacam-Software der objektiven Bewertung der Keratokonuserwicklung im Zeitverlauf. Im vorliegenden Beispiel werden die Schweregrade der einzelnen Parameter der ABCD-Klassifikation bzw. die Keratokonuserwicklung aus 5 Messungen des rechten Auges eines Demo-Patienten (1. 06.04.2010, 1. Balken, orange; 2. 21.12.2010, 2. Balken, hellgrün; 3. 29.01.2015, 3. Balken, dunkelgrün; 4. 03.11.2017, 4. Balken, türkis; 5. 28.12.2017, 5. Balken, blau) im zeitlichen Verlauf veranschaulicht. Jede Untersuchung kann als Baseline/Referenz oder als erste Untersuchung nach CXL markiert werden [94]. Die Konfidenzintervalle werden durch die roten und grünen Linien verdeutlicht (durchgezogene Linie = 95% CI, gestrichelte Linie = 80% CI). Die roten Linien stehen für die Keratokonuserwicklung-Population, die grünen Linien für die normale Vergleichs-Population. Parameter A (Vorderflächenkrümmung) erhöht sich von 3,47 (1) über 4,44 (2), 5,81 (3), 5,91 (4) zu 6,05 (5); Parameter B (Rückflächenkrümmung) erhöht sich von 6,44 (1) über 7,36 (2), 8,72 (3), 9,32 (4) zu 8,72 (5); Parameter C erhöht sich von 0,75 (1) über 0,69 (2), 1,34 (3), 1,29 (4) zu 1,92 (5); Parameter D (Visus) wird augenärztlich bestimmt und ist im vorliegenden Beispiel nicht dokumentiert. Bei den Parametern A, B und C ist eine klare Keratokonuserwicklung zu erkennen. Die Vorder- (A) und Rückflächenkrümmung (B) nehmen zu und die Hornhautdicke (C) nimmt ab. Insgesamt ergibt sich für die Zeitpunkte 1-5 die ABCD-Einteilung A3B4C0 (1), A4B4C0 (2), A4B4C1 (3), A4B4C1 (4) und A4B4C1 (5). Unter anderem ist auch die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft  $K_{max}$  zu erkennen. **ARC** anterior radius of curvature, **PRC** posterior radius of curvature, **BAD D** Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Total Deviation Display, **K<sub>max</sub>** maximale Hornhautbrechkraft, **QS** Quality Score. (Entnommen aus Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P (2020) ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2020 68:2831-2834; [95]).*

## **5 Ergebnisse**

Von insgesamt 56 Patienten waren 45 männlich (80,4%) und 11 weiblich (19,6%). Das Durchschnittsalter lag bei  $30,2 \pm 12,9$  Jahren. Es wurden nur komplikationslose Fälle von CXL in die Studie eingeschlossen. Die Entwicklung der Zielgrößen ist in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Es sind zusätzlich durchschnittliche Messwerte von gesunden Augen angegeben. Die Werte wurden aus einer prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie zur Wiederholbarkeit von Corvis® ST Parametern an 77 gesunden und 77 Keratokonusaugen [38] und einer Vergleichsstudie an 158 gesunden Probanden [41] entnommen.

## 5.1 Entwicklung der Zielgrößen

### 5.1.1 Parameter der Pentacam®

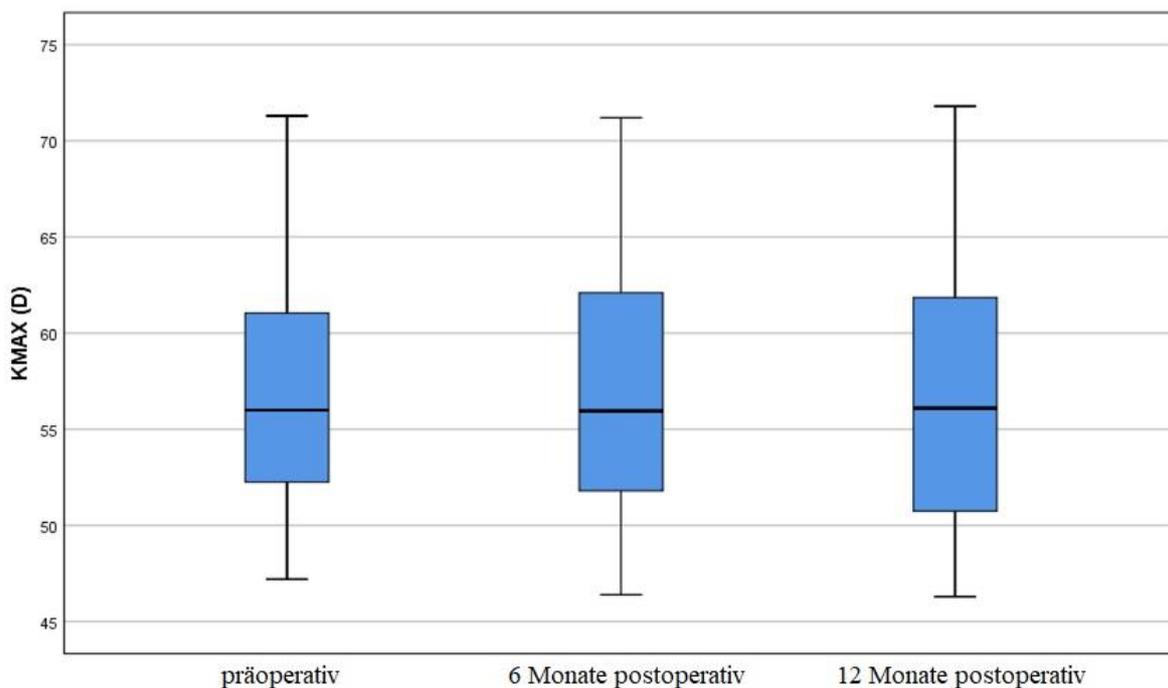
#### 5.1.1.1 Maximale Hornhautbrechkraft ( $K_{max}$ )

Die maximale Hornhautbrechkraft  $K_{max}$  nahm im Vergleich zum präoperativ gemessenen Wert von  $57,1 \pm 6,1$  dpt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) auf  $56,6 \pm 6,3$  dpt nach 6 Monaten ( $p=0,076$ ) und  $56,8 \pm 6,6$  dpt 12 Monate postoperativ ( $p=0,443$ ) statistisch nicht signifikant ab (siehe *Tabelle 2*). Diese Entwicklung ist in *Abbildung 18* dargestellt.

**Tabelle 2:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters  $K_{max}$  und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
$K_{max}$ [dpt]	MW	57,1	56,6	56,8	44,4 [41]
	SD	6,1	6,3	6,6	
	Median	56,0	56,0	56,1	
	p-Wert		$p=0,076$	$p=0,443$	

**Abbildung 18:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters  $K_{max}$  im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



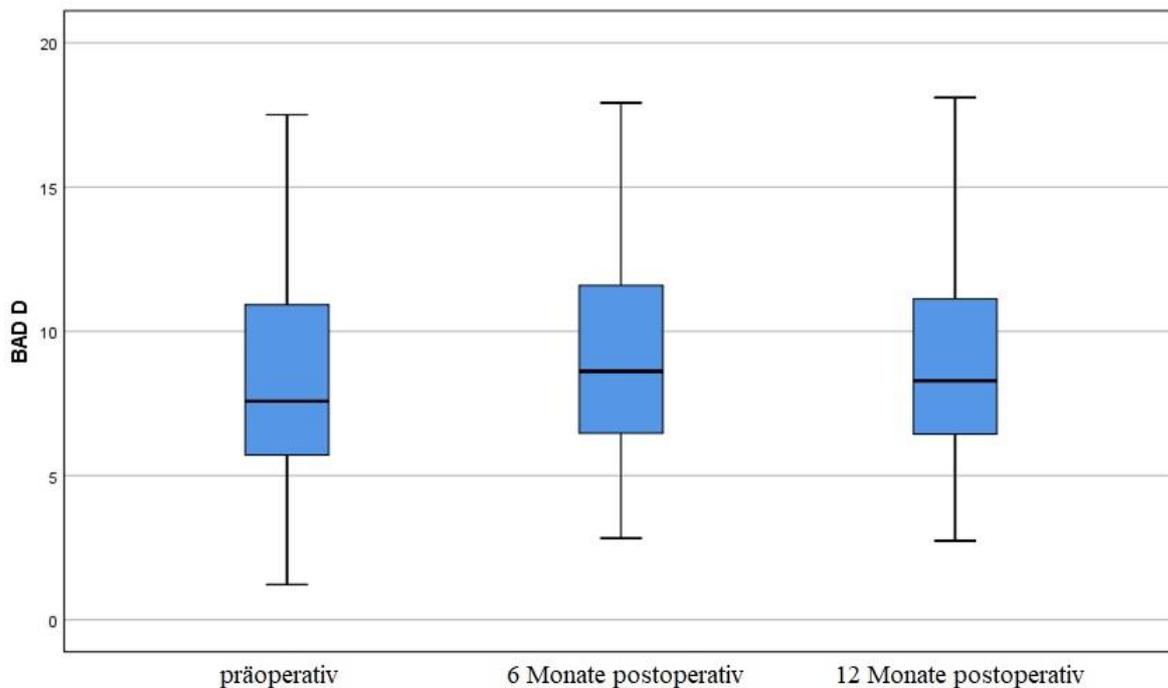
### 5.1.1.2 Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD D)

Der tomographische Parameter der Pentacam® BAD D erhöhte sich vom präoperativen Wert  $8,4 \pm 3,7$  nach 6 Monaten statistisch signifikant auf den postoperativen Wert  $9,1 \pm 3,6$  ( $p < 0,001$ ) und auf  $8,9 \pm 3,5$  nach 12 Monaten ( $p = 0,051$ , siehe *Tabelle 3* und *Abbildung 19*).

**Tabelle 3:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters BAD D und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
<b>BAD D</b>	MW	8,4	9,1	8,9	0 [per Definition]
	SD	3,7	3,6	3,5	
	Median	7,6	8,6	8,3	
	p-Wert		<b>p &lt; 0,001</b>	p = 0,051	

**Abbildung 19:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters BAD D im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



## 5.1.2 Parameter des Corvis® ST

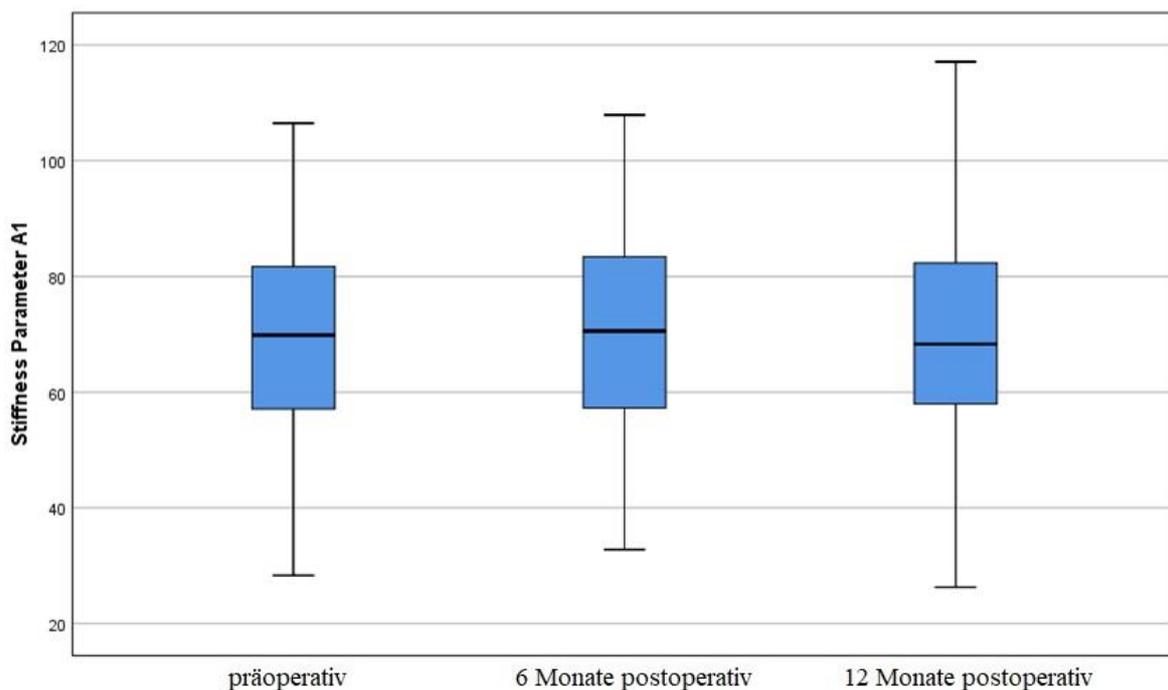
### 5.1.2.1 Stiffness Parameter A1 (SP A1)

Vor dem CXL wurde für den CST-Parameter SP A1 ein Wert von  $69,9 \pm 17,2$  bestimmt. Nach 6 Monaten hat sich dieser Wert auf  $70,4 \pm 17,2$  ( $p=1,0$ ) und nach 12 Monaten auf  $71 \pm 18,2$  ( $p=1,0$ ) nicht signifikant erhöht. Die Werte sind in in *Tabelle 4* und *Abbildung 20* dargestellt.

**Tabelle 4:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters SP A1 und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
<b>Stiffness Parameter A1</b>	MW	69,9	70,4	71,0	102,32 [38]
	SD	17,2	17,2	18,2	12,55 [38]
	Median	69,9	70,6	68,3	
	p-Wert		p=1,0	p=1,0	

**Abbildung 20:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters SP A1 im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



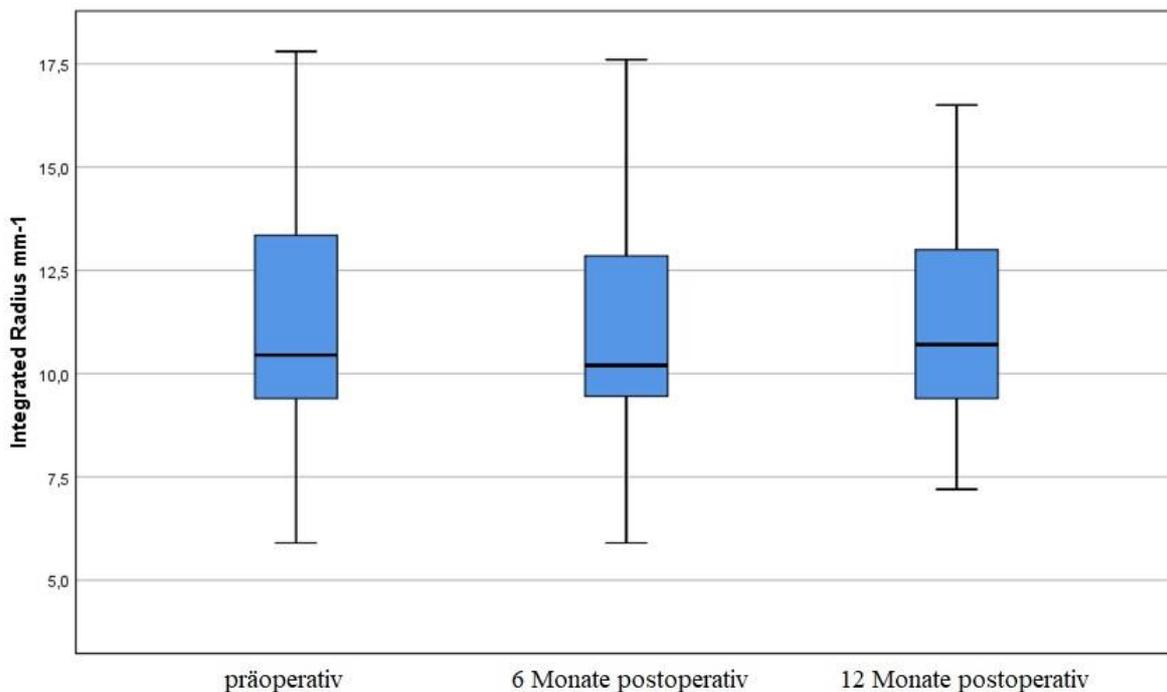
### 5.1.2.2 IntegratedRadius (IR)

Der inverse konkave Radius der Hornhaut (IntegratedRadius) des CST nahm von präoperativ gemessenen  $11,1 \pm 2,6 \text{ mm}^{-1}$  auf  $10,9 \pm 2,6 \text{ mm}^{-1}$  nach 6 Monaten ( $p=1$ ) und  $11,1 \pm 2,5 \text{ mm}^{-1}$  nach 12 Monaten ( $p=1$ ) postoperativ ab (siehe *Tabelle 5* und *Abbildung 21*).

**Tabelle 5:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters IntegratedRadius und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
<b>IntegratedRadius [mm<sup>-1</sup>]</b>	MW	11,1	10,9	11,1	9,01 [38]
	SD	2,6	2,6	2,5	0,86 [38]
	Median	10,5	10,2	10,7	
	p-Wert		p=1,0	p=1,0	

**Abbildung 21:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters Integrated Radius im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



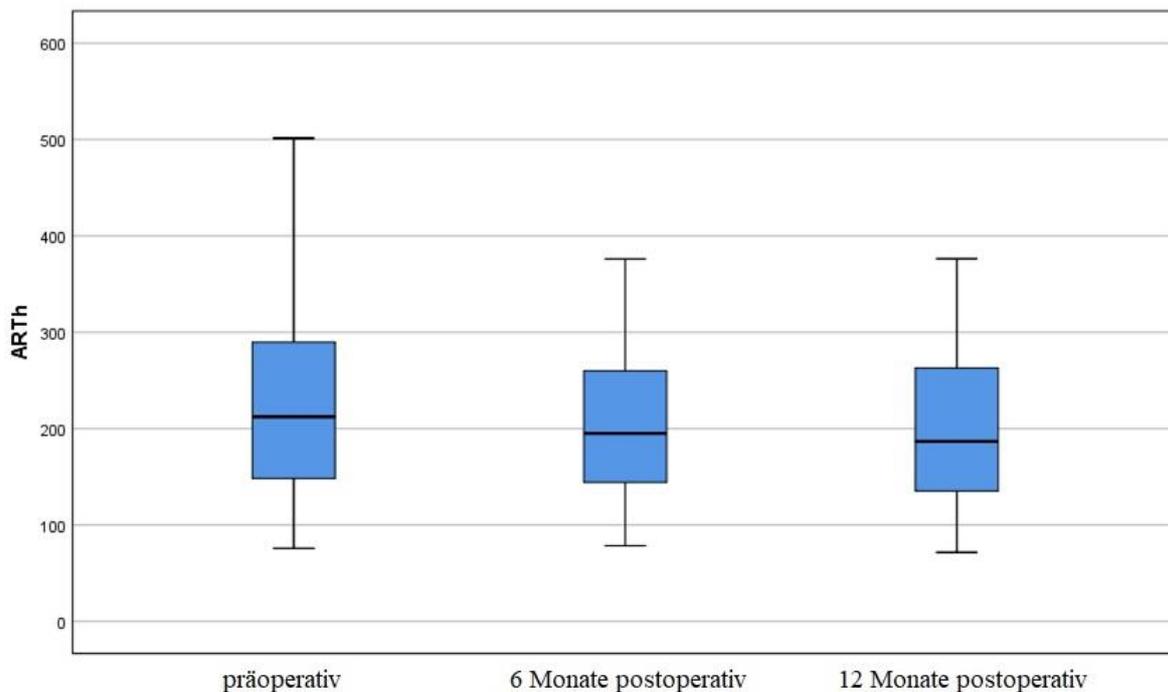
### 5.1.2.3 Ambrósio's relational thickness to the horizontal profile (ARTh)

Für den Parameter ARTh des CST konnte präoperativ ein mittlerer Wert von  $229,9 \pm 109,6$  ermittelt werden. Postoperativ fiel dieser Wert nach 6 Monaten statistisch signifikant auf  $204,8 \pm 84,9$  ( $p=0,017$ ) und nach 12 Monaten auf  $205,3 \pm 93,7$  ( $p=0,022$ ). *Tabelle 6* und *Abbildung 22* zeigen die Entwicklung des Parameters im zeitlichen Verlauf.

**Tabelle 6:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters ARTh und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
<b>ARTh</b>	MW	229,9	204,8	205,3	495,2 [38]
	SD	109,6	84,9	93,7	84,0 [38]
	Median	212,3	195,2	186,8	
	p-Wert		<b>p=0,017</b>	<b>p=0,022</b>	

**Abbildung 22:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters ARTh im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



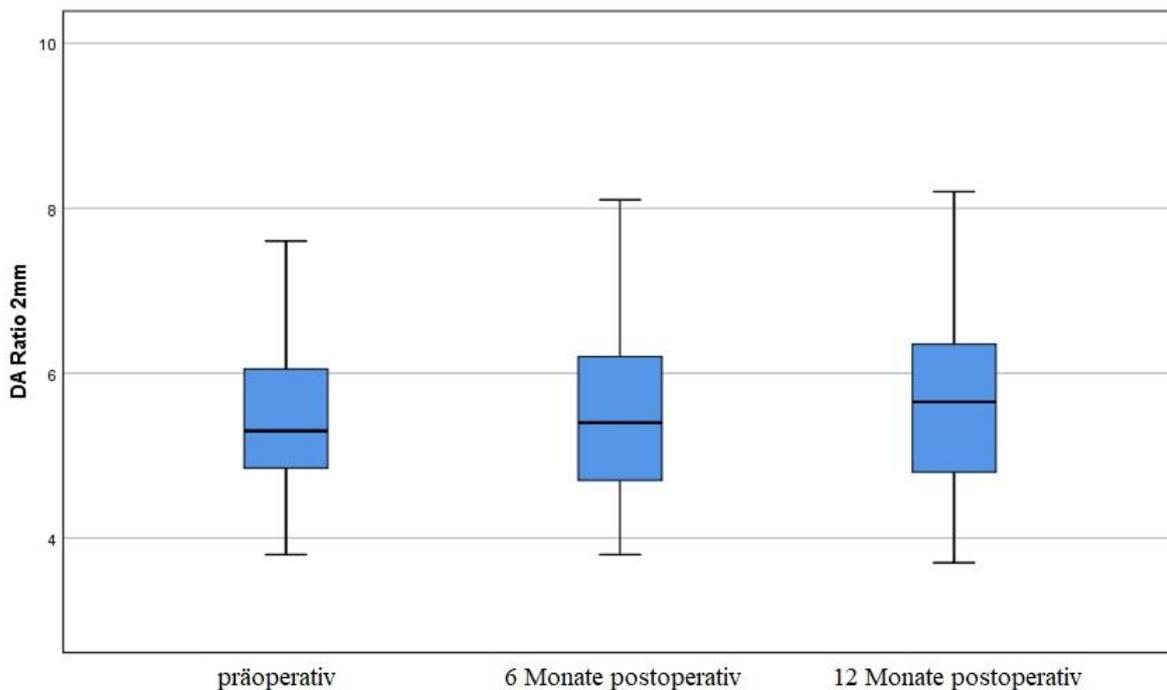
### 5.1.2.4. Deformation Amplitude Ratio 2 mm (DA Ratio 2 mm)

Bezüglich des Parameters DA Ratio wurde präoperativ ein Wert von  $5,6 \pm 1,3$  ermittelt. 6 Monate postoperativ wurde der gleiche Wert von  $5,6 \pm 1,2$  ( $p=1,0$ ) und 12 Monate postoperativ ein Wert von  $5,7 \pm 1,2$  ( $p=1,0$ ) gemessen (siehe *Tabelle 7* und *Abbildung 23*).

**Tabelle 7:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters DA Ratio und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
<b>DA Ratio 2 mm</b>	MW	5,6	5,6	5,7	4,6 [38]
	SD	1,3	1,2	1,2	0,38 [38]
	Median	5,3	5,4	5,7	
	p-Wert		$p=1,0$	$p=1,0$	

**Abbildung 23:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters DA Ratio 2mm im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



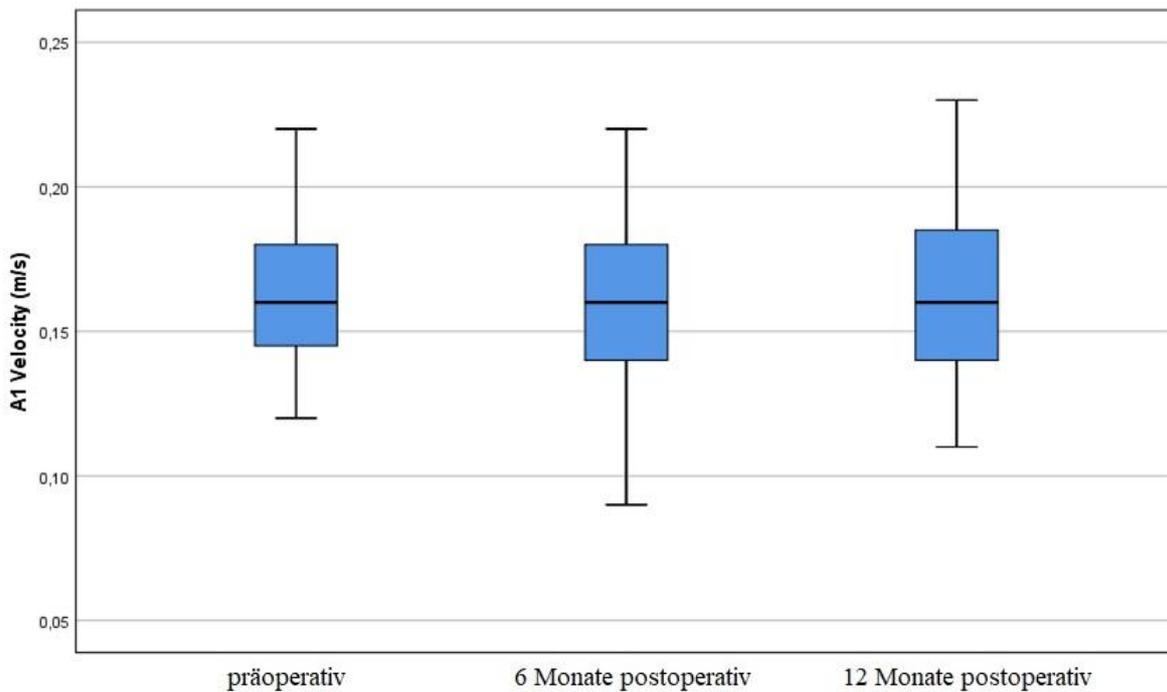
### 5.1.2.5 A1 velocity

Für den CST Parameter A1 velocity wurde vor dem CXL ein Mittelwert von  $0,16 \pm 0,03$  m/s und 6 bzw. 12 Monate postoperativ jeweils ein Wert von  $0,16 \pm 0,02$  m/s (jeweils  $p=1,0$ ) bestimmt (vergleiche *Tabelle 8* und *Abbildung 24*).

**Tabelle 8:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters A1 velocity und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesunde Augen
A1 velocity [m/s]	MW	0,16	0,16	0,16	0,15 [41]
	SD	0,03	0,02	0,02	
	Median	0,16	0,16	0,16	
	p-Wert		$p=1,0$	$p=1,0$	

**Abbildung 24:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters A1 velocity im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



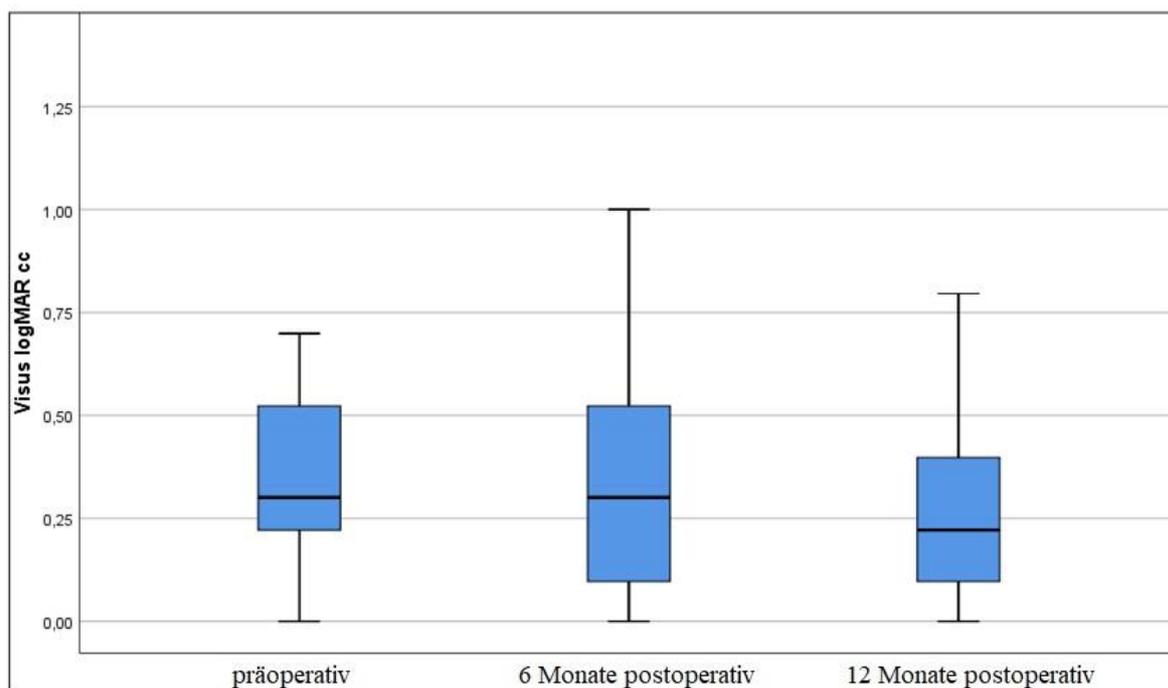
### 5.1.3 Visus logMAR cc

Es wurde außerdem der mittlere bestkorrigierte (cc) Visus in logarithmisch skaliertes Form bestimmt (logMAR). Präoperativ wurde ein durchschnittlicher Wert von  $0,39 \pm 0,3$  gemessen. 6 Monate postoperativ zeigte sich eine nicht signifikante Verbesserung auf  $0,34 \pm 0,3$  ( $p=0,286$ ) und 12 Monate postoperativ auf  $0,31 \pm 0,3$  ( $p=0,077$ ). Der Verlauf der Visus-Werte ist in *Tabelle 9* und *Abbildung 25* verdeutlicht.

**Tabelle 9:** Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters c.c.-logMAR Visus und der Vergleichswert gesunder Augen.

Parameter [Einheit]		Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	Gesundes Auge
Visus					
<b>Visus logMAR cc</b>	MW	0,39	0,34	0,31	0,004 [38]
	SD	0,3	0,3	0,3	0,02 [38]
	Median	0,3	0,3	0,2	
	p-Wert		p=0,286	p=0,077	

**Abbildung 25:** Grafische Darstellung von Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters Visus logMAR cc im Vergleich präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ.



### 5.1.4 ABCD-Klassifikation

Hinsichtlich der ABCD-Klassifikation konnte nachgewiesen werden, dass die Schweregrade der einzelnen Parameter im Durchschnitt unverändert blieben. Der Parameter A (Vorderflächenkrümmung) verbesserte sich vom präoperativ bestimmten Wert  $2,09 \pm 1,2$  geringfügig auf  $2,02 \pm 1,3$  nach 6 Monaten ( $p=1,0$ ) und auf  $1,98 \pm 1,2$  nach einem Jahr ( $p=1,0$ ). Der Parameter B (Rückflächenkrümmung) verschlechterte sich geringfügig von dem Wert  $2,93 \pm 1,2$  vor dem CXL auf den Wert  $3,04 \pm 1,1$  nach 6 Monaten ( $p=0,477$ ) und  $3,02 \pm 1,1$  nach 12 Monaten ( $p=0,598$ ). Präoperativ zeigte Parameter C (Hornhautdicke an der dünnsten Stelle) den Wert  $1,13 \pm 0,7$ , welcher sich auf  $1,36 \pm 0,8$  nach 6 Monaten ( $p=0,001$ ) und auf  $1,45 \pm 0,9$  nach einem Jahr erhöhte ( $p<0,001$ ). Parameter D (bestkorrigierter Brillen-Fernvisus) verbesserte sich von einem präoperativen Wert von  $1,7 \pm 0,9$  auf einen Wert von  $1,61 \pm 0,8$  nach 6 Monaten ( $p=1,0$ ) und auf  $1,5 \pm 0,8$  nach 12 Monaten ( $p=0,257$ ). Die Schweregrade der Parameter wurden präoperativ mit durchschnittlich A2B3C1D2 bestimmt. Sie haben nach 6 und 12 Monaten den gleichen Wert von A2B3C1D2. *Tabelle 10* und *Abbildung 26* zeigen die Entwicklung der Schweregrade der Parameter im zeitlichen Verlauf.

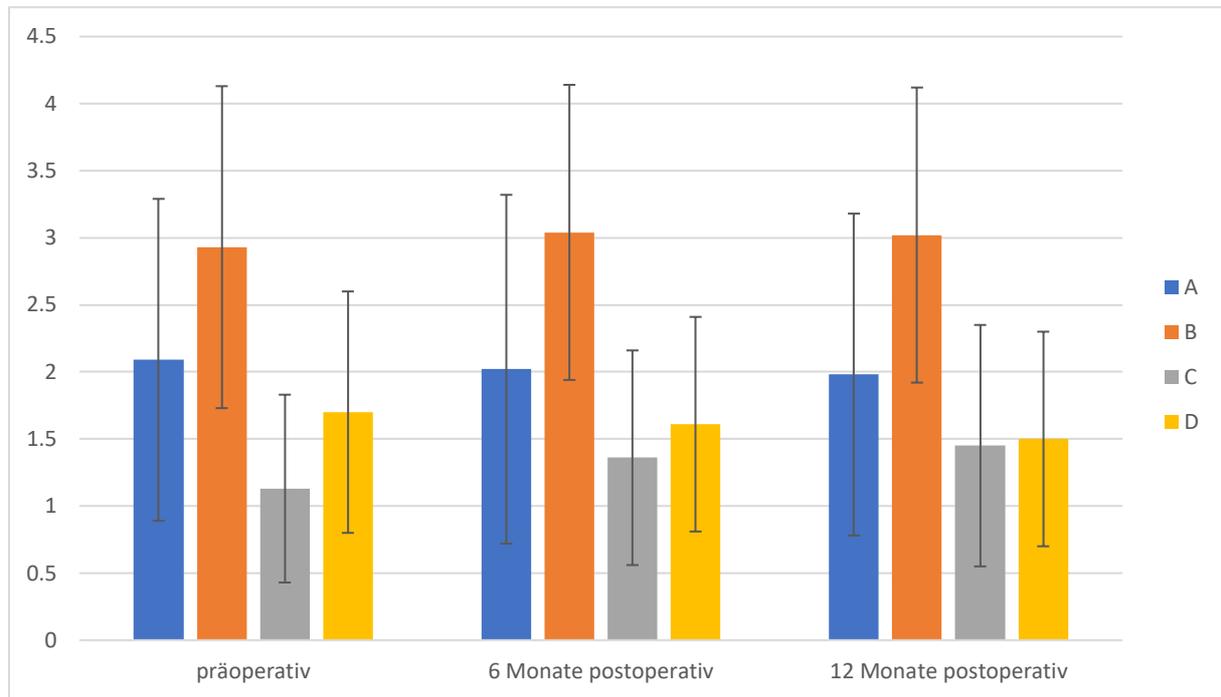
**Tabelle 10:** Vergleich ABCD-Klassifikation bzw. Schweregrade der einzelnen Parameter präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ. (Entnommen aus Feld et al. (2023) Die Biomechanik der Hornhaut vor und nach Crosslinking bei Patienten mit Keratokonus. *Ophthalmologie online ahead of print; [64]*).

Parameter	Wert	Präoperativ	6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ
		Anzahl Augen	Anzahl Augen	Anzahl Augen
<b>A</b>	0	8	10	10
	1	7	5	7
	2	23	26	22
	3	8	4	8
	4	10	11	9
MW $\pm$ SD		<b>2,09 <math>\pm</math> 1,2</b>	<b>2,02 <math>\pm</math> 1,3</b>	<b>1,98 <math>\pm</math> 1,2</b>
p-Wert			p=1,0	p=1,0
<b>B</b>	0	3	3	2

	1	2	1	2
	2	18	15	17
	3	6	9	7
	4	27	28	28
MW ± SD		<b>2,93 ± 1,2</b>	<b>3,04 ± 1,1</b>	<b>3,02 ± 1,1</b>
p-Wert			p=0,477	p=0,598
<b>C</b>	0	12	9	9
	1	27	23	21
	2	15	19	20
	3	2	5	4
	4	-	-	-
MW ± SD		<b>1,13 ± 0,7</b>	<b>1,36 ± 0,8</b>	<b>1,45 ± 0,9</b>
p-Wert			<b>p=0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>D</b>	0	6	7	6
	1	16	15	24
	2	25	27	18
	3	7	7	8
	4	2	-	-
MW ± SD		<b>1,7 ± 0,9</b>	<b>1,61 ± 0,8</b>	<b>1,5 ± 0,8</b>
p-Wert			p=1,0	p=0,257
ABCD-Durchschnitt		<b>A2B3C1D2</b>	<b>A2B3C1D2</b>	<b>A2B3C1D2</b>

*A Vorderflächenkrümmung, B Rückflächenkrümmung, C Hornhautpachymetrie an der dünnsten Stelle, D bestkorrigierter Fernvisus mit Brille*

**Abbildung 26:** Grafische Darstellung des Mittelwerts der Parameter der ABCD-Klassifikation im zeitlichen Verlauf. (Entnommen aus Feld et al. (2023) Die Biomechanik der Hornhaut vor und nach Crosslinking bei Patienten mit Keratokonus. *Ophthalmologie Online ahead of print*; [64]).



## 6 Diskussion

### 6.1 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand

Ein wesentliches Merkmal des progredienten KK ist die Ansteilung der Hornhaut und damit einhergehend die Erhöhung der Brechkraft. Epstein et al. konnten nachweisen, dass  $K_{\max}$  ein gutes Einzelkriterium darstellt, um eine Progression oder das Aufhalten des KK zu bewerten [42]. Dem wurde von Duncan et al. entgegnet, dass es ein ungeeigneter Parameter zur Progressionsbeurteilung sei und nicht immer den Grad der Ektasie widerspiegele [43]. In zahlreichen Studien konnte eine Abflachung der maximalen Krümmung der Hornhautvorderfläche bzw. eine Abnahme der keratometrischen Brechkraft  $K_{\max}$  durch das CXL nachgewiesen werden, wie bereits von Lang et al., Konrad et al. oder Raiskup et al. beschrieben wurde [2, 3, 6]. In dem von Lang et al. veröffentlichten Review wurden insgesamt 6 randomisierte prospektive Studien untersucht, in denen gegenüber den Kontrollgruppen eine statistisch signifikante Abflachung in der Keratometrie bei den mit CXL behandelten Patienten gezeigt werden konnte [2]. Die 2020 publizierte, retrospektive Studie von Konrad et al. untersuchte 136 konsekutive Augen von 107 Patienten mit progressivem KK zwischen Dezember 2008 bis März 2018. Die Langzeitergebnisse nach CXL zeigten im Verhältnis zu präoperativen Ausgangswerten zu allen Beobachtungszeitpunkten eine signifikante Reduktion der via Scheimpflug-Kamera bestimmten Keratometriewerte. In der vorliegenden Studie wurde 6 bzw. 12 Monate postoperativ eine sehr geringe, nicht signifikante Abnahme von  $K_{\max}$  nachgewiesen, welche als Tendenz eine Verminderung der maximalen Vorderflächenkrümmung reflektiert und einen geringfügig verbesserten Visus erklären kann [12]. Eine Abflachung der Hornhaut ( $K_{\max}$  und Astigmatismus) kann mit einem signifikanten Anstieg der Sehschärfe einhergehen [3]. Es sind allerdings längere Nachbeobachtungszeiträume notwendig, um Langzeiterfahrung zu sammeln und den dauerhaften Erfolg des CXL anhand der Topografie bewerten zu können.

Der Gesamtwert D des BAD D zeigte 6 Monate postoperativ eine statistisch signifikante Erhöhung und eine nicht-signifikante Steigerung nach einem Jahr. Flockerzi et al. konnten in ihrer Studie zum biomechanischen E-Staging nach akzeleriertem CXL bei KK, welches die Quantifizierung früher biomechanischer Veränderungen im Zeitverlauf ermöglicht und Anzeichen einer Verbesserung nach CXL erkennen kann (Progressionsanalyse eines KK basierend auf einer Ausgangsmessung), 5 Monate postoperativ an 22 Hornhäuten dieses Ergebnis bestätigen und ebenfalls einen signifikanten Anstieg nachweisen. Nach 11 Monaten wurde an 49 Hornhäuten ein geringer, nicht signifikanter Anstieg des BAD D gemessen [44].

Insgesamt kommt es nach dem initialen Anstieg der ersten postoperativen Monate wieder zu einer Annäherung an präoperative Ausgangswerte. Das kann darauf hindeuten, dass die Hornhaut ein Jahr nach CXL beginnt, sich biomechanisch dem präoperativen Status anzunähern, wie bereits von Flockerzi et al. beschrieben wurde [44]. Unter anderem Hashemi et al. zeigten, dass der tomographische Parameter BAD D geeignet ist, um einen (subklinischen) KK zu diagnostizieren [45]. In ihrer Studie wurden pachymetrische, aberrometrische und topometrische Parameter von 262 erkrankten und 97 gesunden Augen bei Patienten mit definitivem und subklinischem KK auf Grundlage einer Pentacam® High Resolution Untersuchung in Bezug auf die Gültigkeit bei der Diagnose KK ausgewertet [45]. Durch die Auswertung des Gesamtwerts D des BAD in Kombination mit anderen Parameter der Pentacam® (ISV (Index of Surface Variance) und IVA (Index of Vertical Asymmetry)) ist es möglich, subklinische Keratokonusformen mit hoher Sensitivität und Spezifität zu erkennen [45]. Den definitiven KK betreffend hat BAD D als Index eine gute diagnostische Validität, sollte aber als Erweiterung des bereits existierenden diagnostischen Spektrums wie der Keratometrie oder Hornhautdicke angesehen werden [45]. Zurzeit steht mehr die frühe Keratokonusdiagnostik bzw. die Prognose der ektatischen Erkrankung anhand dieses Parameters im Fokus als die Bewertung der Keratokonusausprägung im Verlauf. Durch die möglichst frühe Diagnostik kann gegebenenfalls die frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen erfolgen.

Der CST Parameter SP A1 wird während der 1. Applanation, also der Phase der Einwärtsbewegung der Hornhaut durch den Luftimpuls, gemessen und spiegelt die Steifigkeit der Hornhaut wider [11]. Die 6 und 12 Monate postoperativ gemessenen Werte sind im Vergleich mit den präoperativen Ausgangswerten geringfügig angestiegen. Die zunehmenden Werte können eine Stabilisierung der kornealen Steifigkeit gegen die Deformation andeuten. Hinsichtlich der postoperativen Entwicklung des Parameters existieren verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Jabbarvand et al. konnten in einer longitudinalen prospektiven Studie aus dem Jahr 2021 zu den topografischen und biomechanischen Veränderungen bei mit Epi-Off-CXL behandelten Keratokonus-Patienten an 67 Augen von 67 Patienten 6 Monate nach CXL eine signifikante Zunahme von SP A1 nachweisen [46]. Vinciguerra et al. konnten 2017 in einer prospektiven klinischen Studie zu frühen biomechanischen Veränderungen der Hornhaut nach CXL bei progressivem KK (gemessen mit CST), in der allerdings nur 34 Augen einen Monat nach CXL ausgewertet wurden, postoperativ einen signifikanten Anstieg von SP A1 nachweisen [40]. Die Autoren der Studie empfahlen die Verwendung ihrer untersuchten Parameter zur frühen Bewertung der Wirksamkeit des CXL

[40]. Im Gegensatz dazu konnten Sedaghat et al. 2018 in einer longitudinalen Vergleichsstudie über die langfristigen Veränderungen der Hornhautbiomechanik, -topographie und -tomographie vor und 4 Jahre nach CXL (Dresden-Protokoll: Abrasio des Epithels, 30 Minuten 0,1% Riboflavin Tropfen, UV-A-Bestrahlung Kornea  $3 \text{ mW/cm}^2$  über 30 Minuten) an 18 Augen von 18 Patienten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich SP A1 beobachten [47]. Flockerzi et al. konnten 2022 in ihrer Studie an 21 Hornhäuten von 18 Patienten 23 Monate nach CXL eine erhöhte korneale Rigidität beziehungsweise einen signifikanten Anstieg von SP A1 nachweisen [44]. Es zeigte sich postoperativ eine Erhöhung in Richtung der Messwerte gesunder Probanden [38].

Ein höherer Radius im konkaven Stadium der Hornhautverformung nach dem Luftimpuls und demnach ein geringerer Wert des inversen Radius ist mit einer steiferen und widerstandsfähigeren Hornhaut assoziiert [2, 40]. Dementsprechend können die in der vorliegenden Arbeit, mit den Werten der Ausgangsuntersuchung vergleichbaren, postoperativen Messwerte auf eine Stabilisierung der kornealen Steifigkeit hindeuten. Jabbarvand et al., Vinciguerra et al. und Sedaghat et al. konnten in Ihren Studien eine statistisch signifikante Abnahme des inversen Radius nachweisen, die auf eine erhöhte Widerstandsfähigkeit nach CXL hindeutete [40, 46, 47].

Hinsichtlich des CST Parameters ARTh konnte in der Langzeitbeobachtung nach CXL sowohl 6 als auch 12 Monate postoperativ eine signifikante Abnahme beobachtet werden. In bereits veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, dass geringere Werte des Parameters ARTh eine zentral dünnere Hornhaut mit einer schnellen Dickenzunahme zu äußeren Hornhautteilen andeuten [44, 65]. Ein möglicher Grund für das Ergebnis der vorliegenden Studie ist die postoperative Abnahme der Hornhautdicke und Abflachung der Hornhautspitze [38, 44]. Die beim CXL eingesetzte UVA-Strahlung kann zur Apoptose und Photonekrose der Keratozyten führen [5, 13, 28, 44, 66]. Eine weitere Möglichkeit, die gemessene, postoperative Abnahme der Hornhautdicke zu erklären, ist eine Unterschätzung der tatsächlichen Hornhautdicke durch die Scheimpflug-Kameras innerhalb der ersten 6-12 Monate nach CXL [44, 91, 92]. In Anbetracht der Studienlage sind weitere Veröffentlichungen abzuwarten, die diesen Parameter gerade in Bezug auf das CXL genauer untersuchen. Außerdem ist zu beachten, dass die Parameter ARTh, SP A1, DA Ratio und A1 velocity voneinander abhängen [39]. Eine isolierte Betrachtung von ARTh hat daher nur einen begrenzten Informationsgehalt [39].

Die Parameter DA Ratio (2 mm) und A1 velocity blieben in der vorliegenden Studie während des Untersuchungszeitraums im Verhältnis zu den Ausgangswerten auf dem gleichen Niveau,

was auf eine biomechanische Stabilisierung zurückzuführen werden kann [38]. Vinciguerra et al. konnten in einer prospektiven klinischen Studie an 34 Hornhäuten 1 Monat postoperativ eine signifikante Reduktion von DA Ratio beobachten und führten diese Veränderung auf eine biomechanisch steifere Hornhaut zurück [40]. Flockerzi et al. zeigten in einer Studie an 49 Hornhäuten 11 Monate postoperativ vergleichbare Werte für DA Ratio und A1 velocity [44]. In der 2019 von Hashemi et al. publizierten Studie über den Vergleich der zweijährigen Veränderungen der dynamischen Hornhautreaktion (DCR) zwischen verschiedenen CXL-Protokollen wurde in der 10-Minuten-Gruppe ebenfalls eine signifikante Abnahme von DA Ratio nachgewiesen [53]. Es wurde gezeigt, dass beide Protokolle nach zwei Jahren zu einer Stärkung der Hornhaut geführt haben und einige CST Parameter biomechanische Beweise für die Wirksamkeit liefern können [53]. Pedrotti et al. zeigten in ihrer Studie an 18 Augen ein Jahr nach CXL eine signifikante Abnahme von A1 velocity und führten sie auf die Versteifung der kornealen Strukturen zurück [48].

Der KK geht nicht zuletzt oft auch mit einer deutlichen Visusabnahme einher. Bezüglich des bestkorrigierten cc-Visus (logMAR) konnte sowohl 6 als auch 12 Monate nach CXL eine im Vergleich nicht signifikante Verbesserung der Sehschärfe festgestellt werden, was als sekundärer Effekt durch die induzierten Veränderungen der Hornhauttopografie erklärt werden kann [12]. Xanthopoulou et al. konnten 2022 in ihrer Studie an 151 KK-Hornhäuten von 124 Patienten nach einer initialen Verschlechterung 6 Wochen postoperativ eine kontinuierliche Visusverbesserung (logMAR) für einen Zeitraum von über 2 Jahren nach a-CXL nachweisen [19]. Insgesamt ist aber nicht immer eine signifikante Visusverbesserung nach CXL zu erwarten [1]. Das therapeutische Ziel liegt mehr im „Einfrieren“ des Status quo vor CXL [1]. Wenn der Visus präoperativ schon schlecht ist, stellt das CXL insgesamt keine gute Therapieoption dar [1].

Den einzelnen Parametern der ABCD-Klassifikation konnte 6 und 12 Monate postoperativ bei allen 56 Patienten durchschnittlich insgesamt der gleiche Schweregrad zugeteilt werden. Die signifikante Erhöhung des Parameters C deutet auf eine dünnere Hornhaut hin, was auch durch die signifikante Abnahme des CST Parameters ARTh beobachtet werden konnte. Die postoperative Änderung der Hornhautdicke kann als Bestandteil des Heilungsprozesses nach CXL gedeutet werden. In einer retrospektiven Studie von Konrad et al. mit 136 konsekutiven Augen von 107 Patienten mit progressivem KK zwischen 2008 bis 2018 zeigte die mittlere dünnste Stelle der Hornhaut in den ersten 6 Monaten eine signifikante Reduktion, wonach sie sich die Dicke wieder stabilisierte [3]. Für den Parameter D konnte analog zum logMAR cc-Visus eine nicht signifikante Verbesserung gezeigt werden. Danesh et al. zeigten in ihrer Studie

an 31 Augen, die mit CXL behandelt wurden, dass sich die ABC-Parameter und der bestkorrigierte Fernvisus ein Jahr postoperativ stabilisierten [49]. Vinciguerra et al. schlugen in ihrer Studie vor, dass die ABCD-Klassifikation besser als  $K_{\max}$  geeignet ist, um mögliche frühe Progressionsänderungen des KK zu erkennen [50]. Demnach hat die Anwendung der Klassifikation das Potenzial, auch frühe (Re-)Interventionen zu gewährleisten [50]. An dieser Stelle muss beachtet werden, dass der G-BA eine Progressionsbeurteilung durch die ABCD-Klassifikation nicht vorsieht und unter anderem die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft  $K_{\max}$  als klinische Indikation gilt [1, vergleiche Kapitel 3.6.2]. CXL kann eine effektive Methode sein, die Visusentwicklung und die Biomechanik bei progredientem KK zu verbessern. Hashemi et al. haben 2020 eine randomisierte klinische Studie veröffentlicht, in der die 4-Jahres-Langzeitergebnisse (Visus, Refraktion, Topographie, Hornhautzellzahl und -biomechanik) zwischen a-CXL und c-CXL Operationsprotokollen bei progressivem KK bezüglich ihrer Wirksamkeit verglichen wurden [51]. Für beide Protokolle wurde die Wirksamkeit bestätigt [51]. Die prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte klinische Studie von Hersh et al. aus dem Jahr 2017 hat an 205 Patienten mit progressivem KK die Sicherheit und Wirksamkeit von standardisiertem CXL zur Behandlung von KK bewertet und kam zu dem Ergebnis, dass CXL 1 Jahr nach der Behandlung wirksam bei der Verbesserung von  $K_{\max}$ , CDVA, UCVA war und ein gutes Sicherheitsprofil aufwies [52]. Auch Tomita et al. konnten 2014 an 48 Augen von 39 Patienten die Sicherheit als auch die Wirksamkeit von CXL nachweisen [54]. Im British Journal of Ophthalmology konnten O'Brart et al. 2011 in einer verblindeten, randomisierten, prospektiven, bilateralen Studie an 24 Patienten mit frühem/moderatem bilateralem KK die Effektivität und Sicherheit des CXL ebenfalls bestätigen [55].

## **6.2 Limitationen der vorgestellten Studie**

Die Anzahl der Patienten limitiert die Aussagekraft der vorliegenden Studie. Es bleiben weitere Veröffentlichungen mit größeren Fallzahlen über einen längeren Zeitraum abzuwarten, welche die Ergebnisse bestätigen können. Neben der geringen Anzahl an rekrutierten Patienten ist auch zu beachten, dass nur komplikationslose Fälle nach CXL eingeschlossen wurden. Eine Aussage zur Bewertung von möglichen Komplikationen und damit einhergehenden Nachbehandlungen konnte also nicht getroffen werden. Perspektivisch können weitere Untersuchungen zu den Parametern biomechanischer in-vivo Messungen der Hornhaut durchgeführt werden, um zu verifizieren, wie sicher (subklinische) Keratokonusformen von gesunden Augen unterschieden werden können (unabhängig von Einflussfaktoren wie Augeninnendruck oder Hornhautdicke)

und wie das bereits bestehende diagnostische, topo- und tomographische Spektrum sinnvoll erweitert werden kann. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der prä- und postoperativen Datenerhebung ist die Abhängigkeit von der Compliance des Patienten. Um vergleichbare Messungen zu erhalten ist es unabdingbar, diese unter vergleichbaren Bedingungen durchzuführen. Wenn beispielsweise die Kontaktlinsen-Karenz-Intervalle nicht eingehalten werden, können naturgemäß Verzerrungen der Messergebnisse, zum Beispiel in Form von Veränderungen in der Topographie beziehungsweise Oberflächengeometrie, resultieren [93].

### **6.3 Fazit**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bei mit CXL behandelten Keratokonuspatienten nach einem Kontrollzeitraum von 6 und 12 Monaten geringe Veränderungen bei einigen die Biomechanik der Hornhaut betreffenden Parametern. Es existieren auch Parameter, deren Untersuchungswerte postoperativ annähernd gleichblieben bzw. die sich nach 12 Monaten dem präoperativen Status annäherten, was auf eine Stabilisierung und das Aufhalten einer Krankheitsprogression hindeutet. Eine höhere Patientenanzahl und ein längerer Nachbeobachtungszeitraum sind allerdings notwendig, um klinisch langfristige Unterschiede und die Entwicklung der biomechanischen Eigenschaften präziser beurteilen zu können. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass CXL bei progredientem KK als sichere, effektive und komplikationsarme Therapiemöglichkeit das Potential hat, die Biomechanik der Hornhaut und die Visusentwicklung positiv zu beeinflussen und die Krankheitsprogression aufzuhalten.

## 7.1 Literaturverzeichnis

1. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, Razafimino S, Szentmáry N, Langenbacher A, Flockerzi E (2021) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Ophthalmologie* 118:1069-1088
2. Lang SJ, Reinhard T (2016) Crosslinking bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:713-716
3. Konrad EM, Röck D, Blumenstock G, Bartz-Schmidt KU, Röck T (2020) Langzeiterfahrungen des kornealen Crosslinkings bei Patienten mit progredientem Keratokonus an der Universitäts-Augenklinik Tübingen. *Ophthalmologie* 117:538-545
4. Müller PL, Löffler KU, Kohlhaas M, Holz FG, Herwig-Carl MC (2018) Morphologische Hornhautveränderungen nach Crosslinking bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* 235:809-819
5. Raiskup F, Terai N, Veliká V, Spörl E (2016) Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A-Licht bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:938-944
6. Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatziofas Z, Spörl E (2018) Keratokonus: heutige Therapieoptionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 235:1148-1158
7. Flockerzi E, Xanthopoulou K, Goebels SC, Zemova E, Razafimino S, Hamon L, Jullien T, Klühspies U, Eppig T, Langenbacher A, Seitz B (2021) Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center. *Br J Ophthalmol* 105:1069-1075
8. Seitz B (2016) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus und Oskar Fehr Lecture. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:692-694
9. Müßig L, Zemova E, Pattmüller J, Seitz B, Eppig T, Szentmáry N, Langenbacher A (2014) Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich. *Klin Monbl Augenheilkd* 231:1215-1223
10. Maier P, Reinhard T (2017) Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. *Ophthalmologie* 114:571-586
11. Brettl S, Franko Zeitz P, Fuchsluger TA (2018) Evaluation kornealer Biomechanik bei Keratokonus mithilfe dynamischer Ultra-High-Speed-Scheimpflug-Messung. *Ophthalmologie* 115:644-648
12. Kobashi H, Rong SS (2017) Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int* 2017:8145651
13. Spoerl E, Huhle M, Seiler T (1998) Introduction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 66:97-103

14. McMonnies CW (2005) The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens* 2:80-92
15. Taneri S, Oehler S (2015) Komplikationen nach Hornhautquervernetzung. *Klin Monbl Augenheilkd* 232:51-60
16. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T (2003) Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 135:620-627
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler TG (2003) Behandlung von Keratokonus durch Kollagenvernetzung. *Ophthalmologe* 100:44-49
18. Batista A, Breunig HG, Hager T, Seitz B, König K (2019) Early evaluation of corneal collagen crosslinking in ex-vivo human corneas using two-photon imaging. *Sci Rep* 9:10241
19. Xanthopoulou K, Milioti G, Daas L, Munteanu C, Seitz B, Flockerzi E (2022) Accelerated corneal crosslinking causes pseudoprogression in keratoconus within the first 6 weeks without affecting posterior corneal curvature. *Eur J Ophthalmol* 32:2565-2576
20. Hanet MS, Zimpfer A, Lepper S et al (2018) Keratoconus-like tomographic changes in a case of recurrent interstitial keratitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 8:4
21. Karolak JA, Gajecka M (2017) Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Mol Genet Genomics* 292:251-269
22. Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M (2019) Corneal Collagen Cross-Linking in the Stabilization of Keratoconus. *Dtsch Arztlbl Int* 116:184-190
23. Messmer EM, Meyer P, Herwig MC, Loeffler KU, Schirra F, Seitz B, Thiel M, Reinhard T, Kampik A, Auw-Haedrich C (2013) Morphological and immunohistochemical changes after corneal cross-linking. *Cornea* 32:111-117
24. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T (2004) Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 29:35-40
25. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbucher A (2013) Früherkennung des Keratokonus - Systemassistierte Screeningverfahren heute. *Klin Monbl Augenheilkd* 230:998-1004
26. Labiris G, Giarmoukakis A, Gatzioufas Z, Sideroudi H, Kozobolis V, Seitz B (2014) Diagnostic capacity of the keratoconus match index and keratoconus match probability in subclinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 40:999-1005
27. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbucher A (2015) Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements. *Am J Ophthalmol* 159:733-738

28. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW (1984) Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 28:293-322
29. Herber R, Terai N, Pillunat KR et al (2018) Dynamischer Scheimpflug-Analyser (Corvis ST) zur Bestimmung kornealer biomechanischer Parameter. *Ophthalmologie* 115:635-643
30. Flockerzi E, Häfner L, Xanthopoulou K, Daas L, Munteanu C, Langenbacher A, Seitz B (2022) Reliability analysis of successive Corneal Visualization Scheimpflug Technology measurements in different keratoconus stages. *Acta Ophthalmol* 100:83-90
31. Anton A, Neuburger M, Jordan JF, Wecker T, Lübke J, Heinzelmann S, Lapp T, Böhringer D, Reinhard T, Maier P (2017) Änderungen des Augeninnendrucks und der CorVis-Parameter nach LASIK. *Ophthalmologie* 114:445-449
32. Frings A, Linke SJ, Bauer EL, Druchkiv V, Katz T, Steinberg J (2015) Korneale Biomechanik: Corvis® ST-Parameter nach Laser-in-situ-Keratomilieusis. *Ophthalmologie* 112:740-745
33. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System (2016) *Klin Monbl Augenheilkd* 233:701-707
34. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW (2018) Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd* 6:680-688
35. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Belin MW, Zarei-Ghanavati S, Akbarzadeh R, Sabzi F, Yekta AA, Sadeghi Allahabadi J (2018) Changes in the ABCD Keratoconus Grade After Intracorneal Ring Segment Implantation. *Cornea* 37:1431-1437
36. Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP (2016) Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol* 94:675-678
37. Gatziofias Z, Seitz B (2013) Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus. *Ophthalmologie* 110:810-817
38. Yang K, Xu L, Fan Q, Zhao D, Ren S (2019) Repeatability and comparison of new Corvis ST parameters in normal and keratoconus eyes. *Sci Rep* 2019; 9(1)15379
39. Langenbacher A, Häfner L, Eppig T, Seitz B, Szentmáry N, Flockerzi E (2021) Keratokonusdetektion und Ableitung des Ausprägungsgrades aus den Parameters Corvis®ST: Eine Studie, basierend auf Algorithmen des Maschinlernens. *Ophthalmologie* 118:697-706

40. Vinciguerra R, Romano V, Arbabi EM, Brunner M, Willoughby CE, Batterbury M, Kaye SB (2017) In Vivo Early Corneal Biomechanical Changes After Corneal Cross-linking in Patients With Progressive Keratoconus. *J Refract Surg* 33:840-846
41. Wu Y, Guo LL, Tian L, Xu ZQ, Li Q, Hu J, Huang YF, Wang LQ (2021) Comparative analysis of the morphological and biomechanical properties of normal cornea and keratoconus at different stages. *Int Ophthalmol* 41:3699–3711
42. Epstein RL, Chiu YL, Epstein GL (2012) Pentacam HR criteria for curvature change in keratoconus and postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 12:890-894
43. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M (2016) Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)* 3:6
44. Flockerzi E, Xanthopoulou K, Daas L, Feld S, Langenbucher A, Seitz B (2022) Evaluation of Dynamic Corneal Response Parameters and the Biomechanical E-Staging After Accelerated Corneal Cross-Linking in Keratoconus. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 11:514-520
45. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Maleki A, Yazdani N, Khabazkhoob M (2016) Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol* 28:21-26
46. Jabbarvand M, Moravvej Z, Shahraki K, Hashemian H, Ghasemi H, Berijani S, Amiri Z, Jamali A (2021) Corneal biomechanical outcome of collagen cross-linking in keratoconic patients evaluated by Corvis ST. *Eur J Ophthalmol* 4:1577-1583
47. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R Jr, Roberts CJ, Yekta AA, Danesh Z, Reisdorf S, Khabazkhoob M, Heidari HR, Sadeghi J (2018) Long-term Evaluation of Corneal Biomechanical Properties After Corneal Cross-linking for Keratoconus: A 4-Year Longitudinal Study. *J Refract Surg* 12:849-856
48. Pedrotti E, Caldarella G, Fasolo A, Bonacci E, Gennaro N, Gregorio A, Marchini G (2019) Topographic and Biomechanical Changes after Application of Corneal Cross-Linking in Recurrent Keratoconus. *Int J Environ Res Public Health* 16:3872
49. Danesh Z, Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Yekta AA, Belin MW (2021) Corneal Stability and Visual Acuity 1 Year After Corneal Cross-linking Assessed Using the ABCD Keratoconus Staging System. *J Refract Surg* 37:700-706
50. Vinciguerra R, Belin MW, Borgia A, Piscopo R, Montericcio A, Confalonieri F, Legrottaglie EF, Rosetta P, Vinciguerra P (2021) Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg* 47:33-39

51. Hashemi H, Mohebbi M, Asgari S (2020) Standard and accelerated corneal cross-linking long-term results: A randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 30:650-657
52. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group (2017) United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology* 124:1259-1270
53. Hashemi H, Ambrósio R Jr, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Roberts CJ, Ghaffari R, Asgari S (2019) Two-year changes in corneal stiffness parameters after accelerated corneal cross-linking. *J Biomech* 93:209-212
54. Tomita M, Mita M, Huseynova T (2014) Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 40:1013-1020
55. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP (2011) A randomized prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 95:1519-1524
56. Ezra DG, Mehta JS, Allan BD (2007) Late corneal hydrops after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 5:639-640
57. Rubinfeld RS, Traboulsi El, Arentsen JJ, Eagle RC Jr. (1990) Keratoconus after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 6:420-422
58. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN (2008) The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 4:534-541
59. Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA (2006) Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J* 47(1):14-9
60. Metzger M, Navel V, Barrière JV, Kwiatkowski F, Hébraud J, Mulliez A, Béral L, Chiambaretta F, Dutheil F (2022) Benefits of using corneal topography to choose subjective refraction technique in keratoconus (RE-CON): a prospective comparative crossover clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 260:197-207
61. Wang Y, Xu L, Wang S, Yang K, Gu Y, Fan Q, Wang Q, Zhu M, Guo K, Pang C, Ren S, Zhao D (2022) A Hospital-Based Study on the Prevalence of Keratoconus in First-Degree Relatives of Patients with Keratoconus in Central China. *J Ophthalmol* 2022:6609531
62. Chan E, Chong EW, Lee SS, Franchina M, Yazar S, Eastwood P, McArdle N, Mackey DA, Lingham G (2023) Incidence and Prevalence of Keratoconus Based on Scheimpflug Imaging. *Ophthalmology* 130(4):445-448

63. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS (2022) Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye.* 45(3):101559
64. Feld S, Flockerzi E, Daas L, Xanthopoulou K, Sideroudi H, Langenbacher A, Seitz B (2023) Die Biomechanik der Hornhaut vor und nach Crosslinking bei Patienten mit Keratokonus. *Ophthalmologie online ahead of print*
65. Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morenghi E, Azzolini C, Vinciguerra P (2016) Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg* 32:803-810
66. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, Barabino S, Randleman JB (2016) In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf* 13:298-314
67. [https://www.pentacam.com/fileadmin/user\\_upload/pentacam.de/downloads/publikationen/artikel/2009\\_12\\_07\\_bad.pdf](https://www.pentacam.com/fileadmin/user_upload/pentacam.de/downloads/publikationen/artikel/2009_12_07_bad.pdf)
68. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus (2021) *Exp Eye Res* 202:108398
69. Avni-Zauberman N, Avni-Zauberman BS, Weissman A, Gildener-Leapman J, Ezra Nimni O, Berger Y, Zloto O (2021) Accelerated Versus Standard Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Keratoconus: One-Year Results. *Isr Med Assoc J* 23:811-814
70. Peña-García P, Peris-Martínez C, Abbouda A, Ruiz-Moreno JM (2016) Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. *J Biomech* 49:353-363
71. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M (2020) The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* 39:263-270
72. Mukhtar S, Ambati BK (2018) Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol* 38:2257-2266
73. Anitha V, Vanathi M, Raghavan A, Rajaraman R, Ravindran M, Tandon R (2021) Pediatric keratoconus - Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol* 69:214-225
74. <https://www.pentacam.com/de/news/das-neue-belin-abcd-progressions-display-1.html>

75. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T (2019) Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 97:e22-e35
76. Wollensak G, Iomdina E (2009) Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 35:540-546
77. Zheng X, Weng Y, Wang Y, Xin Y, Wu J, Ziad Masoud Abu Said A, Nguелемо Mayopa K, Akiti S, Li X, Wang C, Wang J, Eliasy A, Bao F, Chen S, Elsheikh A (2022) Long-term Effects of Riboflavin Ultraviolet-A-Induced CXL With Different Irradiances on the Biomechanics of In Vivo Rabbit Corneas. *J Refract Surg* 38:389-397
78. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T (2013) Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut [Complications of corneal cross-linking]. *Ophthalmologe* 110:639-644
79. Cagil N, Sarac O, Cakmak HB, Can G, Can E (2015) Mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: short-term complications. *J Cataract Refract Surg* 41:1730-1737
80. DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 37:588-598
81. Rüfer F, Schröder A, Erb C (2005) White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 24:259-261
82. Avedro, Inc. KXL® System Bedienungshandbuch, nach freundlicher Genehmigung durch Lutz Temme, Geschäftsführer Glaukos Germany GmbH; <https://www.glaukos.com/wp-content/uploads/2021/10/ML-00014-KXL-1-Operators-Manual-German-Rev-R.pdf>
83. Oculus Optikgeräte GmbH Gebrauchsanweisung Corvis ST (G/72100/2012-03/de); mit freundlicher Genehmigung durch Sven Reisdorf, PhD, vom 01.06.2023; [https://www.tekom.de/fileadmin/tekom.de/Die\\_tekom/tekom-Dokupreis/Dokupreis/Dokupreis\\_2012\\_16\\_OCULUS\\_Corvis\\_ST\\_23533.pdf](https://www.tekom.de/fileadmin/tekom.de/Die_tekom/tekom-Dokupreis/Dokupreis/Dokupreis_2012_16_OCULUS_Corvis_ST_23533.pdf)
84. <https://en.oculus.de/en/products/corneal-biomechanics/corvis-st/>
85. <https://www.oculus.de/de/produkte/corvis-st/>
86. <https://www.eyefox.com/produkt/433/oculus-corvis-st.html>
87. <https://www.oculus-onlineshop.de/tomographie/oculus-pentacam-axl.html>
88. <https://www.pentacam.com/de/augenoptiker-mit-pentacamr/modelle/pentacamr/basissoftware.html>

89. Lang G, Esser J, Gareis O, Lang G, Lang S, Spraul C, Wagner P, Hrsg (2019) Augenheilkunde. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme
90. Kling S, Hafezi F (2017) Corneal biomechanics - a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 37:240-252
91. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T (2010) Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 149:585-593
92. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS (2010) Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 36:2105-2114
93. Klühspies U, Grunder A, Goebels S, Schirra F, Seitz B (2013) Keratokonuslinse: Das kleine Korrektionswunder [Keratoconus lenses: the small correction miracle]. *Ophthalmologie* 110:830-836
94. <https://www.pentacam.com/de/modelle/software-aa.html>
95. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P (2020) ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 68:2831-2834

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mehrschichtige Hornhaut, schematische Darstellung .....	3
Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Hornhaut .....	5
Abbildung 3: Seitliche Übersicht Hornhaut, fortgeschrittener KK .....	7
Abbildung 4: Fortgeschrittener KK.....	9
Abbildung 5: Prinzip der photochemischen Vernetzung der Kollagenfibrillen bei CXL mit Riboflavin .....	13
Abbildung 6: KXL <sup>®</sup> System der Firma Avedro Inc. ....	14
Abbildung 7: Prinzip der Wirkungsweise des CXL.....	15
Abbildung 8: Frontale Ansicht der Pentacam <sup>®</sup> der Firma Oculus Optikgeräte GmbH.....	21
Abbildung 9: Software-Oberfläche der Pentacam <sup>®</sup> .....	22
Abbildungen 10 und 11: Frontale Ansicht des Corvis <sup>®</sup> .....	23
Abbildung 12: Scheimpflug-Aufnahme; Analysescreen des CST Display mit Parametern einer Beispielmessung an einem Demopatieneten .....	24
Abbildung 13: Kamerabild der 1. Applanation vor dem Eindrücken der Hornhaut durch den Luftimpuls .....	25
Abbildung 14: Kamerabild der stärksten Hornhautdeformation .....	26
Abbildung 15: Kamerabild der 2. Applanation nach der Auswärtsbewegung der Hornhaut... ..	26
Abbildung 16: CST Softwareoberfläche eines Demopatieneten .....	28
Abbildung 17: Belin ABCD Progression Display..... <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
Abbildung 18: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>K<sub>max</sub></b> .....	34
Abbildung 19: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>BAD D</b> .....	35
Abbildung 20: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>SP A1</b> .....	36
Abbildung 21: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>Integrated Radius</b> .....	37
Abbildung 22: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>ARTh</b> .....	38
Abbildung 23: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>DA Ratio 2mm</b> .....	39
Abbildung 24: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des Parameters <b>A1 velocity</b> ...	40
Abbildung 25: Median, Quartile und 95% Konfidenzintervall des <b>Visus logMAR cc</b> .....	41
Abbildung 26: Grafische Darstellung des Mittelwerts der Parameter der <b>ABCD-Klassifikation</b> im zeitlichen Verlauf. ....	44

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>ABCD-Klassifikation</b> von Belin und Duncan [1].....	31
Tabelle 2: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameter <b>K<sub>max</sub></b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	34
Tabelle 3: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>BAD D</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	35
Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>SP A1</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	36
Tabelle 5: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>IntegratedRadius</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	37
Tabelle 6: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>ARTh</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	38
Tabelle 7: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>DA Ratio</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	39
Tabelle 8: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte der Parametes <b>A1 velocity</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	40
Tabelle 9: Mittelwert, Standardabweichung, Median und p-Werte des Parameters <b>c.c.-logMAR Visus</b> und der Vergleichswert gesunder Augen .....	41
Tabelle 10: Vergleich <b>ABCD-Klassifikation</b> bzw. Schweregrade der einzelnen Parameter präoperativ und 6 bzw. 12 Monate postoperativ .....	42

## **8 Publikationsverzeichnis**

Feld S, Flockerzi E, Daas L, Xanthopoulou K, Sideroudi H, Langenbacher A, Seitz B (2023)  
Die Biomechanik der Hornhaut vor und nach Crosslinking bei Patienten mit Keratokonus.  
Ophthalmologie online ahead of print

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz ML, FEBO (Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum UKS in Homburg/Saar) dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, an der Klinik für Augenheilkunde zu promovieren.

Vom Entwurf des Studiendesign bzw. Überlassen des Studienthemas zum Schreiben des wissenschaftlichen Artikels, der Veröffentlichung des ‚Papers‘ im Journal *Die Ophthalmologie* hin zur Anfertigung dieser Dissertationsschrift hat er mich stets unterstützt, beraten, motiviert und mir Vertrauen geschenkt.

Er war stets geduldig und sehr gut erreichbar für Rückfragen aller Art.

Vielen herzlichen Dank für die exzellente Betreuung und den kritischen Diskurs.

Ein besonderer Dank gilt Frau Sideroudi, die mir bei der statistischen Auswertung der Studiendaten jederzeit großartige und schnelle Ergebnisse zukommen ließ. Ihre adäquate Umsetzung von Anfragen haben maßgeblich zum Erfolg der Studie beigetragen.

Sehr gerne möchte ich mich außerdem bei Herrn Oberarzt Dr. Elias Flockerzi für seine Unterstützung, Hilfsbereitschaft und die ausgezeichneten fachlichen Anregungen bedanken.

Frau Laura Könnel vom Direktionssekretariat von Professor Seitz möchte ich ebenfalls einen besonderen Dank aussprechen. Sie war immer äußerst hilfsbereit und hat alle meine Anfragen zuverlässig beantworten können.

Ein besonderer Dank gebührt außerdem dem leitenden Oberarzt Herrn Dr. Loay Daas und dem Leiter des Instituts für Experimentelle Ophthalmologie, Herrn Univ.-Prof. Dr. Achim Langenbacher, Dipl.-Ing. (Univ.). Herzlichen Dank für die Hilfe und Beratung.

Ein großer Dank möchte ich außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum UKS in Homburg/Saar für die Nutzung der Räumlichkeiten und den stets freundlichen Umgang bzw. Austausch aussprechen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Angelika und meinem Vater Georg, und meinen Freunden für die Unterstützung danken. Dank Eurer Hilfe konnte ich den Weg des Medizinstudiums und der Dissertation gehen.

## **10 Lebenslauf**

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