

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische
Informatik

Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metaanalyse und systematisches Review zur genetischen Prädisposition bei Keratokonus anhand von Polymorphismen

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: David Konrad Niethammer

geb. am 22.11.1993 in Neunkirchen/Saar

Tag der Promotion: 25.08.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung.....	8
2 Summary	9
3 Aktueller Kenntnisstand zum Keratokonus.....	10
3.1 Definition und Epidemiologie	10
3.2 Pathogenese/Krankheitsbild/Verlauf.....	10
3.3 Therapie	14
3.4 Untersuchte Gene	15
3.4.1 IL1B.....	15
3.4.2 COL4A4	16
3.4.3 LOX.....	16
3.4.4 COL5A1	16
3.4.5 MPDZ-NF1B	17
3.4.6 VSX1	17
3.4.7 HGF	17
3.4.8 ZNF469.....	18
4 Material und Methodik.....	19
4.1 Arbeitshypothese und Fragestellung	19
4.2 Datensuche.....	20
4.3 Statistische Auswertung	22
5 Metaanalyse: Ergebnisse	24
5.1 IL1B: rs16944.....	24
5.2 IL1B: rs1143627.....	31
5.3 COL4A4: rs2228557	37

5.4	LOX: rs2956540	43
5.5	Systematisches Review.....	49
5.5.1	COL5A1	49
5.5.2	MPDZ-NF1B	50
5.5.3	VSX	51
5.5.4	HGF	52
5.5.5	COL4A4	54
5.5.6	LOX.....	54
5.5.7	ZNF469.....	55
6	Diskussion	63
6.1	IL1B: rs16944 und rs1143627	64
6.2	COL4A4: rs2228557	66
6.3	LOX: rs2956540	66
6.4	Systematisches Review.....	67
6.4.1	COL5A1	68
6.4.2	MPDZ-NF1B	68
6.4.3	VSX1	69
6.4.4	HGF	70
6.4.5	COL4A4	71
6.4.6	LOX.....	71
6.4.7	ZNF469.....	72
6.5	Fazit	73
7	Literaturverzeichnis.....	77
8	Tabellenverzeichnis.....	83
9	Abbildungsverzeichnis	84
10	Danksagung	86

11	Lebenslauf	87
----	------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
OCT	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
BAD-D	<i>Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display</i>
Kmax	<i>maximale Hornhautkrümmung</i>
d.h.	<i>das heißt</i>
UVA	<i>Ultraviolett-A-Strahlung</i>
µm	<i>Mikrometer</i>
DALK	<i>deep anterior lamellar keratoplasty</i>
PK	<i>perforierende Keratoplastik</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LOX	<i>Lysil-Oxidase</i>
COL	<i>Collagen</i>
MPDZ	<i>Multiple-PDZ-Domain-protein</i>
VSX	<i>Visual-System-Homeobox</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
Prisma	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>
SULB	<i>saarländische Universitäts- und Landesbibliothek</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
D	<i>Dioptrie</i>
I-S-Wert	<i>inferior-superior dioptrische Asymmetrie</i>

F	<i>Fälle</i>
K	<i>Kontrollen</i>
MAF	<i>Minor Allele Frequency</i>
BCVA	<i>Best Corrected Visual Acuity</i>
CCT	<i>Central Corneal Thickness</i>

1 Zusammenfassung

Der Keratokonus ist eine Hornhauterkrankung, die durch eine progressive Vorwölbung und Ausdünnung der Hornhaut charakterisiert ist. Diese führen zu einem irregulären Astigmatismus und einem verminderten Visus. Brillen, formstabile Kontaktlinsen, aber auch invasive Verfahren wie die perforierende Keratoplastik können zur Behandlung des Refraktionsfehlers dienen. Daneben kann das Crosslinking, welches die Hornhaut stabilisiert, oder der Einsatz intrakornealer Ringsegmente die Progression hemmen. Es gibt bis dato keine kausale Therapiemöglichkeit.

Die Genese des Keratokonus ist multifaktoriell. Neben Umweltfaktoren wie Augenreiben, Atopie oder dem Tragen von Kontaktlinsen deuten familiäre Studien darauf hin, dass auch die Genetik in der Genese des Keratokonus eine tragende Rolle spielt. Untersuchungen in verschiedenen Populationen deuten darauf hin, dass bestimmte Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) auf gewissen Genabschnitten mit dem Keratokonus assoziiert sein könnten.

Die vorliegende Dissertation gibt eine Übersicht über die verfügbare Studienlage zu ausgewählten Genen und Polymorphismen und deren potenzieller Assoziation mit dem Keratokonus. Sie enthält eine Metaanalyse zu den Genen IL1B (rs16944), IL1B (rs1143627), COL4A4 (rs222857) sowie LOX (rs2956540). Die Recherche wurde über die Plattformen PubMed, Web of Science und Google Scholar bis zum 11. Februar 2024 durchgeführt. Für jeden Polymorphismus wurden die Odds Ratio (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) des jeweils dominanten und rezessiven Modells berechnet. Zusätzlich wurde auf das Vorliegen eines Publication Bias untersucht. Darüber hinaus umfasst die Arbeit ein systematisches Review der Gene COL5A1 (rs1536482), MPDZ-NF1B (rs1324183), VSX (rs6050307), HGF (rs2286194, rs17501108, rs1014091, rs3735520), COL4A4 (rs2229813), LOX (rs1800449, rs10519694) sowie ZNF469 (rs9938149).

Insgesamt wurden aus 27 Fall-Kontroll-Studien 3927 Keratokonuspatienten und 8877 Kontrollpersonen analysiert. Innerhalb der Metaanalyse konnte das „T“-Allel des rs2228557-Polymorphismus im COL4A4-Gen als statistisch signifikanter protektiver Faktor gegen die Entwicklung eines Keratokonus identifiziert werden. Für andere Polymorphismen zeigten weder die Metaanalyse noch das systematische Review eindeutige Tendenzen.

2 Summary

Keratoconus is a corneal disease characterized by progressive bulging and thinning of the cornea. This leads to irregular astigmatism and reduced visual acuity.

Glasses, rigid contact lenses and even invasive procedures such as penetrating keratoplasty can be used to treat the refractive error. In addition, corneal cross-linking, which stabilizes the cornea and the use of intracorneal ring segments can inhibit progression. To date, there is no causal treatment option.

The etiology of keratoconus is multifactorial. In addition to environmental factors such as eye rubbing, atopy, and contact lenses use, family studies indicate that genetics may play a central role in disease development. Studies in different populations indicate that certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) on certain gene segments are associated with keratoconus.

This dissertation provides an overview of selected genes and polymorphisms and their association with keratoconus. It contains a meta-analysis of the genes IL1B (rs16944), IL1B (rs1143627), COL4A4 (rs222857) and LOX (rs2956540) available via the Pubmed, Web of Science and Google Scholar platforms up to February 11, 2024. The odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95%-CI) of the dominant and recessive model were calculated for each polymorphism. In addition, the presence of publication bias was investigated. Furthermore, this work includes a systemic review of the genes COL5A1 (rs1536482), MPDZ-NF1B (rs1324183), VSX (rs6050307), HGF (rs2286194, rs17501108, rs1014091, rs3735520), Col4A4 (rs2229813), LOX (rs1800449, rs10519694) and ZNF469 (rs9938149). A total of 3927 keratoconus patients and 8877 control subjects from 27 case-control studies were analyzed.

Within the meta-analysis, the “T”-allele of the rs2228557 polymorphism in the COL4A4 gene was identified as a statistically significant protective factor against the development of keratoconus. No clear statistically significant trends were identified for other polymorphisms.

3 Aktueller Kenntnisstand zum Keratokonus

3.1 Definition und Epidemiologie

Der Keratokonus (von griechisch „k`eras (Hornhaut) und „conus“ (Kegel)) ist eine Hornhautpathologie, die sich durch eine progrediente kegelförmige irreguläre Vorwölbung dieser auszeichnet. Die Folge ist eine bilaterale, häufig asymmetrisch parazentrale Verdünnung an der Kegelspitze. Diese Veränderungen führen wiederum zu refraktiven Veränderungen im Sinne einer Myopisierung und einem irregulären Astigmatismus. In fortgeschrittenen Stadien kann dies zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sehschärfe und damit auch zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen führen [45].

Die Prävalenz und Inzidenz des Keratokonus variieren erheblich in Abhängigkeit von Ethnizität und geographischer Region. Studien aus überwiegend kaukasischen Populationen geben Prävalenzen zwischen 0,2 bis 0,4 pro 100.000 in Russland und bis zu 4 pro 100.000 in Dänemark an. Im Gegensatz dazu zeigen Studien aus Asien oder dem nahen Osten deutlich höhere Prävalenzen. So zeigen sich beispielsweise im Iran Prävalenzen von 22 pro 100.000, während sie in Saudi-Arabien bis zu 4790 pro 100.000 reichen [6,16,56,69]. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die angegebenen Inzidenzen: Diese reichen von 3,6 pro 100.000 pro Jahr in Dänemark bis zu 22,3 pro 100.000 pro Jahr im Iran [6,69].

3.2 Pathogenese/Krankheitsbild/Verlauf

Die Ätiologie des Keratokonus ist nach aktuellem Kenntnisstand vielschichtig und nicht eindeutig. Unter anderem sind Veränderungen des kollagenen Gerüsts der Hornhaut, die mit einer verminderten biomechanischen Stabilität einhergehen, für die Entstehung des Keratokonus verantwortlich. Gewisse Risikofaktoren konnten identifiziert werden. Hierzu zählen neben exzessivem Augenreiben auch hormonelle und immunologische Einflüsse, darunter insbesondere Atopie [45].

Auch die genetische Prädisposition scheint eine Rolle in der Pathophysiologie zu spielen und deutet auf eine erbliche Komponente hin. Es wurde über ein gehäuftes Vorkommen in Familien sowie über das Auftreten bei eineiigen Zwillingen berichtet [23]. Zudem haben Genome-Wide Association Studies (GWAS) bestimmte Gen-Loci identifiziert, die

mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen könnten [25,28]. Bislang konnte jedoch keine Genmutation nachgewiesen werden, die unmittelbar zur Entstehung von Keratokonus führt. Daher wird der Keratokonus vom „International Committee for the Classification of Corneal Dystrophie“ bis zuletzt nicht als genetisch bedingte „Dystrophie“ gewertet [64].

Meistens beginnt der Keratokonus in der Pubertät. Durch die irreguläre Wölbung der Hornhaut kommt es hierbei zu einer progredienten, bilateralen aber häufig sehr asymmetrischen Myopisierung und irregulärem Astigmatismus. Durch Fortschreiten der Erkrankung bis typischerweise in das 3. bis 4. Lebensjahrzehnt kann es dadurch insbesondere ohne Behandlung zu tiefen stromalen Vernarbungen kommen, die einen deutlich herabgesetzten Visus mit sich führen.

Als seltene Sonderform bzw. Komplikation gilt der akute Keratokonus. Hierunter versteht man eine plötzliche, schmerzhafte einseitige Visusminderung, die auf einen Riss der Descemetmembran mit konsekutiver Verdickung des Stromaödems zurückzuführen ist. Oft wird der akute Keratokonus durch ein Trauma der Hornhaut, exzessives Reiben oder starken Husten ausgelöst [5].



Abbildung 1: Akuter Keratokonus mit Hydrops [54]

Die Diagnose des Keratokonus kann einerseits basierend auf klinischen Merkmalen erfolgen. Hierzu zählen der Fleischer-Ring (ringförmige, epitheliale Eisenablagerungen durch Tränenfilmpooling an der Kegelbasis), Vogt-Linien (sehr feine vertikale, parallele Descemet-Fältelungen, die bei Druck auf den Bulbus verschwinden), prominente

Hornhautnerven, oberflächliche Narben sowie das Munson-Zeichen (Ausbeulung des Unterlides beim Blick nach unten) [29].

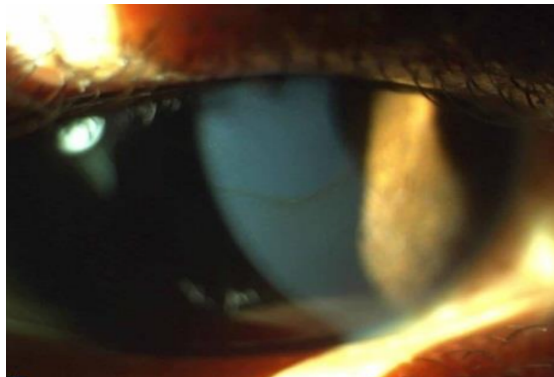


Abbildung 2: Fleischer Ring [29]

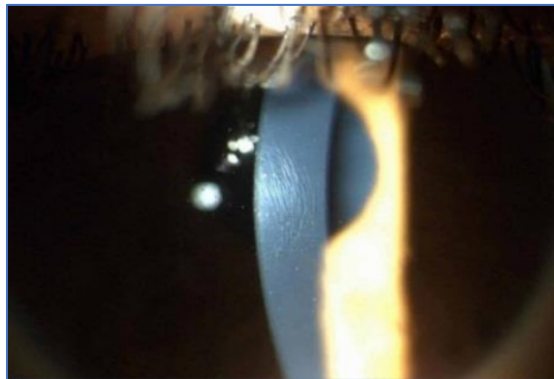


Abbildung 3: Vogt Striae [29]



Abbildung 4: Munson-Zeichen [29]

Diese an der Spaltlampe feststellbaren klinischen Merkmale sind allerdings häufig erst im fortgeschrittenen Stadium zu erkennen. Bei der Früherkennung eines Keratokonus spielen daher diagnostische Mittel der Topographie, Tomographie und Vorderabschnitts-OCT eine entscheidende Rolle.

Die sogenannte Amsler-Krumeich-Klassifikation kann als veraltetes System zur Einstufung des Keratokonus angesehen werden. Sie wurde 1947 von Marc Amsler vorgeschlagen und misst lediglich die zentrale vordere Hornhautkrümmung und die apikale Dicke [4]. Dahingegen bleiben in dieser Klassifikation modernere Bildgebungstechniken wie die Topographie und Tomographie unbeachtet.

Insbesondere die rotierende Scheimpflug-Tomographie (z.B. *Pentacam*) und die OCT, die beide neben der Hornhautoberfläche auch die Hornhautrückfläche darstellen, werden heute als diagnostisches Mittel angewandt. Diese „Tools“ ermöglichen es, einen Keratokonus möglichst früh zu erkennen. Hilfreich ist auch das Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD-D), welches das Risiko für Ektasien durch die Integration mehrerer Hornhautparameter frühzeitig einschätzen lässt.

Die ABCD-Klassifikation nach Belin/Ambrósio wird heute als ein führendes System zur Einteilung des Keratokonus anerkannt. Sie bietet eine übersichtliche Möglichkeit zur Bestimmung des Krankheitsstadiums des Keratokonus und ermöglicht zudem eine sinnvolle Verlaufsdokumentation, auf deren Basis wichtige Therapieentscheidungen getroffen werden.

Zur Klassifizierung werden fünf Parameter zugezogen, denen jeweils ein Buchstabe zugeordnet wird:

- **A:** Anteriorer Krümmungsradius (anterior radius of curvature)
- **B:** Posteriorer Krümmungsradius (posterior radius of curvature)
- **C:** Hornhautdicke am dünnsten Punkt (corneal pachymetry at thinnest point)
- **D:** Bestkorrigierter Visus mit Brille (distance best corrected vision with glasses)

Jedem der genannten Buchstaben wird dabei ein Schweregrad der Ziffern 0 bis 4 zugeordnet. Ergänzt wird ein „-“, wenn keine Hornhautnarben zu sehen sind, ein „+“, wenn Hornhautnarben zu sehen sind, die Irisdetails erkennen lassen und ein „++“, wenn die Hornhautnarben so weit fortgeschritten sind, dass Irisdetails verdeckt sind. So entsteht eine Buchstaben-Zahlen-Kombination, die einerseits den Schweregrad bestimmt und es zusätzlich ermöglicht, den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren und übersichtlich darzustellen [7,8].

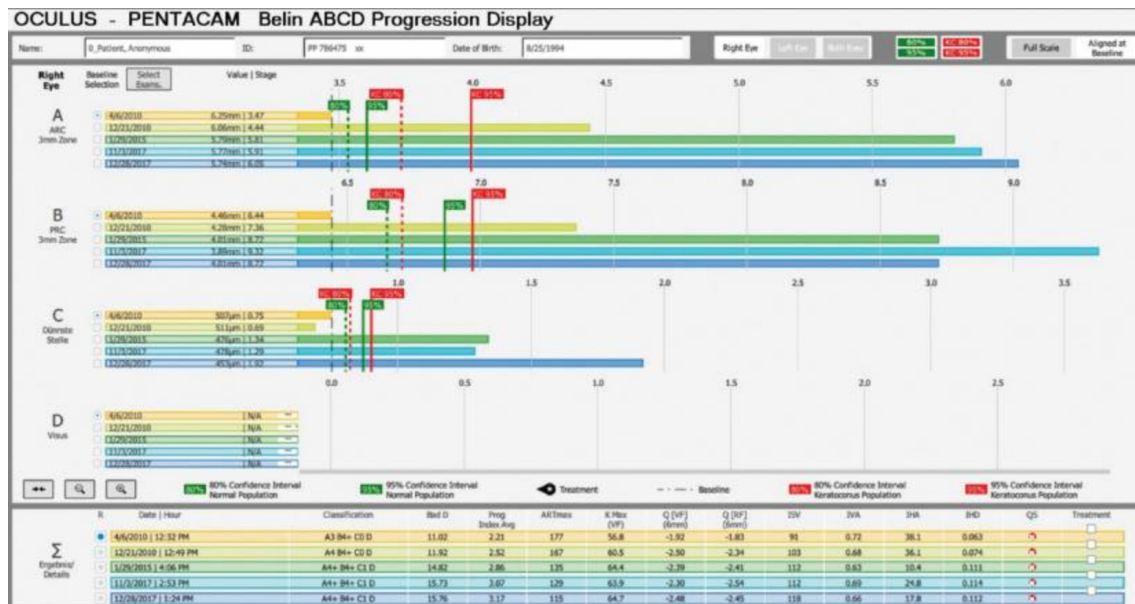


Abbildung 5: Belin ABCD Progressions display Übersicht der einzelnen Parameter (A,B,C,D) im Zeitverlauf sowie anderer relevanter Parameter (wie Kmax) [8]

3.3 Therapie

Die Möglichkeiten einer Therapie des Keratokonus richten sich nach dem Stadium der Erkrankung. Es gibt bis heute keinen kurativen Ansatz. Die Therapie zielt zum einen auf das Erreichen der bestmöglichen Sehkraft und zum anderen auf die Verlangsamung bzw. Verhinderung einer Progression der Erkrankung. Grundsätzlich werden die Therapieoptionen mit fortschreitendem Stadium invasiver.

In frühen Stadien des Keratokonus steht das Erreichen der bestmöglichen Sehkraft im Vordergrund. Hierzu zählen neben einer Brillenanpassung weiche oder formstabile sauerstoffdurchlässige Kontaktlinsen. Formstabile Kontaktlinsen haben hierbei den Vorteil, dass sie den zunehmend irregulären Astigmatismus besser ausgleichen können. Einen Nachteil stellen der geringe Tragekomfort und das häufig angegebene Fremdkörpergefühl dar, welches aber von vielen Patienten durch die erreichte Visusverbesserung in Kauf genommen wird [49].

Bei Progredienz des Keratokonus ist die Therapie der Wahl ein Riboflavin-UVA-Crosslinking. Voraussetzung sind eine stromale Hornhautdicke an der dünnsten Stelle von über 400 μm sowie das Fehlen von Hornhautnarben [30]. Ziel des Crosslinkings ist die Stabilisierung der Hornhaut durch die Vernetzung von Kollagenfasern im

Hornhautstroma. Invasivere Eingriffe können so herausgezögert bzw. vermindert werden [55].

Als weitere Therapieoption stehen intrastromale Hornhautimplantate zur Verfügung. Sie können dazu beitragen, sowohl den unkorrigierten als auch den bestkorrigierten Visus zu verbessern. Diese Ringe wirken, indem sie die zentralen und steileren Bereiche der Hornhaut abflachen, sodass die sich wölbende Hornhaut stabilisiert [20].

Im fortgeschrittenen Stadium, d.h. bei zu dünner Hornhaut oder beim Vorliegen von sehrelevanten Hornhautnarben, kann eine Hornhauttransplantation notwendig werden. Liegen die Narben im anterioren Hornhautstroma, kann die sogenannte DALK (deep anterior lamellar keratoplasty) eine geeignete Behandlungsoption darstellen. Bei tieferen Narben ist eine perforierende Keratoplastik (PK) indiziert [51]. Ziel dieser chirurgischen Maßnahmen ist es, die Hornhauttransparenz wiederherzustellen und eine deutliche Visusverbesserung zu ermöglichen.

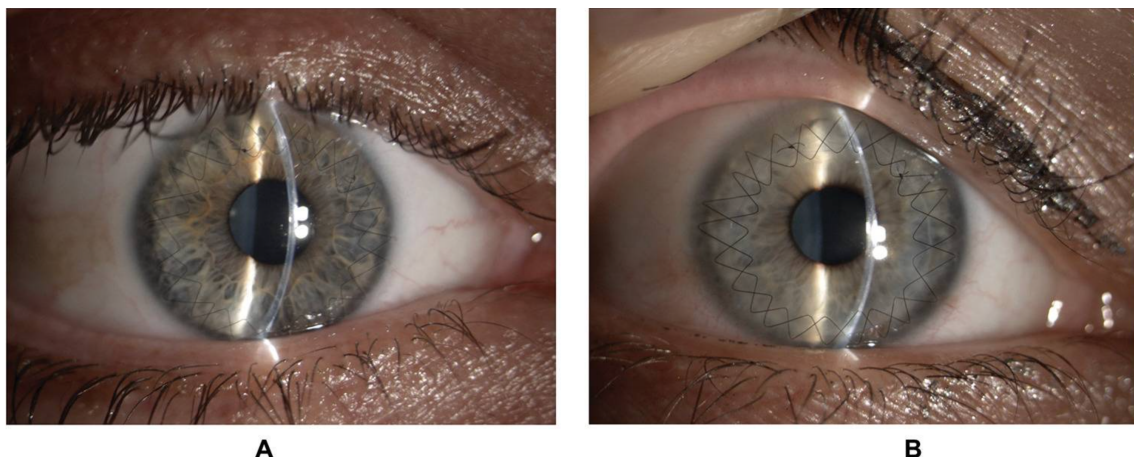


Abbildung 6: Spaltlampen-Biomikroskopie-Aufnahmen: (A) Das rechte Auge eines 28-jährigen Patienten 12 Monate nach einer DALK. (B) Das rechte Auge einer 35-jährigen Patientin 6 Monate nach einer PK [51].

3.4 Untersuchte Gene

3.4.1 IL1B

Interleukin 1B (IL1B) gehört zusammen mit Interleukin 1A (IL1A) und dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) zu den proinflammatorischen Zytokinen. Sie werden von den gleichnamigen Genen auf Chromosom 2q14 codiert. IL1 steuert verschiedene

Zellmechanismen wie Proliferation, Differenzierung und Apoptose [14]. Die Apoptose von Keratozyten wird als möglicher Risikofaktor für die Entstehung eines Keratokonus gesehen und kommt in 60% der Keratokonusfälle vor. Verschiedene mechanische Ursachen wie Augenreiben oder das Tragen von Kontaktlinsen scheinen die Ausschüttung von IL1 und damit die Apoptoseeinleitung zusätzlich zu erhöhen [2]. Außerdem wird die Ausdünnung des Hornhautstromas durch die Keratozyten-Apoptose stimuliert [21].

3.4.2 COL4A4

Das COL4A4 Gen kodiert für eines von 6 Proteinen (COL4A1 bis COL4A6), die für die Typ IV-Kollagen-Synthese notwendig sind [46]. Typ-IV-Kollagen kommt ausschließlich in Basalmembranen vor und ist wesentlicher Bestandteil dieser in verschiedenen Geweben. Es wird somit mit Defekten der Stabilität von Augen, Nieren oder Gefäßstrukturen in Verbindung gebracht [47]. Im physiologischen Zustand scheint es allerdings nicht in der Hornhaut vorzukommen, sodass ein Vorhandensein dieses Kollagens auf eine Hornhautpathologie hindeutet [66].

3.4.3 LOX

Lysil-Oxidase (LOX) ist ein Enzym, das vom LOX Gen auf Position 5q23.2 kodiert wird. Es wird in der Hornhaut, im Glaskörper, in der Iris und im Ziliarkörper, in der Linse, in der Aderhaut, im retinalen Pigmentepithel sowie in der Netzhaut gebildet [34]. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix. Durch oxidative Desaminationskatalyse von Lysin- und Hydroxylysinresten bildet es Elastin und Kollagenvernetzungen, die beide wichtige Komponenten der extrazellulären Matrix darstellen [36]. Durch diesen Prozess verleiht es Bindegewebe den Großteil seiner strukturellen Integrität.

3.4.4 COL5A1

Das COL5A1-Gen kodiert für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ V. Kollagen vom Typ V ist ein regulatorischer und struktureller Bestandteil von Kollagenfibrillen. In der Hornhaut setzt es sich mit Kollagen Typ I zu heterotypischen Kollagenfibrillen zusammen, die für die Stabilität der Hornhaut entscheidend sind [26]. Mutationen im COL5A1-Gen sind die häufigste Ursache des Ehlers-Danlos-Syndroms, einer

genetischen Bindegewbserkrankung. Bei Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom führen Mutationen im COL5A1-Gen zu einer Abnahme der Hornhautdicke und einer reduzierten Dichte der Kollagenfibrillen, ähnlich den Veränderungen, die beim Keratokonus beobachtet werden [31].

3.4.5 MPDZ-NF1B

Das MPDZ-Gen kodiert für das Multiple-PDZ-Domain-protein (MUPP 1), das mit anderen Molekülen (wie Claudin-1 und dem Junctionsadhäsionsmolekül) interagiert und konzentriert im Bereich von Tight Junctions in kultivierten Darmepithelzellen nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise spielt MUPP1 eine Rolle in der Verbindung und Interaktion von Hornhautepithelzellen, da gezeigt wurde, dass es mit einem Membranadhäsionsprotein (JAM-1) der Hornhautepithelzellen interagiert [62].

3.4.6 VSX1

Das VSX1-Gen kodiert für das sogenannte Visual-System-Homeobox 1 (VSX1), welches zu den sogenannten Homeodomain-Transkriptionsfaktoren gehört. Diese spielen eine wesentliche Rolle in der Entwicklung des kraniofazialen und des okulären Bereichs. Da VSX1 sowohl aus der Retina als auch aus verletzter menschlicher Hornhaut exprimiert wurde, gibt es Hinweise, dass VSX1 auch eine wichtige Funktion in der Reparatur und Reaktion von Verletzungen der Hornhaut übernimmt [11].

3.4.7 HGF

Das HGF-Gen kodiert für den Hepatocyte Growth Factor. Es wird in verschiedenen Teilen des Auges exprimiert, unter anderem sowohl in den Tränendrüsen als auch auf der Hornhaut. Bei Verletzungen der Hornhaut findet eine Hochregulierung des HGF-Gens statt. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6, die bei der schwereren Form des Keratokonus über die Tränenflüssigkeit vermehrt nachgewiesen worden sind, scheinen die Transkription des HGF zu erhöhen [44]. Es scheint also eine komplexe Wechselwirkung zwischen entzündlichen Zytokinen und HGF zu geben, wobei die Funktion von HGF weiter erforscht werden muss. Man geht davon aus, dass HGF sowohl eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Stabilität der Hornhaut als auch bei deren Wundheilungsprozessen spielt [3].

3.4.8 ZNF469

ZNF469 kodiert für das Zink-Finger-Protein. Es wird angenommen, dass es als Transkriptionsfaktor bei der Synthese von Kollagenfasern fungiert. Mutationen dieses Gens scheinen zum sogenannten Brittle-Cornea-Syndrom (eine Unterform des Ehlers-Danlos-Syndroms) zu führen [43].

4 Material und Methodik

4.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Ätiologie des Keratokonus ist bisher nur unzureichend bekannt. Es wird angenommen, dass mehrere Faktoren wie Umweltbedingungen, hormonelle Veränderungen und genetische Faktoren an der Entstehung des Keratokonus beteiligt sind. Neben der bekannten familiären Häufung der Erkrankung stellt sich die Frage, inwiefern Polymorphismen gewisser Genabschnitte für die Entstehung eines Keratokonus prädisponieren. Daher wurden bereits mehrere Studien (meist als Fall-Kontroll-Studien) durchgeführt, um den Einfluss von Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) auf die Entstehung eines Keratokonus zu untersuchen. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse der Studien konnten bislang diesbezüglich häufig keine klaren Zusammenhänge zwischen bestimmten Polymorphismen und der Häufigkeit des Auftretens eines Keratokonus gefunden werden. Hierzu könnten verschiedene Faktoren beitragen: Neben der unterschiedlichen Herkunft, des Alters und der Anzahl der Studienteilnehmer spielt insbesondere auch ein erfülltes Hardy-Weinberg-Gesetz der Kontrollgruppe als Darstellung einer idealisierten, stabilen Gesamtpopulation eine große Rolle.

Ziel dieser Metaanalyse und des systematischen Reviews ist es daher, weitere Erkenntnisse über die mögliche genetische Prädisposition des Keratokonus zu gewinnen. Hierfür wird untersucht, inwiefern bestimmte SNPs aus den in Tabelle 1 ausgewählten Genabschnitten einen Einfluss auf die Entstehung eines Keratokonus darstellen.

Dazu wurden relevante Studien durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Web of Science und Google Scholar erfasst, um sie in einer Metaanalyse und einer systematischen Übersicht zusammenzuführen und den aktuellen Kenntnisstand der Literatur zu präsentieren.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines bestimmten SNPs in den unten genannten Genen und dem Risiko, an einem Keratokonus zu erkranken?
2. Ist die Wahrscheinlichkeit bei Vorliegen eines bestimmten SNP größer oder kleiner einen Keratokonus zu entwickeln?

4.2 Datensuche

Die Durchführung der Metaanalyse und des systematischen Reviews basiert zunächst auf einer detaillierten computerbasierten Literaturrecherche. Hierfür wurden die wissenschaftlichen und frei zugänglichen Plattformen PubMed, Web Of Science und Google Scholar genutzt. Eine erste Übersicht erfolgte hierbei durch die Suche der Stichwörter „polymorphism keratoconus“. Dabei konnten über PubMed 168 Ergebnisse, 164 Web of Science Ergebnisse und 3670 Google Scholar Ergebnisse gefunden werden. (Stand: 11.02.2024) Auf Basis dieser Recherche und einer ersten Sondierung der potenziell relevanten Gene wurden folgende acht Gene und mindestens ein darin vorliegender SNP als relevant eingestuft: IL1B, COL4A4, LOX, COL5A1, MPDZ-NF1B, VSX1, HGF und ZNF469.

Darauffolgend wurde eine spezifischere Suche durchgeführt. Hierfür erfolgte mittels Medical Subject Headings (MeSH-terms) und der in der Tabelle 1 genutzten Suchbegriffe eine spezifizierte Suche. Die letzte Aktualisierung der Suchbegriffe in den drei genannten Datenbanken erfolgte am 11.02.2024.

Das PRISMA-Flussdiagramm, das aus dem 2020 revidierten PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) gewonnen wurde, wurde genutzt, um die verschiedenen Phasen dieser systematischen Übersicht darzustellen [37]. Das PRISMA-Flussdiagramm wurde von Wissenschaftlern entwickelt, um einen Standard für die transparente Berichterstattung von Metaanalysen darzustellen. Durch das Diagramm kann der Fluss der Informationen durch die verschiedenen Phasen transparent dargestellt werden.

Im ersten Schritt wurden innerhalb des Identifikationsprozesses potenziell relevante Studien eines jeden ausgewählten Polymorphismus mittels der oben genannten Suchmaschinen unter Ausschluss der Duplikate dargestellt.

Im zweiten Schritt („Screening“) wurden Titel und Abstracts der ausgewählten Studien gescreent. Alle Studien, die der Beantwortung der Fragestellung dienlich sein könnten, wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien nach gewissen nicht näher bezeichneten Ausschlusskriterien (wie z.B. andere Sprache als Englisch, Zitate, Links). Potenziell relevant betrachtete Studien wurden dann, sofern als Volltext frei oder über die saarländische Universitätsbibliothek (SULB) verfügbar, ausgewertet, um Ihre Eignung für die Einschlusskriterien zu bestimmen.

Im letzten Schritt wurden alle Studien eingeschlossen, die die selbst definierten Einschlusskriterien erfüllen. Hierbei zählten neben dem Vorliegen eines Fall-Kontroll-Studiendesigns die Mindestanzahl von 20 Teilnehmern in jeweils der Fall- als auch der Kontrollgruppe auch eine angegebene Genotypenverteilung (jeweils „Homozygoter Wildtyp-Genotyp“, „Heterozygoter Genotyp“ sowie „Homozygot mutierter Genotyp“) sowohl in der Fall- auch als der Kontrollgruppe. Das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gesetzes wurde für jeden SNP mittels eines Rechners ermittelt. Wenn mindestens vier Studien eines Polymorphismus die Einschlusskriterien erfüllten, wurde eine Metaanalyse dieses Polymorphismus nach unten angegebener statistischer Auswertung durchgeführt. Fehlte als Einschlusskriterium lediglich die Angabe der Genotypenverteilung oder lagen weniger als vier Studien vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde das jeweilige SNP in ein systematisches Review einbezogen.

Für die Darstellung der Daten wurden aus den eingeschlossenen Studien folgende Informationen gesammelt: Autor, Erscheinungsjahr, Herkunftsland der Fall- und Kontrollgruppen, Anzahl der Teilnehmer, Diagnosekriterien des Keratokonus, mittleres Alter, Geschlechterverteilung der Probanden sowie Angaben und Berechnungen zur Einhaltung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts.

Gen	Polymorphismus	Suchbegriffe	Verwendete Publikationen für Metaanalyse/systematisches Review
IL1B	rs16944	511 C/T, rs16944	7
	rs1143627	31T/C, rs1143627	6
COL4A4	rs2228557	F1644F, rs2228557	5
	rs2229813	M1327V, rs2229813	4
LOX	rs2956540	rs2956540	4
	rs1800449	rs1800449	4
	rs10519694	rs10519694	2
COL5A1	rs1536482	rs1536482	7
	rs7044529	rs7044529	6
MPDZ-NF1B	rs1324183	rs1324183	7
VSX1	rs6050307	c. 391G >T, rs6050307	4
HGF	rs2286194	rs2286194,	3
	rs17501108	rs17501108	2
	rs1014091	rs1014091	2
	rs3735520	rs3735520	5
ZNF469	rs9938149	rs9938149	6

Tabelle 1: Angaben zur erweiterten Literaturrecherche

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der statistischen Software *statsdirect* (Version 4.0.4) [9]. Neben der obengenannten Einschlusskriterien der jeweiligen Studie wurde das angegebene Hardy-Weinberg-Equilibrium mittels Chi-Quadrat-Test separat mit Hilfe eines geeigneten Rechners überprüft [42]. So konnten allenfalls Abweichungen des errechneten Hardy-Weinberg-Equilibriums verglichen zur Angabe der Studie dargestellt werden. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 festgelegt. Somit gilt bei einem p-Wert > 0.05 das Hardy-Weinberg-Equilibrium als erfüllt und bei einem p-Wert < 0.05 als nicht erfüllt.

Wenn mehr als vier Studien pro Polymorphismus für eine Metaanalyse geeignet waren, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse anhand der Odds-Ratio (OR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI), welches in den dargestellten Forest-Plots gezeigt wurde. Die OR zeigt, ob es eine Assoziation zwischen dem Vorliegen des jeweiligen Polymorphismus (Exposition als Risikofaktor bzw. als protektiver Faktor) der dargestellten Fallgruppe und dem Vorliegen der Erkrankung (in diesem Fall Keratokonus) gibt. Ein berechneter OR > 1 deutet auf ein erhöhtes Risiko der Fallgruppe bei der Krankheitsentstehung hin, während ein OR < 1 auf ein verringertes Risiko der Fallgruppe bei der Krankheitsentstehung hinweist.

Als Veranschaulichung der Ergebnisse dient der Forest Plot. Der Cochran's Q-Test gilt dabei als Hinweisgeber, welches Berechnungsmodell angewendet werden sollte. Lag der p-Wert des Cochran's Q-Test < 0.05 , wurde das Random Effects Modell angewandt. Lag der p-Wert des Cochran's Q-Test > 0.05 , wurde das Fixed Effects Modell angewandt. Für die Berechnungen wurde der zweiseitige p-Wert verwendet.

Zum Ausschluss oder auch der Identifizierung eines Publication Bias wurde der Egger-Test angewandt. Auch hier wurde der zweiseitige p-Wert verwendet. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte mittels Funnel Plot. Dabei war bei einem p-Wert < 0.05 von einem Publication Bias auszugehen. Es gilt hierbei: je größer die Studienanzahl, desto aussagekräftiger das Ergebnis.

Zu allen Polymorphismen wurden sowohl zum dominanten als auch zum rezessiven Modell Analysen durchgeführt.

Lagen weniger als vier geeignete Publikationen für die Metaanalyse vor, so wurde stattdessen eine systematische Übersicht zum jeweiligen Polymorphismus erstellt. Dabei wurde verglichen, ob eine vermehrte oder verminderte Tendenz zum Keratokonus erkennbar ist.

Subgruppenanalysen zur jeweiligen Unterscheidung der Herkunft der Studienteilnehmer wurden aufgrund der geringen Anzahl und damit verbundenen diversen Herkunftsethnizitäten an vorliegenden Studien nicht durchgeführt.

Polymorphismus	Dominantes Modell	Rezessives Modell
IL1B: rs1143626	TT + CT vs. CC	TT vs. CT + CC
IL1B: rs16944	CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs. AA	CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA
COL4A4: rs2228557	TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG	TT vs. CT + CC bzw. AA vs. AG + GG
COL4A4: rs2229813	GG + GA vs. AA	GG vs. GA + AA
LOX: rs1800449	GG + GA vs. AA	GG vs. GA + AA
LOX: rs10519694	CC + TC vs. TT	CC vs. TC + TT
LOX: rs2956540	CC + CG vs. GG bzw. CG + GG vs. CC	CC vs. CG + GG bzw. GG vs. CG + GG
COL5A1: rs1536482	AA + GA vs. GG	AA vs. GA + GG
COL5A1: rs7044529	AA + GA vs. GG	AA + GA vs. GG
MPDZ-NF1B: rs1324183	AA + CA vs. CC	AA vs. CA + CC
VSX1: rs6050307	GG + GT vs. TT	GG vs. GT + TT
HGF: rs2286194	AA + TA vs. TT	AA vs. TA + TT
HGF: rs17501108	TT + TG vs. GG	TT vs. TG + GG
HGF: rs1014091	Keine Genotypenverteilung vorhanden	Keine Genotypenverteilung vorhanden
HGF: rs3735520	TT + CT vs. CC bzw. AA + GA vs. GG	TT vs. CT + CC bzw. AA vs. GA + GG
ZNF469: rs9938149	CC + CA vs. AA	CC vs. CA + AA

Tabelle 2: Überblick der dominanten und rezessiven Modelle

5 Metaanalyse: Ergebnisse

5.1 IL1B: rs16944

Abbildung 7 illustriert mittels eines Flussdiagramms den Verlauf der Literaturrecherche. Sieben Studien des rs16944 Polymorphismus, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorliegen, können mittels einer Metaanalyse untersucht werden.

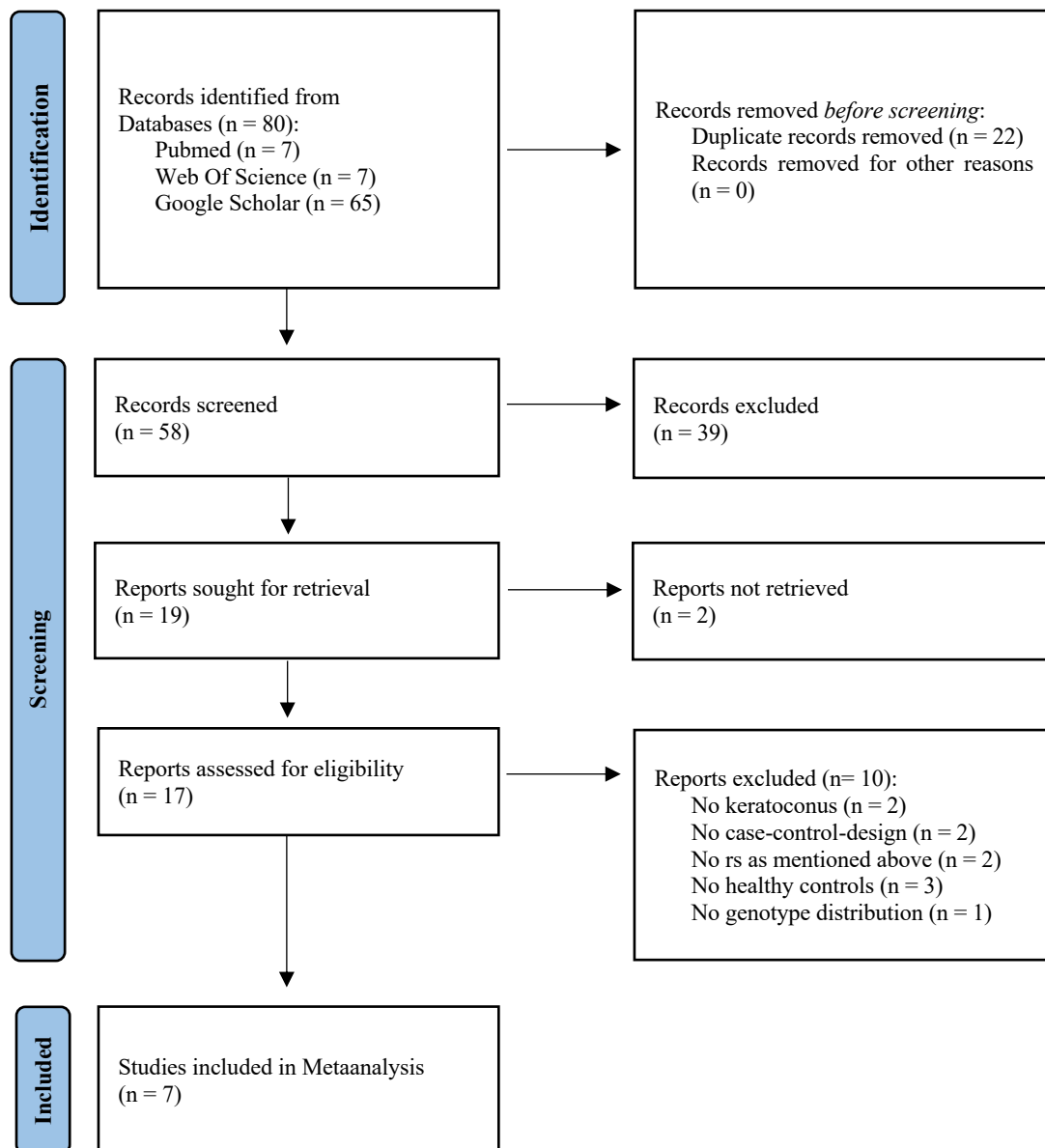


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs 16944 Polymorphismus

Die vorgestellten sieben Studien aus dem Zeitraum von 2008 bis 2019 stammen aus sechs verschiedenen Ländern. Drei der Studien stammen aus dem asiatischen Raum, davon je eine aus China, Korea und Japan. Zwei der Studien stammen aus Ägypten, eine aus dem Irak und nur eine aus Europa (Türkei).

Die Studien weisen unterschiedliche Ansätze zur Identifizierung und Diagnostik der Keratokonuspatienten auf. In der Studie von El Fattha et al. wurden neben einer detaillierten Anamnese und einer klinischen Untersuchung (ohne Angaben der spezifischen klinischen Zeichen) auch eine Scheimpflugtomographie durchgeführt. Die spezifischen diagnostischen Kriterien zum Einschluss der Keratokonuspatienten wurden nicht genannt [14].

Für die Studie von Ali et al. fehlen genauere Angaben zu den Kriterien, welche Keratokonuspatienten in die Untersuchung aufgenommen wurden [2].

In der Studie von Kim et al. wurden genauere Angaben gemacht. Neben der Anamnese, in der Faktoren wie Kontaktlinsengebrauch, Augenreiben, bekannte Atopie sowie Vorerkrankungen erfragt wurden, spielen auch klinische Zeichen wie ein vorliegendes Munson-Zeichen, Vogt-Striae und/oder der Fleischer Ring eine Rolle. Bestätigt wurde der Verdacht durch eine durchgeführte Videokeratographie [21].

Bei Wang et al. wurde für die Einschlusskriterien der Keratokonuspatienten lediglich erwähnt, dass neben eines typischen Anamnesebogens klinische Untersuchungen durchgeführt wurden sowie gewisse charakteristische topographische Merkmale eines Keratokonus vorhanden sein sollten [61].

Für die Studie von Mikami et al. und Nabil et al. galten die gleichen an der Spaltlampe diagnostizierten klinischen Zeichen. Hierzu zählten ein Munson-Zeichen, eine klinische Protrusion der Hornhaut, Vogt-Striae, Hornhautnarben und der Fleischer-Ring von mindestens 2 mm Bogenlänge. Gestützt wurden diese durch charakteristische Muster an der Videokeratographie (für Mikami et al.) bzw. Topographie (für Nabil et al.): inferiore Hornhautaufsteilung, inferozentrale Hornhautausdünnung oder eine asymmetrische Darstellung mit schiefer radialer Achse. Die genauen Einschluss-Kennzahlen wurden nicht angegeben [33,35].

Auch für die Arbeit von Palamar et al. galten ähnliche Einschlusskriterien der Keratokonuspatienten: keratokonustypische Anamnese, die oben erwähnten

spaltlampentypischen klinischen Zeichen sowie die Videokeratographie. Allerdings fehlten auch hier detailliertere Angaben zu den genauen Einschlusskriterien [38].

Insgesamt können 809 Fälle mit 1017 Kontrollen verglichen werden. Dabei liefert die Studie von Mikami et al. mit 559 Probanden die meisten Fälle, während die Studie von Ali et al mit 70 Probanden die wenigsten Probanden stellt [2,33]. Tabelle 3 zeigt die Eigenschaften der verwendeten Studien.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Diagnose	Mittleres Alter+-SD (Fälle)	Mittleres Alter+-SD (Kontrollen)	Anzahl männlich (Fälle)	Anzahl männlich (Kontrollen)	HWE (angegeben)	HWE (berechnet)
El-Fattha et al. [14]	2019	Ägypten	159	159	Anamnese, Klinik und Tomographie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	nicht erfüllt
Ali et al. [2]	2018	Irak	50	20	k.A.	k.A.	k.A.	24	10	k.A.	nicht erfüllt
Kim et al. [21]	2008	Korea	100	100	Anamnese, Klinik und Videokeratographie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt	erfüllt
Wang et al. [61]	2015	China	115	101	Anamnese, Klinik und Topographie	21.6 (6.2)	22.8 (5.2)	62	47	erfüllt	erfüllt
Mikami et al. [33]	2013	Japan	169	390	Klinik und Videokeratographie	33.8 (9.6)	33.4 (9.4)	129	291	erfüllt	erfüllt
Palamar et al. [38]	2014	Türkei	121	121	Anamnese, Klinik und Videokeratographie	25.15 (5.05)	34.20 (12.11)	56	59	erfüllt	erfüllt
Nabil et al. [35]	2019	Ägypten	95	126	Klinik und Topographie	k.A.	k.A.	50	60	erfüllt	erfüllt

Tabelle 3: Charakteristika der Studien zum rs16944 Polymorphismus

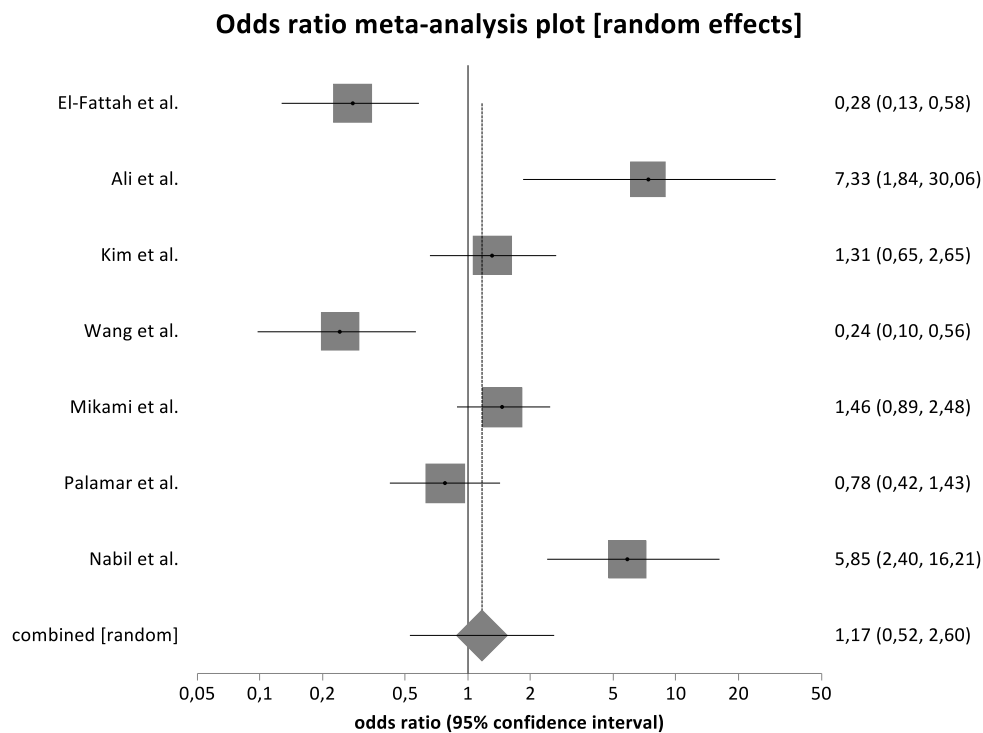


Abbildung 8: Forest Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs. AA)

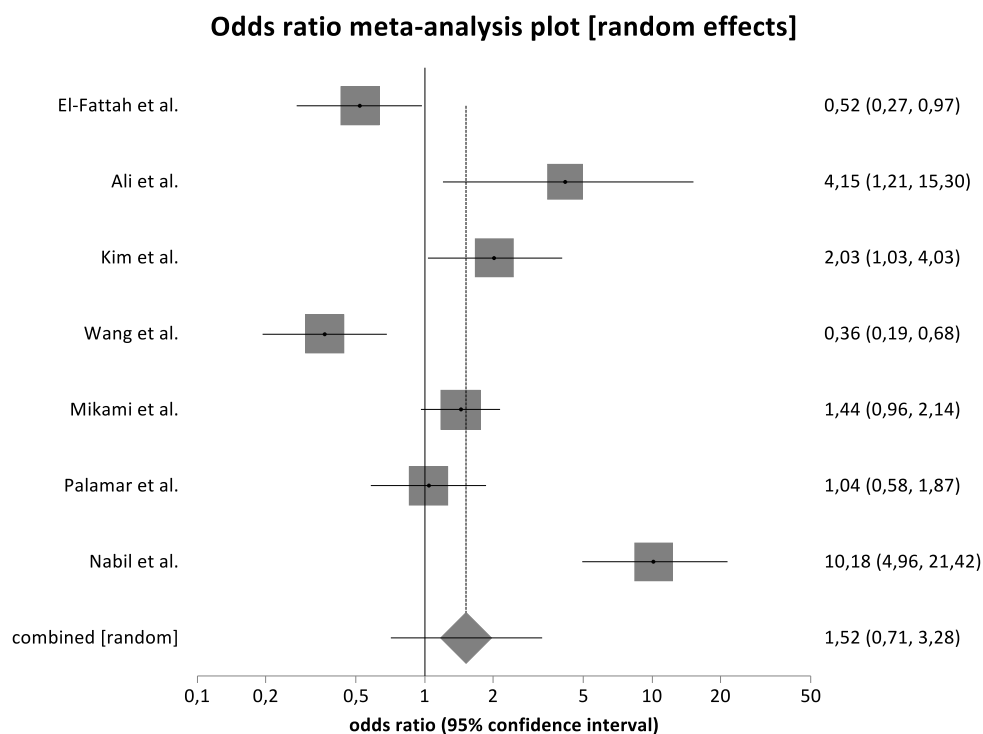


Abbildung 9: Forest Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA)

Abbildung 8 veranschaulicht die Metaanalyse als Forest Plot für das dominante Modell (CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs. AA), während Abbildung 9 die des rezessiven Modells (CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA) des rs16944 Polymorphismus darstellt. Beim dominanten Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0001 (< 0.05) das Random Effects Modell zur Anwendung. Beim rezessiven Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0001 (< 0.05) ebenso das Random Effects Modell zur Anwendung.

Die Pooled Odds Ratio (OR) des dominanten Modells beträgt 1,17 (95 % CI = 0,52 bis 2,6). Die Pooled Odds Ratio (OR) des rezessiven Modells beträgt 1,52 (95 % CI = 0,71 bis 3,28). Daher kann in keinem der Modelle ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden.

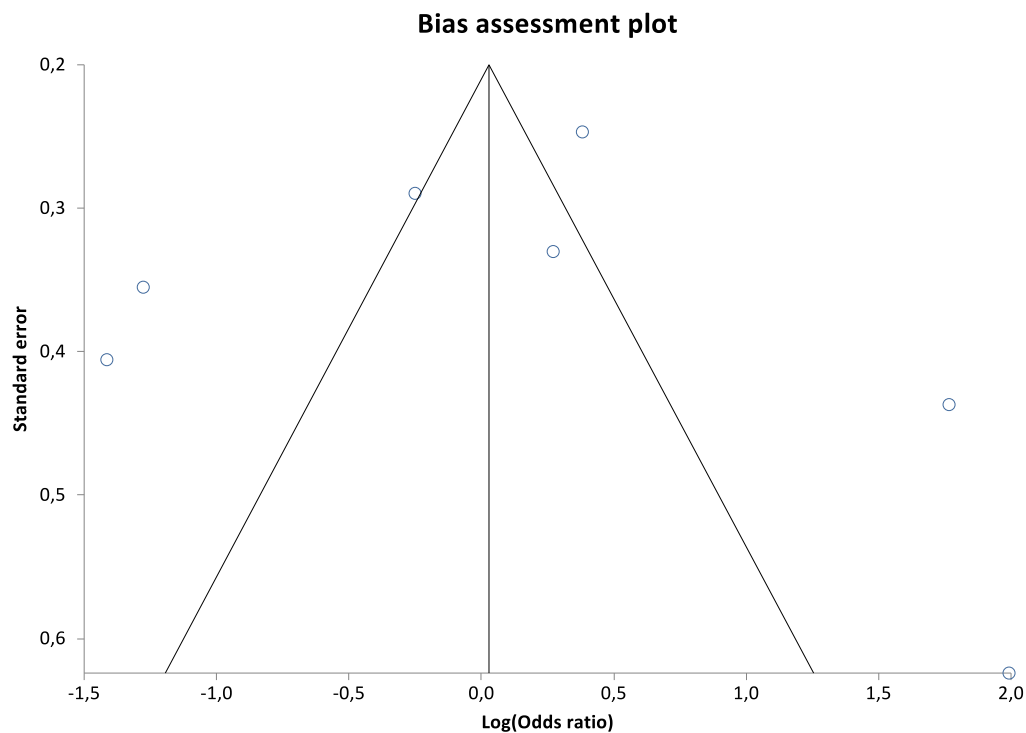


Abbildung 10: Funnel Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs. AA)

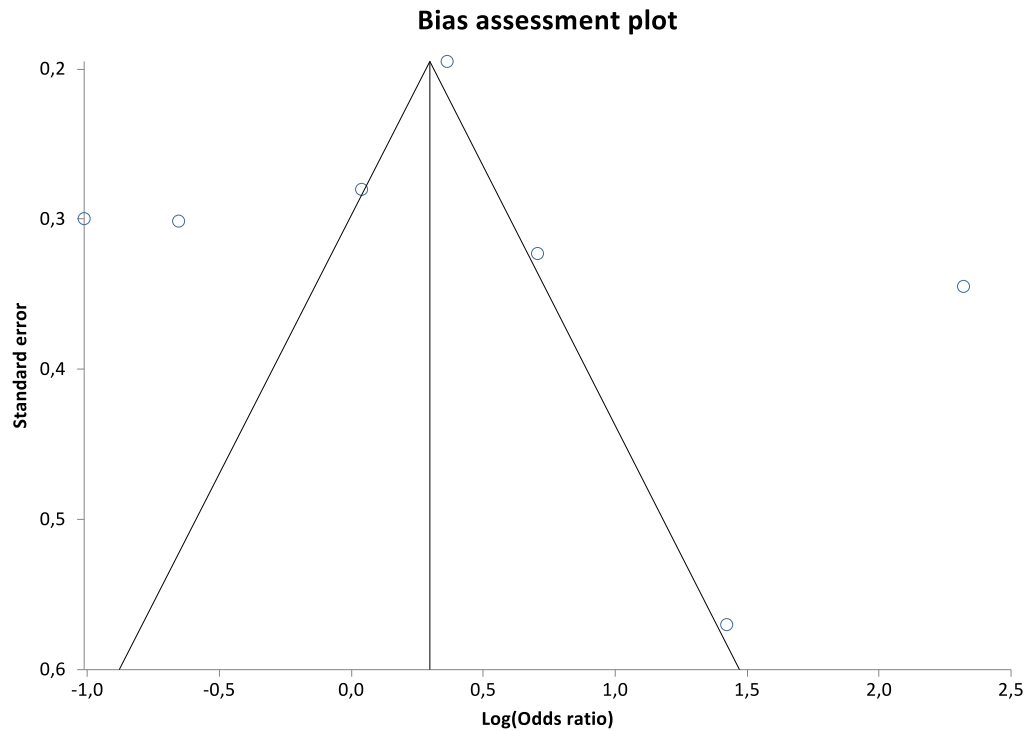


Abbildung 11: Funnel Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA)

Abbildungen 10 und 11 zeigen die Funnel Plots zum rs16944 Polymorphismus mit einer scheinbar symmetrischen Verteilung. Beim dominanten Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0.61 (>0.05) und beim rezessiven Modell 0.56 (>0.05). Dass in beiden Fällen die p-Werte größer als 0.05 sind, deutet darauf hin, dass kein Hinweis auf einen Publikationsbias vorliegt.

5.2 IL1B: rs1143627

Abbildung 12 illustriert mittels eines Flussdiagramms den Verlauf der Literaturrecherche. Sechs Studien des rs1143627 Polymorphismus, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorliegen, können mittels einer Metaanalyse untersucht werden.

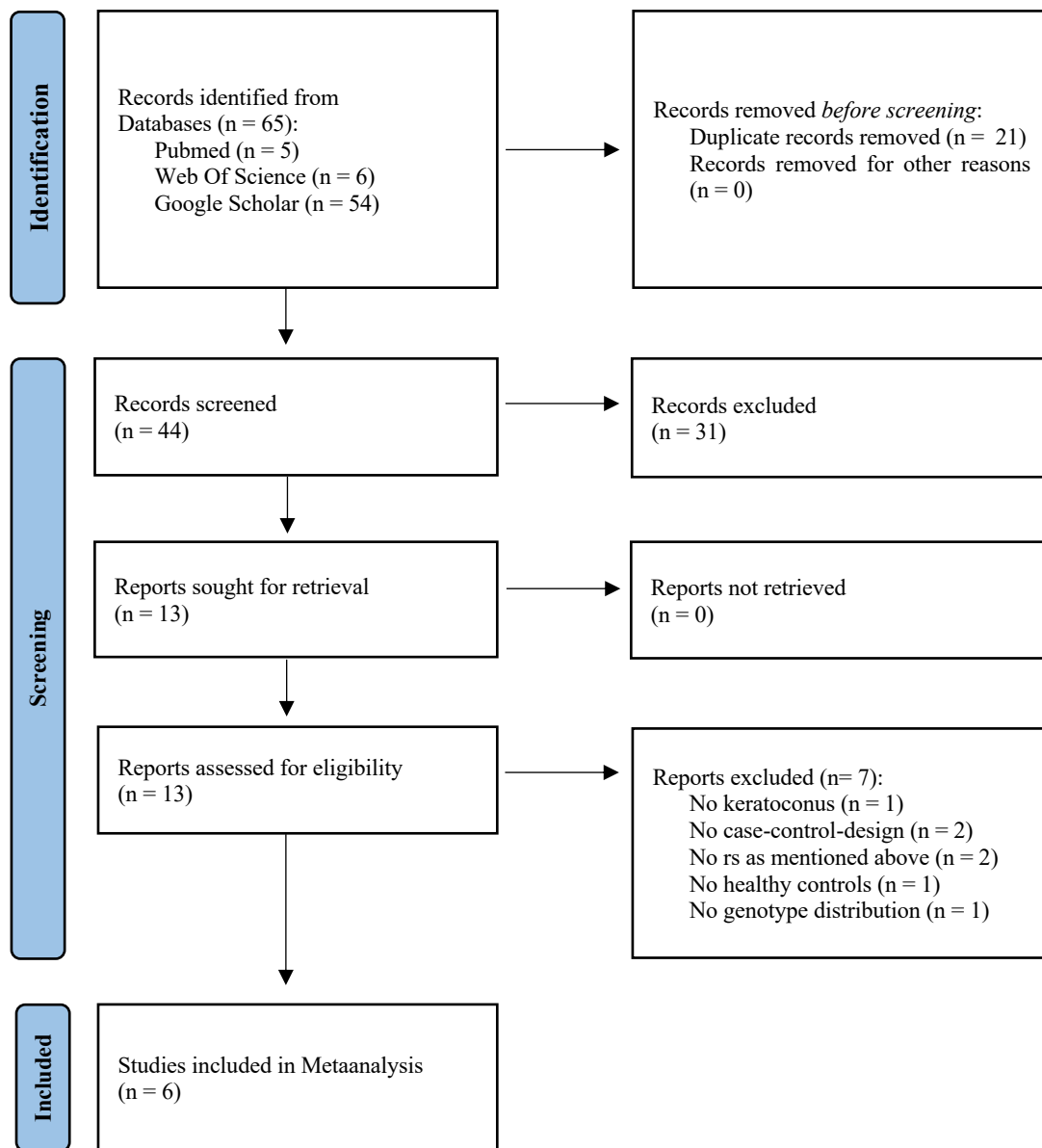


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs rs1143627 Polymorphismus

Die vorgestellten sechs Studien aus dem Zeitraum von 2008 bis 2019 stammen aus fünf verschiedenen Ländern. Drei der Studien stammen aus dem asiatischen Raum, je eine aus China, Korea und Japan. Zwei der Studien stammen aus Ägypten und eine aus dem Irak.

Die Identifizierung der Keratokonuspatienten mittels Anamnese, Klinik und diagnostischer Mittel wurde für alle Studien bereits oben beschrieben und erfolgte auch für diesen Polymorphismus entsprechend.

Insgesamt können 673 Fälle mit 878 Kontrollen verglichen werden. Dabei liefert die Studie von Mikami et al. mit 559 Probanden die meisten Fälle, während die Studie von Ali et al. mit 70 Probanden die wenigsten Probanden stellt [2,33]. Tabelle 4 zeigt die Eigenschaften der verwendeten Studien.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Diagnose	Mittleres Alter+-SD (Fälle)	Mittleres Alter+-SD (Kontrollen)	Anzahl männlich (Fälle)	Anzahl männlich (Kontrollen)	HWE (angegeben)	HWE (berechnet)
El-Fattha et al. [14]	2019	Ägypten	144	141	Anamnese, Klinik und Tomographie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Erfüllt
Ali et al. [2]	2018	Irak	50	20	k.A.	k.A.	k.A.	24	10	k.A.	Nicht erfüllt
Kim et al. [21]	2008	Korea	100	100	Anamnese, Klinik und Videokeratographie	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Erfüllt	Erfüllt
Wang et al. [61]	2015	China	115	101	Anamnese, Klinik und Topographie	21.6 (6.2)	22.8 (5.2)	62	47	Erfüllt	Erfüllt
Mikami et al. [33]	2013	Japan	169	390	Klinik und Videokeratographie	33.8 (9.6)	33.4 (9.4)	129	291	Erfüllt	Erfüllt
Nabil et al. [35]	2019	Ägypten	95	126	Klinik und Topographie	k.A.	k.A.	50	60	Erfüllt	Erfüllt

Tabelle 4: Charakteristika der Studien zum rs1143627 Polymorphismus

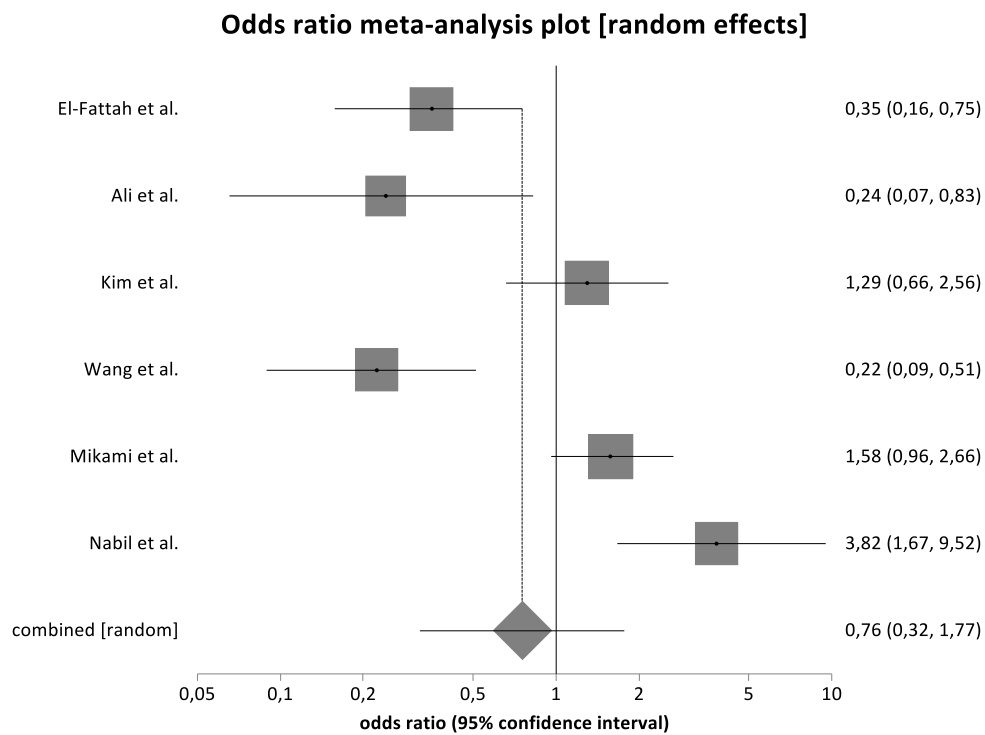


Abbildung 13: Forest Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT + CT vs. CC)

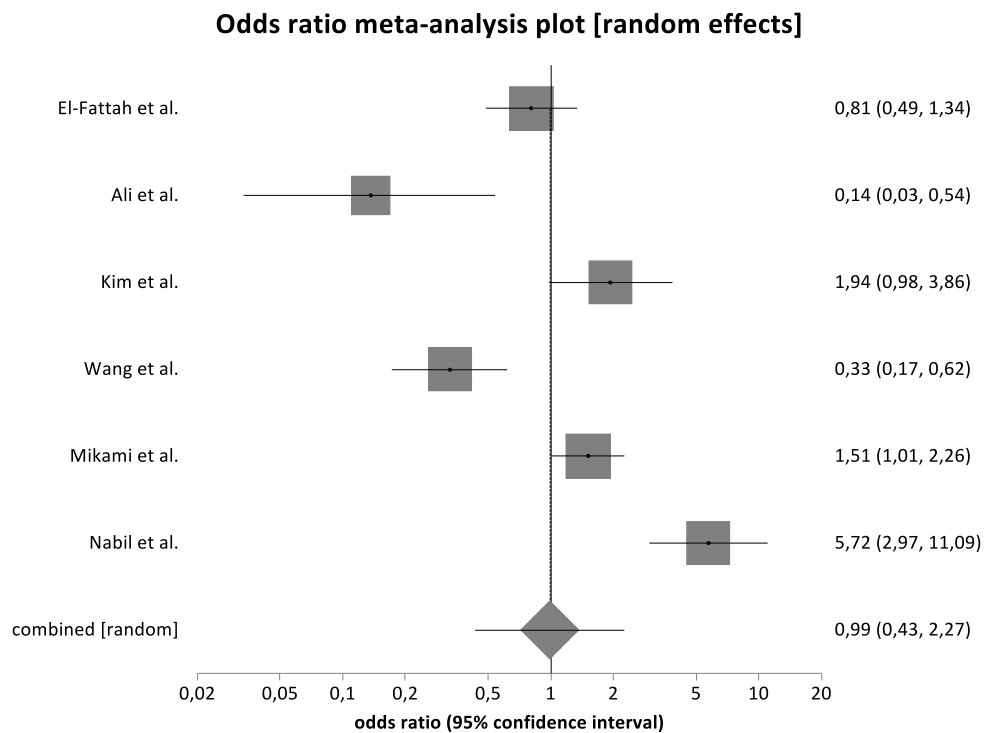


Abbildung 14: Forest Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT vs. CT + CC)

Abbildung 13 veranschaulicht die Metaanalyse als Forest Plot für das dominante Modell (TT + CT vs. CC), während Abbildung 14 die des rezessiven Modells (TT vs. CT + CC) des rs1143627 Polymorphismus darstellt. Beim dominanten Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0001 (< 0.05) das Random Effects Modell zur Anwendung. Beim rezessiven Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0001 (< 0.05) ebenso das Random Effects Modell zur Anwendung.

Die Pooled Odds Ratio (OR) des dominanten Modells beträgt 0,76 (95 % CI = 0,32 bis 1,77). Die Pooled Odds Ratio (OR) des rezessiven Modells beträgt 0,99 (95 % CI = 0,43 bis 2,27). Daher kann in keinem der Modelle ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden.

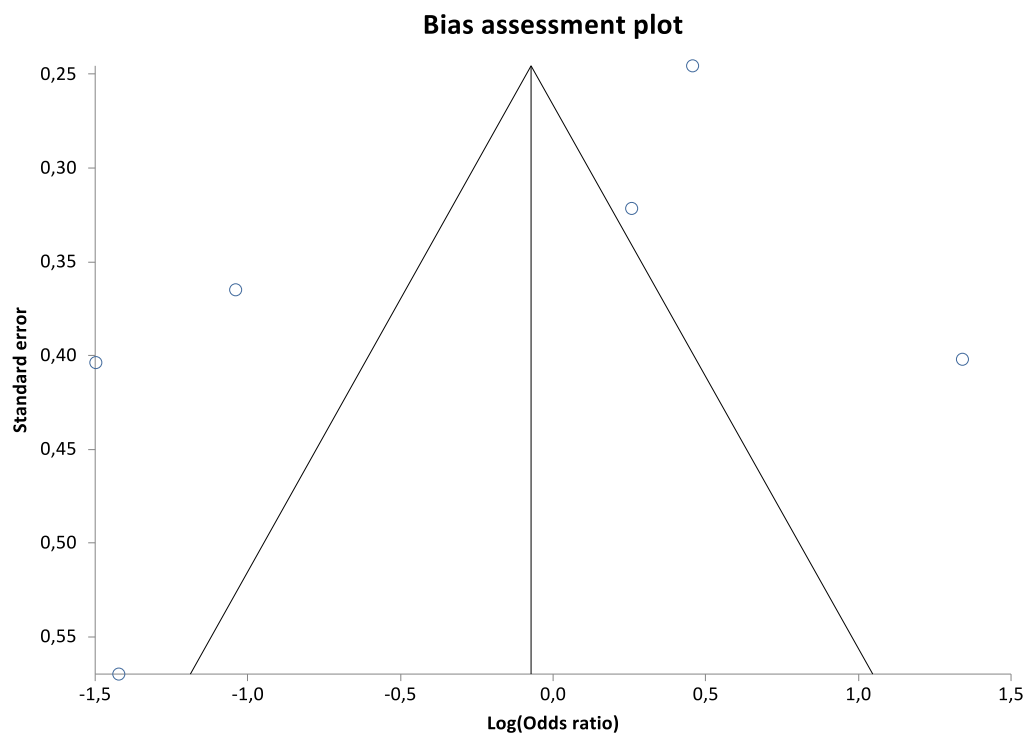


Abbildung 15: Funnel Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT + CT vs. CC)

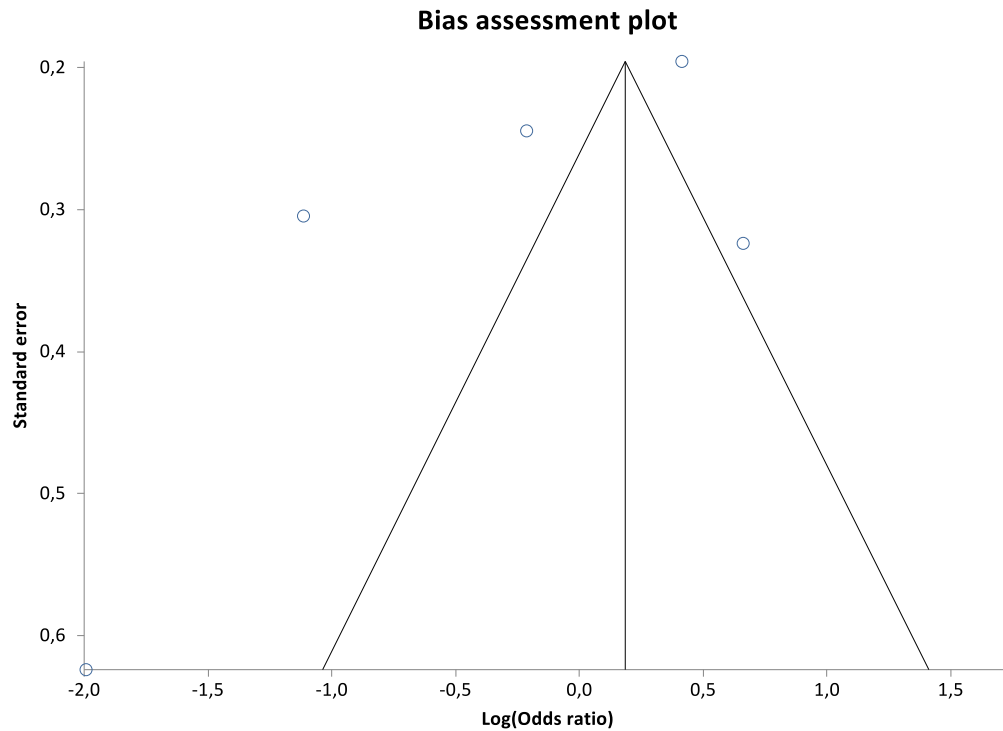


Abbildung 16: Funnel Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT vs. CT + CC)

Abbildung 15 und 16 zeigen die Funnel Plots zum rs1143627 Polymorphismus mit einer scheinbar symmetrischen Verteilung. Beim dominanten Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0.30 (>0.05) und beim rezessiven Modell 0.54 (>0.05). Da beide Werte größer als 0.05 sind, kann man bei beiden Modellen davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt.

5.3 COL4A4: rs2228557

Abbildung 17 illustriert mittels eines Flussdiagramms den Verlauf der Literaturrecherche. Fünf Studien des rs2228557 Polymorphismus, die im Fall-Kontrollstudiendesign vorliegen, können mittels einer Metaanalyse untersucht werden.

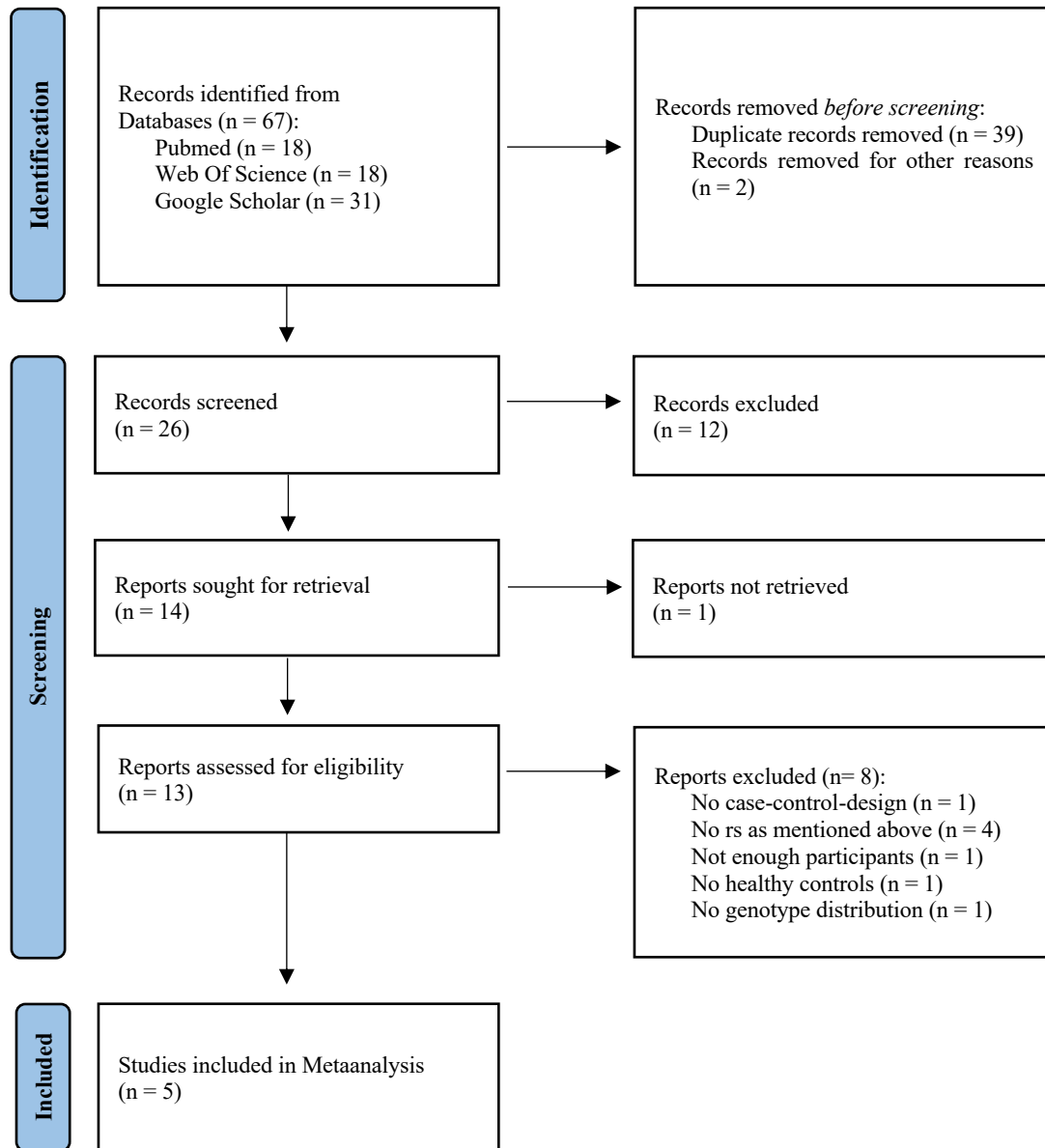


Abbildung 17: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs2228557 Polymorphismus

Die fünf analysierten Studien aus dem Zeitraum von 2009 bis 2020 stammen aus drei verschiedenen Ländern. Drei der Studienpopulationen sind iranischer Herkunft und zwei europäischer Herkunft.

Die Studien wiesen unterschiedliche Ansätze zur Identifizierung und Diagnostik der Keratokonuspatienten auf. In den Studien von Sargazi et al. und Saravani et al. galten die

gleichen Einschlusskriterien für die Keratokonuspatienten. Es wurden Probanden eingeschlossen, für die gewisse Kriterien der Anamnese, klinischen Untersuchungen sowie tomographischer Untersuchungsergebnisse vorlagen. Neben dem Vorhandensein von typischen klinischen Keratokonuszeichen wie z.B. dem Fleischer-Ring galten für die Diagnosestellung eines Keratokonus auch gewisse anamnestisch erhobene Risikofaktoren wie das Alter, Kontaktlinsengebrauch, Augenreiben sowie bekannte systemische Bindegewebserkrankungen. Vier videokeratographische Indizes zählten zudem zu den Einschlusskriterien: Sim-K-Astigmatismus $> 1,5$ D, inferiore-superiore dioptrische Asymmetrie $> 1,2$ D, zentrale Hornhautbrechkraft $> 47,2$ D und schiefe radiale Achsen $> 21^\circ$ [46,47].

In der Studie von Yari et al. wurden ähnliche Kriterien zur Diagnose eines Keratokonus angewendet wie bei Sargazi et al.. Neben den bereits erwähnten klinischen Untersuchungszeichen wurden ebenso die quantitativen videokeratographischen Indizes berücksichtigt. Die Werte entsprachen denen der Studie von Sargazi et al., jedoch wurde für die inferior-superior dioptrische Asymmetrie ein Referenzwert von > 1.4 D festgelegt [66].

In der Studie von Kokolakis et al. wurden Keratokonuspatienten inkludiert, die mindestens ein klinisches Zeichen des Keratokonus zeigten und eine bestätigende Videokeratographie aufwiesen, für die keine genauen Indizes definiert wurden [23].

In der Studie von Štabuc-Šilih et al. wurden Keratokonuspatienten eingeschlossen, die eine keratokonusspezifische Anamnese, klinische Merkmale sowie gewisse Keratometrie-Werte aufwiesen. Genauere Angaben zu den Identifikationsmerkmalen wurden nicht getroffen [53].

Insgesamt können 545 Fälle mit 688 Kontrollen verglichen werden. Dabei liefert die Studie von Sargazi et al. mit 297 Probanden die meisten Fälle, während die Studie von Kokolakis et al. mit 123 Probanden die wenigsten Probanden stellt [23,47]. Tabelle 6 zeigt die Eigenschaften der verwendeten Studien.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Diagnose	Mittleres Alter+-SD (Fälle)	Mittleres Alter+-SD (Kontrollen)	Anzahl männlich (Fälle)	Anzahl männlich (Kontrollen)	HWE (angegeben)	HWE (berechnet)
Sargazi et al. [47]	2019	Iran	144	153	Klinik, Anamnese und Videokeratographie	27.77 (1.03)	29.71 (1.25)	63	68	k.A.	erfüllt
Yari et al. [66]	2020	Iran	140	150	Klinik und Videokeratographie	28 (12.5)	29.8 (15.6)	61	65	k.A.	nicht erfüllt
Saravani et al. [46]	2019	Iran	112	150	Klinik, Anamnese und Videokeratographie	29.7 (13.4)	29.9 (15.6)	56	66	erfüllt	erfüllt
Kokolakis et al. [23]	2014	Griechenland	45	78	Klinik und Videokeratographie	33.16 (13.5)	42.85 (16.04)	28	44	erfüllt	erfüllt
Štabuc-Šilih et. Al [52]	2009	Slowenien	104	157	Anamnese, Klinik, Keratometrie	39.1 (8.2)	37.2 (10.2)	65	100	erfüllt	erfüllt

Tabelle 5: Charakteristika der Studien zum rs2228557 Polymorphismus

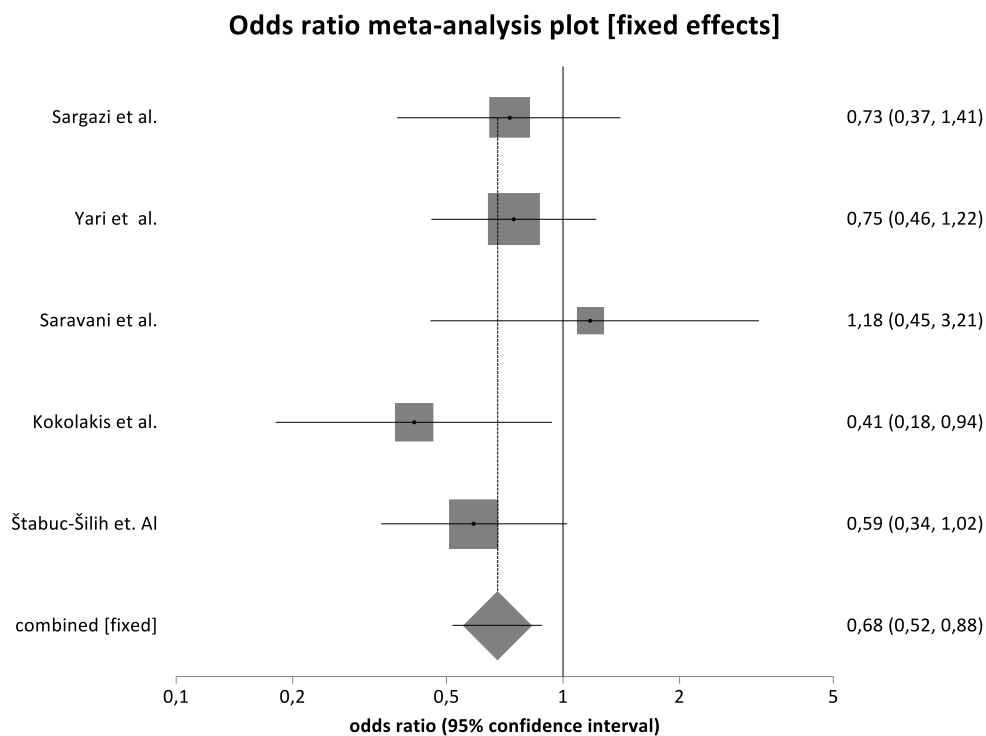


Abbildung 18: Forest Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG)

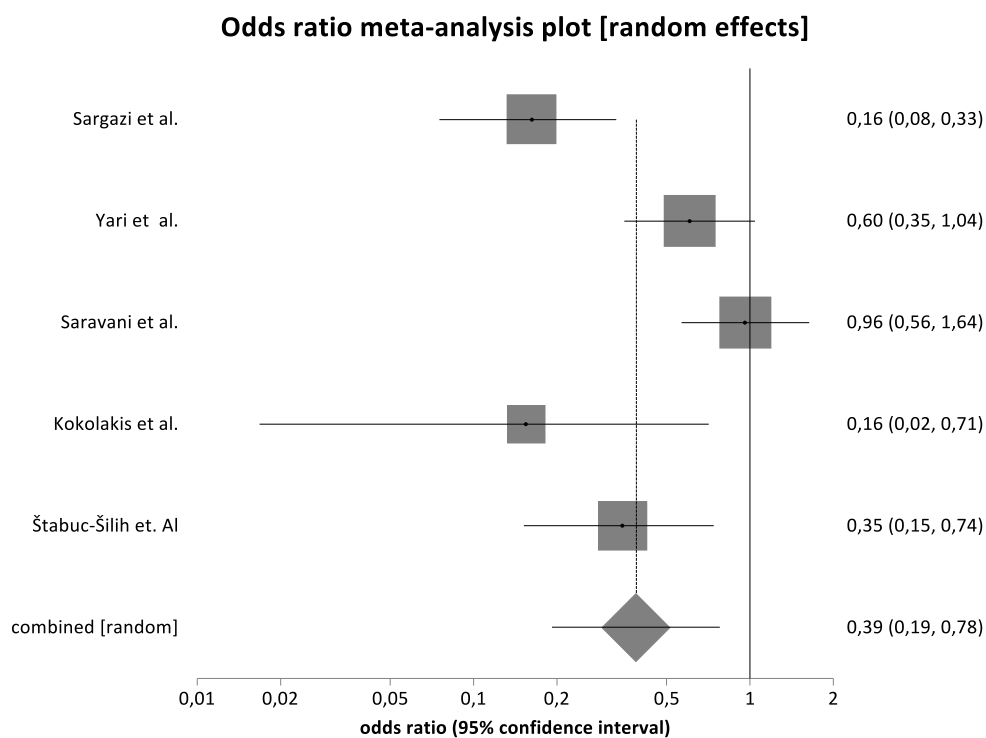


Abbildung 19: Forest Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT vs. CT + CC bzw. AA vs. AG + GG).

Abbildung 18 veranschaulicht die Metaanalyse als Forest Plot für das dominante Modell (TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG), während Abbildung 19 die des rezessiven Modells (TT vs. CT + CC bzw. AA vs. AG + GG) darstellt. Beim dominanten Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.45 (> 0.05) das Fixed Effects Modell zur Anwendung. Beim rezessiven Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0003 (< 0.05) das Random Effects Modell zur Anwendung.

Die Pooled Odds Ratio (OR) des dominanten Modells beträgt 0,68 (95 % CI = 0,52 bis 0,88). Die Pooled Odds Ratio (OR) des rezessiven Modells beträgt 0,39 (95 % CI = 0,19 bis 0,78). Daher kann in beiden Modellen ein signifikanter risikosenkender (protektiver) Effekt nachgewiesen werden.

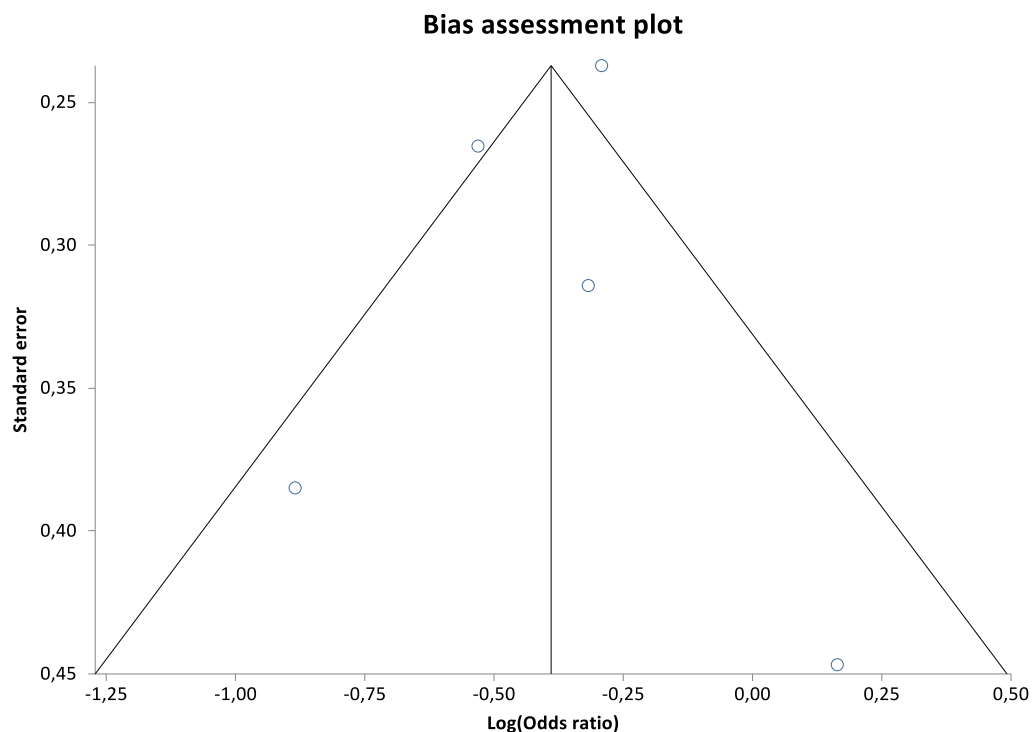


Abbildung 20: Funnel Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG)

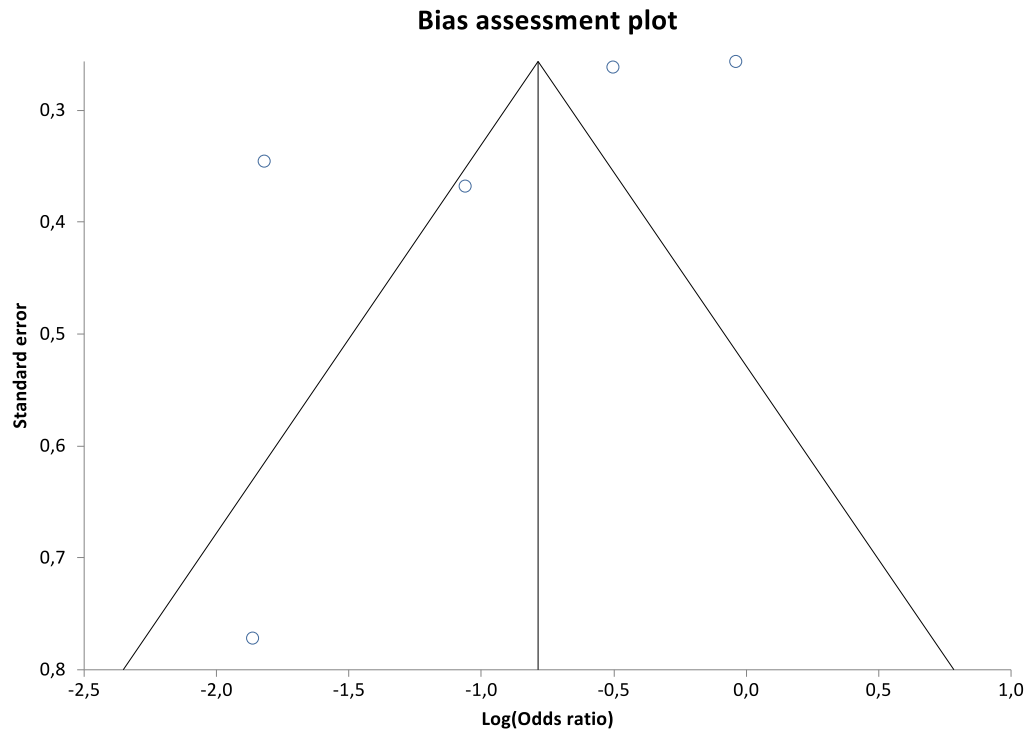


Abbildung 21: Funnel Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT vs. CT + CC AA vs. AG + GG).

Abbildung 20 und 21 zeigen die Funnel Plots zum rs2228557 Polymorphismus mit einer scheinbar symmetrischen Verteilung. Beim dominanten Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0.87 (>0.05) und beim rezessiven Modell 0.23 (>0.05). Da beide Werte größer als 0.05 sind, kann man bei beiden Modellen davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt.

5.4 LOX: rs2956540

Abbildung 22 illustriert mittels eines Flussdiagramms den Verlauf der Literaturrecherche. Vier Studien des rs2956540 Polymorphismus, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorliegen, können mittels einer Metaanalyse untersucht werden.

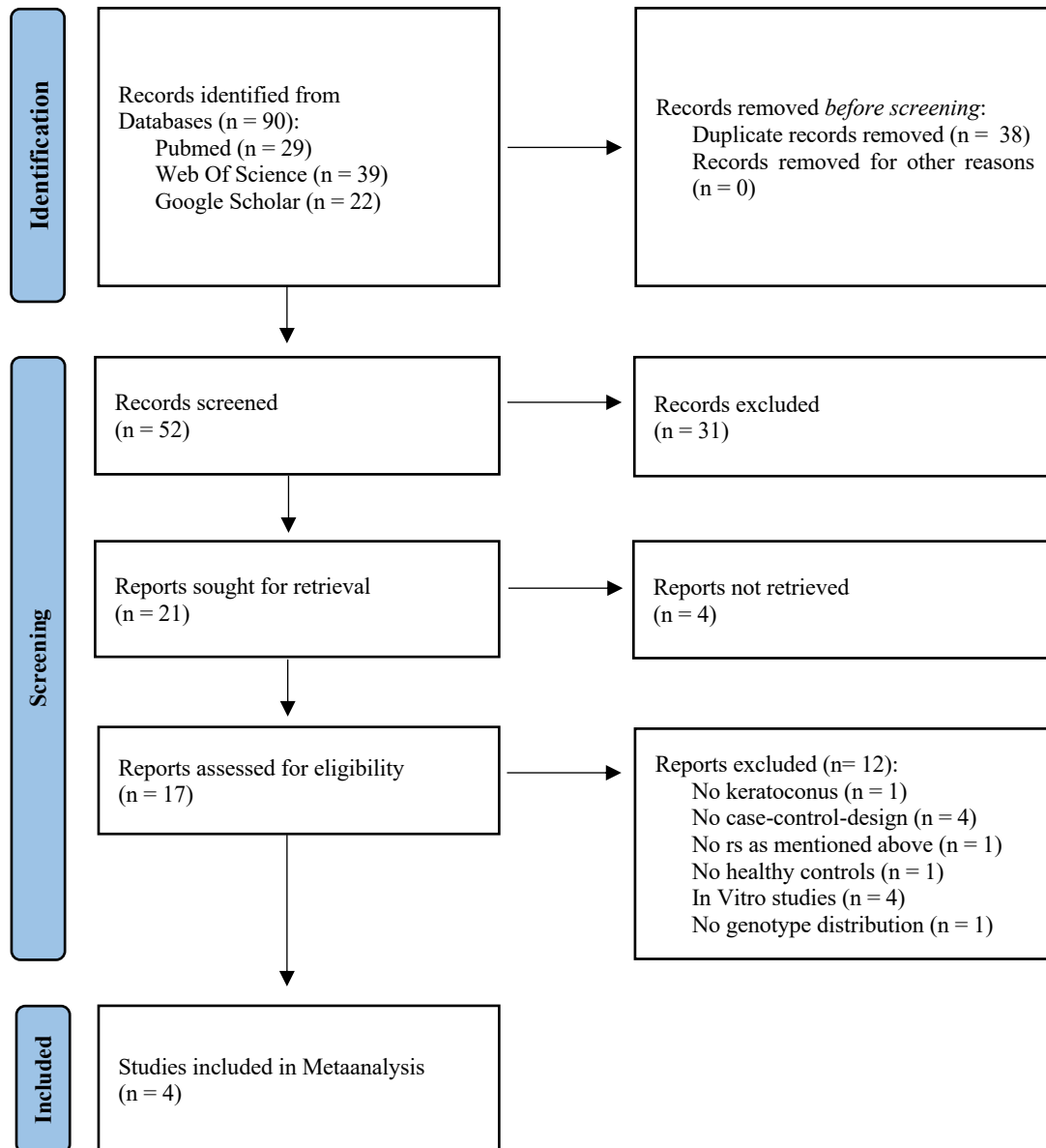


Abbildung 22: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs2956540 Polymorphismus

Die vier genannten Studien sind aus dem Zeitraum von 2015 bis 2024. Die Probanden stammen aus vier verschiedenen Ländern. Zwei der Studienpopulationen stammen aus Asien (China und Korea) und je eine aus Schweden und dem Iran.

Die Studien weisen unterschiedliche Ansätze zur Identifizierung und Diagnostik der Keratokonuspatienten auf. In der Studie von Niazi et al. wurden Keratokonuspatienten eingeschlossen, die gewissen klinische Kriterien vorwiesen (Vogt's Striae, Fleischer Ring, Ausdünnung und Vorwölbung des Hornhautstromas) sowie gewisse videokeratographische Auffälligkeiten, die nicht näher erläutert werden [36].

In der Studie von Mok et al. wurden Keratokonuspatienten inkludiert, die anamnestisch passen würden (Alter, Geschlecht, Augenreiben, systemische Erkrankungen, Atopie, Bindegewebserkrankungen). Bestätigt wurde der Keratokonus anhand der gleichen klinischen Zeichen, die auch in der Studie von Niazi et al. beschrieben wurden und anhand nicht näher bezeichneter videokeratographische Zeichen [34].

Als Keratokonuspatienten in der Studie von Hao et al. galten Probanden, die sowohl an der Spaltlampe gemessene klinische Anzeichen eines positiven Munson-Zeichens, Vogt's Striae und/oder einen Fleischer Ring aufzeigten und welche zudem eine bestätigende Videokeratographie (deren Indizes nicht näher erläutert wurden) vorwiesen [17].

In der Studie von Wonneberger et al. wurden Keratokonuspatienten im Alter von 17 bis 35 Jahre eingeschlossen, die gemäß dem Pentacam Scheimpflug Topometrie-Modul mindestens Keratokonus-Grad 1 aufwiesen. Die Ergebnisse dieses Grading-Systems wurden durch einen erfahrenen Hornhautchirurgen bestätigt. Im Allgemeinen galten dabei Keratometriewerte über 48 D und Erhebungen der Hornhautrückfläche von mehr als 35 µm als pathologisch [65].

Insgesamt können 784 Keratokonusfälle mit 939 Kontrollprobanden verglichen werden. Dabei stellt die Studie von Wonneberger et al. mit 594 Probanden die größte Studienpopulation, während die Studien von Niazi et al. mit 358 Probanden die geringste Studienpopulation stellt (28,47). Tabelle 6 zeigt die Eigenschaften der verwendeten Studien.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Diagnose	Mittleres Alter+-SD (Fälle)	Mittleres Alter+-SD (Kontrollen)	Anzahl männlich (Fälle)	Anzahl männlich (Kontrollen)	HWE (angegeben)	HWE (berechnet)
Niazi et al. [36]	2022	Iran	178	180	Klinik und Videokeratographie	31.97 (9.37)	32.71 (6.88)	92	97	erfüllt	erfüllt
Mok et al. [34]	2021	Korea	220	150	Anamnese, Klinik und Videokeratographie	28.00 (7.75)	26.83 (11.47)	141	100	k.A.	erfüllt
Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	erfüllt
Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-Tomographiemodul): ab Stadium 1	27.7	70	156	192	erfüllt	erfüllt

Tabelle 6: Charakteristika der Studien zum rs2956540 Polymorphismus

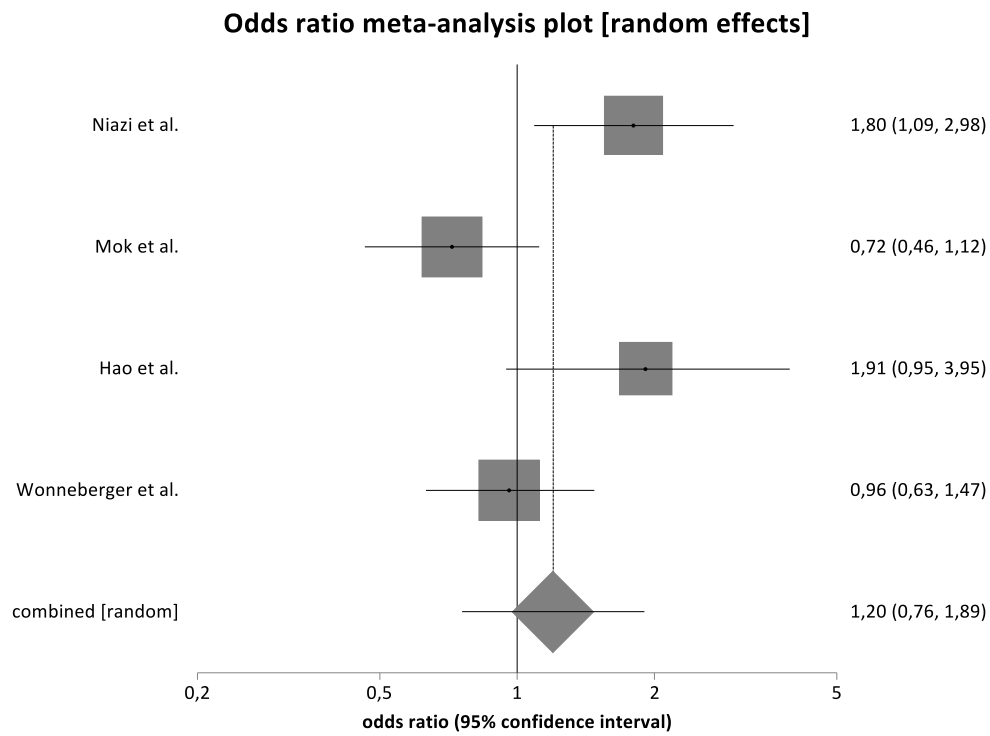


Abbildung 23: Forest Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC + CG vs. GG)

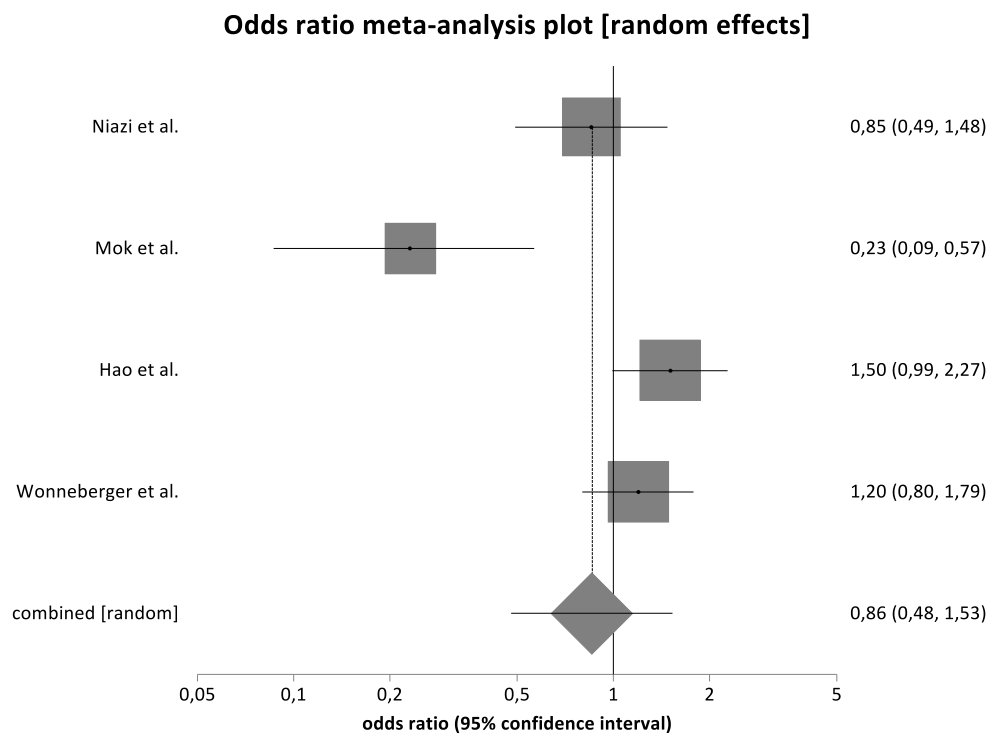


Abbildung 24: Forest Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC vs. CG + GG)

Abbildung 23 veranschaulicht die Metaanalyse als Forest Plot für das dominante Modell (CC + CG vs. GG), während Abbildung 24 die des rezessiven Modells (CC vs. CG + GG) des rs2956540 Polymorphismus darstellt. Beim dominanten Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0,01 (< 0.05) das Random Effects Modell zur Anwendung. Beim rezessiven Modell kommt bei einem p-Wert des Cochrans Q-Test von 0.0009 (< 0.05) ebenso das Random Effects Modell zur Anwendung.

Die Pooled Odds Ratio (OR) des dominanten Modells beträgt 1,20 (95 % CI = 0,76 bis 1,89). Die Pooled Odds Ratio (OR) des rezessiven Modells beträgt 0,86 (95 % CI = 0,48 bis 1,53). Daher kann in keinem der Modelle ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden.

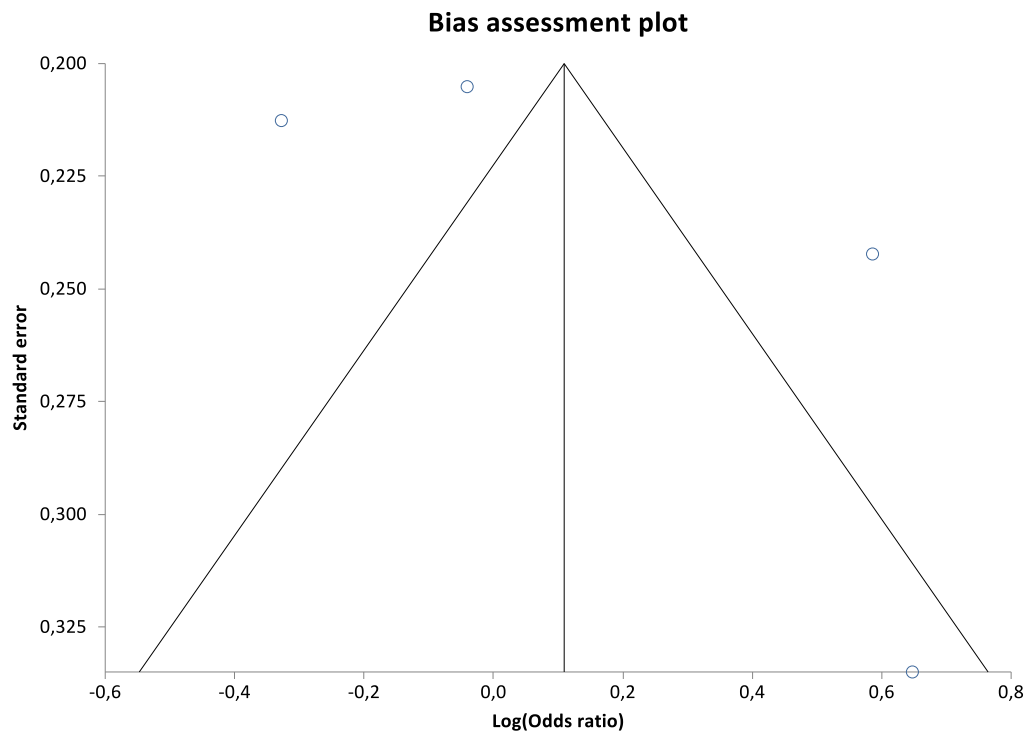


Abbildung 25: Funnel Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC + CG vs. GG)

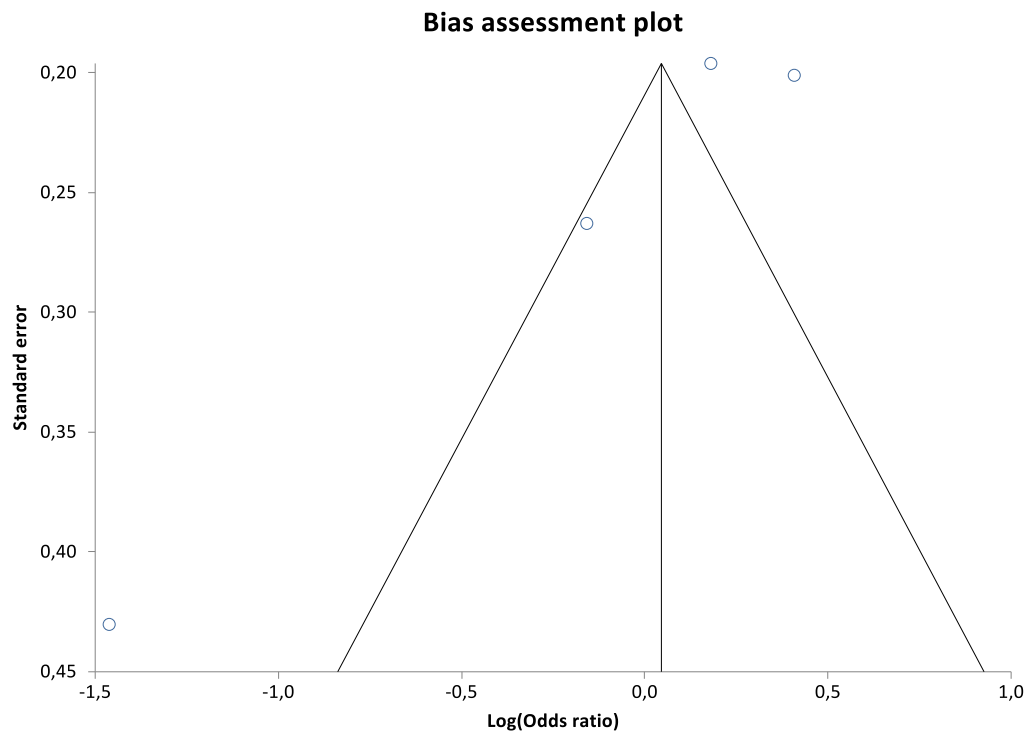


Abbildung 26: Funnel Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC vs. CG + GG)

Abbildungen 25 und 26 zeigen die Funnel Plots zum rs2956540 Polymorphismus mit einer scheinbar symmetrischen Verteilung. Beim dominanten Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0.26 (>0.05), was bedeutet, dass kein signifikanter Publication Bias nachgewiesen werden kann. Beim rezessiven Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0.03 (<0.05), was auf einen Publication Bias hindeuten könnte.

5.5 Systematisches Review

Im Folgenden wurde für einige Polymorphismen ein systematisches Review erstellt, da für diese Polymorphismus weniger als vier Studien vorlagen, denen eine genaue Angabe der Genotypenverteilung zugrunde liegt.

5.5.1 COL5A1

5.5.1.1 rs1536482

Für den rs1536482 Polymorphismus des COL5A1-Gens konnten sieben Publikationen aus dem Zeitraum von 2013 bis 2024 verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Sie stammen aus sieben verschiedenen Ländern. Drei Populationen stammen aus Europa, zwei aus Asien und je eine aus Nordamerika und Australien.

Zur Diagnosesicherung des Keratokonus wurden verschiedene klinische als auch diagnostische Methoden angewandt.

In der Studie von Wang et al. wurden lediglich Patienten ohne systemische Vorerkrankung und anhand der Amsler-Krumeich-Klassifikation klassifiziert. Alle Patienten dieser Studie sollten dabei eine tomographisch gemessene zentrale (innerhalb von 1-2 mm) oder parazentrale (3-4 mm) Protrusion und Ausdünnung der stromalen Hornhaut zeigen sowie an der Spaltlampe gemessene klinische Anzeichen eines positiven Munson-Zeichens, Vogt's Striae und/oder einen Fleischer Ring aufzeigen. Bestand lediglich der Verdacht auf einen Keratokonus bzw. lag ein forme fruste Keratokonus vor, für die unklare klinische Diagnosekriterien gelten, wurden entsprechende Probanden ausgeschlossen [62].

In der Studie von Abu-Amero et al. wurden ebenso mögliche klinische Zeichen angegeben. Die Diagnosekriterien beschränkten sich allerdings lediglich auf gewisse scheimpflugbasierte Tomographie-Kriterien, die allesamt vorliegen mussten: eine posteriore Hornhautoberhebung innerhalb der zentralen 5 mm $\geq +20 \mu\text{m}$, eine inferiore-superiore dioptrische Asymmetrie (I-S-Wert) $> 1,2 \text{ D}$ und die steilste Keratometrie $> 47 \text{ D}$ [1]. Ähnliche Einschlusskriterien galten für die Patienten der Studie von Sahebjada et al. Hier musste jedoch lediglich mindestens eines der folgenden zwei bzw. drei topographischen Kriterien vorliegen: steilste Keratometrie $> 47 \text{ D}$, I-S-Wert $> 1,4 \text{ D}$ und/oder Abwinklung der kornealen Hemimeridiane von 20 oder 30° [43].

Als Keratokonuspatient in den Studien von Hao et al. und Li et al. galt jeder, der mindestens eines der o.g. klinischen Zeichen aufwies und eine bestätigende Videokeratographie vorwies [17,26].

Insgesamt konnten 1449 Fälle mit 6193 Kontrollen verglichen werden. Dabei liefert die Studie von Li et al. mit 3546 Probanden die höchste Fallzahl, während die Studie von Liskova et al. mit 358 Probanden die wenigsten Probanden stellt [26,27].

Es sind heterogene Ergebnisse zu erkennen. Die Minor Allele Frequency beträgt bei allen Studien weit über 1 %. Die Studien von Li et al. und Skorodumova et al. zeigen eine Keratokonussassoziation [26,50]. Dementgegen zeigen fünf Vergleichsstudien kein signifikantes Ergebnis und somit keine Keratokonussassoziation. Die systematische Übersicht kann somit keine Tendenz einer möglichen Keratokonussassoziation feststellen.

5.5.1.2 rs7044529

Für den rs7044529 Polymorphismus des COL5A1-Gens konnten sechs verschiedene Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2023 verwendet werden. Zwei der Studien stammen aus China, eine Studie aus Saudi-Arabien, eine Studie aus Australien, eine Studie aus den USA und eine Studie aus Europa.

Die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen zur Ermittlung der Keratokonuspatienten wurden bereits in einem vorherigen Abschnitt beschrieben.

Insgesamt konnten 1310 Fälle mit 5795 Kontrollen verglichen werden. Dabei liefert die Studie von Li et al. mit 3546 Probanden die meisten Fälle, während die Studie von Hao et al mit 401 Probanden die wenigsten Probanden stellt (17,41).

Es sind heterogene Ergebnisse zu erkennen. Die Minor Allele Frequency beträgt bei allen Studien über 1%. Lediglich die Studie von Li et al. zeigt eine Keratokonussassoziation [26]. Dementgegen zeigen fünf Vergleichsstudien kein signifikantes Ergebnis und somit keine Keratokonussassoziation.

5.5.2 MPDZ-NF1B

5.5.2.1 rs1324183

Für den rs1324183 Polymorphismus des MPDZ-NF1B-Gens konnten sieben Publikationen verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Die

Studien aus dem Zeitraum von 2013 bis 2022 stammen aus fünf verschiedenen Ländern. Drei Studien stammen aus China, zwei aus Europa sowie je eine aus Saudi-Arabien und Australien. Für die Studien von Wang et al., Abu-Amero et al., Hao et al., Sahebjada et al., sowie Skorodumova et al. wurden die diagnostische Ermittlung der Keratokonus-Patienten bereits in einem vorherigen Abschnitt beschrieben [1,17,18,43,50,62].

Bei Yuan et al. galten als Einschlusskriterien für die Keratokonuspatienten typische klinische Charakteristika an mindestens einem Auge (Hornhautstromaverdünnung, Fleischer-Ring oder Vogt-Striae) mit einem BCVA < 0.8 [67]. Zusätzlich wurde eine Tomographie durchgeführt, deren Einschlusskriterien allerdings nicht spezifischer erläutert wurden.

Insgesamt wurden beim rs1324183 Polymorphismus 1037 Keratokonusfälle mit 2021 Kontrollprobanden verglichen. Dabei stellt die Studie von Sahebjada et al. mit 830 Probanden die höchste Studienpopulation, während Yuan et al. mit 202 Probanden die geringste Studienpopulation aufweist [43,67].

In der systematischen Übersicht sind heterogene Ergebnisse zu erkennen. Die Minor Allele Frequency beträgt bei allen Studien über 1 %. Alle Studien bis auf die Studie von Abu-Amero et al. zeigen eine positive Keratokonuskorrelation [1].

5.5.3 VSX

5.5.3.1 rs6050307

Für den rs6050307 Polymorphismus des VSX-Gens konnten vier Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Die Studien aus den Jahren 2013 bis 2018 stammen aus drei verschiedenen Ländern. Zwei der Studienpopulationen stammen aus China und je eine aus Brasilien und aus dem Iran. Die Einschlusskriterien der Keratokonuspatienten und die Diagnosesicherung wurden für die Studie von Hao et al. bereits oben näher erläutert [17].

In der Studie von Da Silva et al. wurden Keratokonuspatienten anhand nicht näher angegebener klinischen Kriterien und topographischen Kriterien anhand der Rabinowitz's Klassifikation inkludiert. Hiernach sollten die betroffenen Probanden eine „posterior corneal elevation“ der zentralen 3 mm von $\geq +20 \mu\text{m}$, einen I-S-Wert $> 1.4 \text{ D}$ und die steilste Keratometrie von $> 47.2 \text{ D}$ aufweisen. Außerdem wurden Patienten

einbezogen, deren KISA, ein hochspezifischer topographiebasierender Index für die Diagnose von Keratokonus, bei mindestens einem der Augen bei über 100 % lag [11].

Bei Wang et al. und Eshkaftaki et al. wurde für die Einschlusskriterien der Keratokonuspatienten lediglich erwähnt, dass eine klinische Untersuchung durchgeführt wurde sowie gewisse charakteristische topographische Merkmale eines Keratokonus vorhanden sein sollten [15,62].

Insgesamt wurden für den rs6050307 Polymorphismus somit 480 Keratokonuspatienten mit 498 gesunden Probanden verglichen. Dabei stellt die Studie von Hao et al. mit 401 Probanden die meisten Fälle, während die Studie von Da Silva et al. mit 179 Probanden die wenigsten Probanden stellt [11,17].

In der systematischen Übersicht sind heterogene Ergebnisse zu erkennen. Für Da Silva et al. wurde keine MAF angegeben. Die restlichen drei Studien zeigen heterogene Ergebnisse bezogen auf die MAF. Bei lediglich vier Studien und heterogenen Ergebnissen kann kein Trend zu einer möglichen Keratokonuskorrelation dargestellt werden.

5.5.4 HGF

5.5.4.1 rs2286194

Für den rs2286194 Polymorphismus des HGF-Gens konnten zwei Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Die beiden Studien stammen aus dem Jahr 2013 und 2024. Eine Studie stammt aus Australien, während die andere Studie aus Schweden stammt. Die angewandte Diagnostik der Keratokonuspatienten wurde bereits erläutert.

Insgesamt wurden für den rs2286194 Polymorphismus 327 gesunde Probanden mit 1019 Keratokonuspatienten verglichen. Die Studie von Sahebjada et al. stellte dabei 830 Probanden [43]. Die Studie von Wonneberger et al. 594 Probanden [65].

Das Ergebnis der Studie von Sahebjada et al. ergab eine negative Keratokonusassoziation (inversed risc) [43]. In der Studie von Wonneberger et al. konnte bzgl. dieses Polymorphismus kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden [65].

5.5.4.2 rs17501108

Für den rs17501108 Polymorphismus des HGF-Gens konnten drei Studien aus dem Zeitraum von 2015 bis 2024 verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Zwei der Studien stammen aus Europa, eine Studie stammt aus Pakistan. Für zwei der drei Studien wurde die Diagnosekriterien der Keratokonuspatienten bereits erläutert.

In der Studie von Alswailmi et al. wurden sporadisch Keratokonuspatienten aus lokalen Kliniken in Pakistan selektiert, ohne, dass dabei die Diagnosekriterien erläutert wurden. Eine tomographische Hornhautuntersuchung zur Bestätigung der Fälle wurde jedoch durchgeführt [3].

Insgesamt wurden für den rs17501108 Polymorphismus 711 gesunde Probanden mit 441 Keratokonuspatienten verglichen. Die Studie von Wonneberger et al. stellte dabei mit 594 Probanden die höchste Studienpopulation und die Studie von Alswailmi et al. mit 200 Probanden die geringste Studienpopulation [3,65].

In der systematischen Übersicht ergab keine der vorgestellten Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis.

5.5.4.3 rs1014091

Für den rs1014091 Polymorphismus des HGF-Gens konnte lediglich die Studie von Dudakova et al. aus der Tschechischen Republik ausgewertet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlag [12]. Sie ergibt kein statistisch signifikantes Ergebnis.

5.5.4.4 rs3735520

Für den rs3735520 Polymorphismus des HGF-Gens konnten fünf Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Von den Studien aus den Jahren 2015 bis 2024 stammen zwei aus Europa, zwei aus China und eine aus Pakistan. Für die Studien wurden die Diagnosekriterien der Keratokonuspatienten bereits in einem vorherigen Abschnitt erläutert.

Insgesamt werden für den rs3735520 Polymorphismus 784 gesunde Probanden mit 1273 Keratokonuspatienten verglichen. Dabei stellt die Studie von Wonneberger et al. mit 594

Probanden die höchste Studienpopulation und die Studie von Alswailmi et al. die geringste Studienpopulation [3,65].

Vier Studien ergaben kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die Studie von Dudakova et al. ergibt sich eine Keratokonussassoziation bei einem MAF von 45.6 %.

5.5.5 COL4A4

5.5.5.1 rs2229813

Für den rs2229813 Polymorphismus des COL4A4 Gens konnten vier Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen, Sie stammen aus den Jahren 2009 bis 2019. Zwei der Studienpopulationen waren europäischer Herkunft, eine iranischer Herkunft und eine chinesischer Herkunft. Für den 2228577 Polymorphismus desselben Gens wurde bereits eine Metaanalyse erstellt.

Die Diagnosesicherung der Keratokonuspationen wurde in einem vorherigen Abschnitt erläutert.

Insgesamt wurden für den rs2229813 Polymorphismus 358 gesunde Probanden mit 486 Keratokonuspationen verglichen. Dabei stellt die Studie von Saravani et al. mit 262 Probanden die höchste Studienpopulation und die Studie von Kokolakis et al. mit 124 Probanden die geringste Studienpopulation [23,47].

In zwei der vier vorgestellten Studien zeigte sich eine positive statistisch signifikante Keratokonussassoziation bei einem MAF von >1 % in allen Studien (sofern angegeben).

5.5.6 LOX

5.5.6.1 rs1800449

Für den rs1800449 Polymorphismus des LOX-Gens konnten drei Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Die Studien aus den Jahren 2015 bis 2021 stammen aus drei verschiedenen Ländern. Eine Studienpopulation stammt aus dem Iran, eine aus Korea und eine aus Tschechien.

Die Einschlusskriterien der Keratokonuspationen für die Studien von Niazi et al. und Mok et al. wurden bereits in einem vorherigen Abschnitt näher erläutert [34,36].

In der Studie von Hasanian-Langroudi et al. wurden Keratokonuspationen eingeschlossen, die gewisse klinische Kriterien vorwiesen: Vogt's Striae, Fleischer Ring,

Ausdünnung und Vorwölbung des Hornhautstromas. Außerdem mussten folgende videokeratographische Einschlusskriterien vorliegen: zentrale Hornhautpower > 47.2 D, I-S-Wert > 1,2 D, Sim-K Astigmatismus >1,5 D und schiefe Radialachsen >1° [19].

Insgesamt wurden für den rs1800449 Polymorphismus somit 497 Keratokonuspatienten mit 493 gesunden Probanden verglichen. Dabei stellt die Studie von Dudakova et al. mit 358 Probanden die meisten, während die Studie von Hasanian-Langroudi et al. mit 262 Probanden die geringste Studienpopulation stellt [12,19].

Lediglich die Studie von Mok et al. zeigt für diesen Polymorphismus ein statistisch signifikantes Ergebnis (inversed rise) [34].

5.5.6.2 rs10519694

Für den rs10519694 Polymorphismus des LOX-Gens können drei Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorliegen. Die Studien aus den Jahren 2015 bis 2024 stammen aus drei verschiedenen Ländern. Zwei der Studienpopulationen stammen aus Europa und eine aus dem Iran.

Die Einschlusskriterien der Keratokonuspatienten für die Studien wurden in einem vorherigen Abschnitt näher erläutert.

Insgesamt wurden für den rs10519694 Polymorphismus somit 519 Keratokonuspatienten mit 791 gesunden Probanden verglichen. Dabei stellt die Studie von Wonneberger mit 594 Probanden die meisten, während die Studie von Niazi et al. und Dudakova et al. mit 358 Probanden die geringste Studienpopulation stellt [12,36,65].

Lediglich die Studie von Niazi et al. zeigt für diesen Polymorphismus ein statistisch signifikantes Ergebnis im Sinne einer positiven Keratokonusassoziation [36].

5.5.7 ZNF469

5.5.7.1 rs9938149

Für den rs9938149 Polymorphismus des ZNF469-Gens konnten sechs Studien verwendet werden, die im Fall-Kontroll-Studiendesign vorlagen. Die Studien aus den Jahren 2014 bis 2024 stammen aus fünf verschiedenen Ländern. Zwei der beobachteten Studienpopulationen stammen aus China, eine Studie aus Saudi-Arabien, zwei aus Europa und eine aus Australien.

Die Diagnosesicherung des Keratokonus gelang jeweils sowohl aus Klinik und Tomographie und wurde bereits in den vorangegangenen Studien beschrieben.

Insgesamt konnten für den rs9938149 Polymorphismus 949 Keratokonusfälle mit 2146 Kontrollen verglichen werden. Die Studie von Sahebjada et al. hatte dabei mit 830 die meisten Probanden, während die Studie von Liskova et al. mit 358 die wenigsten Probanden stellt [27,43]

In der systematischen Übersicht sind überwiegend inhomogene Ergebnisse zu erkennen. Die MAF beträgt bei allen Studien, für die die MAF angegeben wurde, über 1 %. Ein Trend zur Keratokonusassoziation kann nicht gezeigt werden. Lediglich in zwei der betrachteten Studien wurde eine Keratokonusassoziation gezeigt [43,65].

Gen	Polymorphismus	Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Diagnose	Mittleres Alter+-SD (F)	Mittleres Alter+-SD (K)	männlich (F)	männlich (K)	HWE (angegeben)	HWE (berechnet)	MAF (%)	Ergebnis	MA
COL5A1	rs1536482	Wang et al. [62]	2018	China	133	371	Klinik und Tomographie	31.3 (9.8)	41.5 (6.5)	97	133	erfüllt	keine Genotypenverteilung	22	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Abu-Amero et al. [1]	2015	Saudi-Arabien	108	300	Tomographie	28.3 (6.9)	k.A.	50	k.A.	k.A.	keine Genotypenverteilung	45	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	erfüllt	22.9	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Sahebjada et al. [43]	2013	Australien	157	673	Topographie	37.81 (15.65)	52.67 (15.15)	93	262	erfüllt	keine Genotypenverteilung	29	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Skorodumova et al. [50]	2021	Russland / Europäisch	150	205	Amsler-Krumeich-Klassifikation: ab Stadium 1	32.4 (10.4)	62.3 (11.1)	104	129	erfüllt	erfüllt	39.3	Keratokonussassoziation	A
		Liskova et al. [27]	2017	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (gemäß Pentacam/Oculus KC detection software): ab Stadium 1	37.18 (13.26)	39.46 (13.68)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	35.8	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Li et al. [26]	2013	USA	222	3324	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	44 (13)	72 (5)	122	1296	k.A.	keine Genotypenverteilung	41	Keratokonussassoziation	A
				USA	304	518	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	43 (16)	45 (14)	207	269	k.A.	keine Genotypenverteilung	42	Keratokonussassoziation	A
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-	27.7	70	156	192	erfüllt	erfüllt	9.9	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A

							Tomographiemodul): ab Stadium 1									
	rs704529	Wang et al. [62]	2018	China	133	371	Klinik und Tomographie	31.3 (9.8)	41.5 (6.5)	97	133	erfüllt	keine Genotypenverteilung	17.7	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Abu-Amero et al. [1]	2015	Saudi-Arabien	108	300	Tomographie	28.3 (6.9)	k.A	50	k.A	erfüllt	keine Genotypenverteilung	14	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	erfüllt	9.8	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Sahebjada et al. [43]	2013	Australien	157	673	Klinik und Topographie	37.81 (15.65)	52.67 (15.15)	93	262	k.A	keine Genotypenverteilung	17	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Li et al. [26]	2013	USA	222	3324	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	44 (13)	72 (5)	122	1296	k.A	keine Genotypenverteilung	17	Keratokonussassoziation	T
				USA	304	518	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	43 (16)	45 (14)	207	269	k.A	keine Genotypenverteilung	16	Keratokonussassoziation	T
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-Tomographiemodul): ab Stadium 1	27.7	70	156	192	erfüllt	erfüllt	1.2	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
MPDZ-NF1B	rs1324138	Wang et al. [62]	2018	China	133	371	Klinik und Tomographie	31.3 (9.8)	41.5 (6.5)	97	133	erfüllt	keine Genotypenverteilung	29.7	Keratokonussassoziation	A
		Abu-Amero et al. [1]	2015	Saudi-Arabien	108	300	Tomographie	28.3 (6.9)	k.A	50	k.A	erfüllt	keine Genotypenverteilung	25	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01	26.83	180	84	erfüllt	erfüllt	28.8	Keratokonussassoziation	A

								(5.658)	(11.471)							
		Sahebjada et al. [43]	2013	Australien	157	673	Klinik und Topographie	37.81 (15.65)	52.67 (15.15)	93	262	k.A.	keine Genotypenverteilung	19	Keratokonussassoziation	A
		Yuan et al. [67]	2022	China	114	88	Klinik und Tomographie	25.12 (10.34)	25.58 (9.63)	59	49	erfüllt	erfüllt	11.9	Keratokonussassoziation	A
		Skorodumova et al. [50]	2021	Russland / Europäisch	150	205	Amsler-Krumeich-Klassifikation: ab Stadium 1	32.4 (10.4)	62.3 (11.1)	104	129	erfüllt	erfüllt	29.0	Keratokonussassoziation	A
		Liskova et al. [27]	2017	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie	37.18 (13.26)	39.46 (13.68)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	27.9	Keratokonussassoziation	A
VSX1	rs6050307	Da Silva et al. [11]	2018	Brasilien	73	106	Klinik und Topographie (Rabinowitz-Kriterien und/oder KISA > 100%)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	keine Genotypenverteilung	k.A.	Keratokonussassoziation	T
		Wang et al. [60]	2013	China	97	101	Klinik und Topographie	21 (6)	22 (5)	62	47	erfüllt	keine Genotypenverteilung	10	Red. Keratokonussassoziation (inversed Rise)	T
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	keine Genotypenverteilung	0	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Eshkaftaki et al. [15]	2018	Iran	100	100	Klinik und Topographie	k.A.	k.A.	53	36	erfüllt	keine Genotypenverteilung	19	Kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
HGF	rs2286194	Sahebjada et al. [43]	2013	Australien	157	673	Topographie	37.81 (15.65)	52.67 (15.15)	93	260	erfüllt	keine Genotypenverteilung	13.1	Red. Keratokonussassoziation (inversed Rise)	A
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-	27 (7)	70	156	192	erfüllt	erfüllt	4.3	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A

							Tomographiemodul): ab Stadium 1									
	rs17501108	Dudakova et al. [12]	2015	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (Oculus topographic KC classification: ab Grad 1)	37.2 (13.3)	39.5 (13.7)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	14.9	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Alswailmi et al. [3]	2023	Pakistan	100	100	Tomographie	k.A.	k.A.	64	62	erfüllt	erfüllt	7.5	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-Tomographiemodul): ab Stadium 1	27 (7)	70	156	192	erfüllt	erfüllt	0.6	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
	rs1014091	Dudakova et al. [12]	2015	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (Oculus topographic KC classification ab Grad 1)	37.2 (13.3)	39.5 (13.7)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	15.2	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
	rs3735520	Wang et al. [62]	2018	China	133	371	Klinik und Tomographie	31.3 (9.8)	41.5 (6.5)	97	133	erfüllt	keine Genotypenverteilung	37.6	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Dudakova et al. [12]	2015	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (Oculus topographic KC classification ab Grad 1)	37.2 (13.3)	39.5 (13.7)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	45.8	Keratokonussassoziation	A
		Alswailmi et al. [3]	2023	Pakistan	100	100	Tomographie	k.A.	k.A.	64	62	erfüllt	erfüllt	45.0	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	C
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie (Videokeratographie)	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	erfüllt	19.0	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-Tomographiemodul): ab Stadium 1	27 (7)	70	156	192	erfüllt	erfüllt	19.4	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
COL4A4	rs2229813	Wang et al. [60]	2013	China	97	101	Klinik und Topographie	21 (6)	22 (5)	62	47	erfüllt	keine Genotypenverteilung	41.2	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A

		Saravani et al. [46]	2019	Iran	112	150	Klinik, Anamnese und Videokeratographie	29.7 (13.4)	29.9 (15.6)	56	66	erfüllt	erfüllt	21.4	Keratokonussassoziation (A-Allel)	A
		Kokolakis et al. [23]	2014	Griechenland	45	78	Klinik und Videokeratographie	33.16 (13.5)	42.85 (16.04)	28	44	erfüllt	erfüllt	k.A.	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Štabuc-Šilih et al. [52]	2009	Slowenien	104	157	Anamnese, Klinik, Keratometrie	39.1 (8.2)	37.2 (10.2)	65	100	erfüllt	erfüllt	k.A.	Keratokonussassoziation	T
LOX	rs1800449	Hasanian-Langroudi et al. [19]	2015	Iran	112	150	Klinik und Videokeratographie	29.66 (13.4)	29.87 (15.6)	56	66	erfüllt	erfüllt	39.7	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	A
		Mok et al. [34]	2021	Korea	220	150	Anamnese, Klinik und Videokeratographie	28.00 (7.75)	26.83 (11.47)	141	100	k.A.	erfüllt	18.6	Keratokonussassoziation	A
		Dudakova et al. [12]	2015	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (Oculus topographic KC classification ab Grad 1)	37.2 (13.3)	39.5 (13.7)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	13.3	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
	rs10519694	Niazi et al. [36]	2022	Iran	178	180	Klinik und Videokeratographie	31.97 (9.37)	32.71 (6.88)	92	97	erfüllt	erfüllt	42.0	Keratokonussassoziation	T
		Dudakova et al. [12]	2015	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (Oculus topographic KC classification ab Grad 1)	37.2 (13.3)	39.5 (13.7)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	20.0	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Tomographie (Pentacam-Scheimpflug-Kamera-Tomographiemodul): ab Stadium 1	27.7	70	156	192	erfüllt	keine Genotypenverteilung	k.A.	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	T
ZNF469	rs9938149	Wang et al. [62]	2018	China	133	371	Klinik und Tomographie	31.3 (9.8)	41.5 (6.5)	97	133	erfüllt	keine Genotypenverteilung	5.3	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	C

		Abu-Amero et al. [1]	2015	Saudi-Arabien	108	300	Tomographie	28.3 (6.9)	k.A.	50	k.A.	k.A.	keine Genotypenverteilung	29	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	C
		Hao et al. [17]	2015	China	210	191	Klinik und Topographie	21.01 (5.658)	26.83 (11.471)	180	84	erfüllt	erfüllt	k.A.	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	C
		Sahebjada et al. [43]	2013	Australien	157	673	Topographie	37.81 (15.65)	52.67 (15.15)	93	262	erfüllt	keine Genotypenverteilung	k.A.	Keratokonussassoziation (A-Allel)	k.A.
		Wonneberger et al. [65]	2024	Schweden	176	418	Klinik und Topographie	27.7	70	156	192	erfüllt	erfüllt	k.A.	Red. Keratokonussassoziation (inversed risc)	C
		Liskova et al. [27]	2017	Tschechische Republik	165	193	Klinik und Topographie (gemäss Pentacam/Oculus KC detection software): ab Stadium 1	37.18 (13.26)	39.46 (13.68)	108	114	erfüllt	keine Genotypenverteilung	33.6	kein signifikantes Ergebnis / keine Assoziation	C

Tabelle 7: Charakteristika der Studien weiter analysierter Polymorphismen

6 Diskussion

Die Prävalenz und Inzidenz des Keratokonus scheint stark nach Ethnizität und geographischer Lage zu variieren. So ist im Vergleich zu Menschen kaukasischer Herkunft die Häufigkeit von Keratokonus bei Menschen asiatischer Herkunft um das 4-fache erhöht [39]. Man kann davon ausgehen, dass die tatsächliche Prävalenz womöglich deutlich höher liegt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass es insgesamt nur relativ wenige Studien zur Prävalenz und Inzidenz im Allgemeinen gibt und diese zumeist klinikbasiert sind. Dort werden einerseits nur Patienten einbezogen, die Zugang zur öffentlichen Medizin haben sowie meist nur solche, die symptomatisch sind. Frühe Formen des Keratokonus bleiben so häufig unberücksichtigt.

Die bekannte geographische und ethnische Variabilität spricht allerdings dafür, dass bei der Genese des Keratokonus neben Faktoren wie beispielsweise Augenreiben insbesondere auch die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle spielt.

Außerdem wurde, auch wenn die meisten Keratokonusfälle wohl sporadisch auftreten, in Studien eine positive Familienanamnese zwischen 6 und 10 % dokumentiert und ein häufigeres Auftreten bei eineiigen Zwillingen beobachtet [40,57].

Dass eine genetische Prädisposition sicherlich Bestandteil der multifaktoriellen Genese des Keratokonus ist, wird auch durch das gleichzeitig häufigere Auftreten von Keratokonus mit genetischen syndromalen Erkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom, der Trisomie 21 oder der Leberschen kongenitalen Amaurose bestätigt [13,32,41].

Insbesondere eine fortgeschrittenere Form des Keratokonus geht mit einem hohen Leidensdruck einher. Die Notwendigkeit möglichst frühzeitiger Therapieoptionen ist somit von großer Bedeutung. Mithilfe des Crosslinkings und neuerdings auch kornealer Implantate kann eine frühe Therapie angeboten werden. Um eine möglichst zeitige Diagnose des Keratokonus zu gewährleisten, besitzen moderne diagnostische Mittel wie die Scheimpflug-Tomographie einen hohen Stellenwert. Um den Keratokonus allenfalls noch früher zu erkennen oder bestimmte Patienten früher zu screenen, könnte das Feststellen einer genetischen Prädisposition zusätzlich eine entscheidende Rolle spielen.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es also, einen besseren Überblick möglicher genetischer Risikofaktoren des Keratokonus zu erhalten. Einerseits, um festzustellen, ob es nach

heutigem Kenntnisstand genetische Risikofaktoren im Sinne von häufiger vorliegenden SNPs bestimmter Polymorphismen gibt. Andererseits, um herauszufinden, ob sich damit zukünftig eine zusätzliche Möglichkeit ergibt, einen Keratokonus noch eher zu erkennen bzw. beim Vorliegen eines bestimmten Polymorphismus ein frühzeitiges Screening auf einen Keratokonus durchzuführen.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 16 Polymorphismen und der Einfluss eines jeden Polymorphismus auf die Entstehung eines Keratokonus eingeschlossen. Für vier der Polymorphismen konnte eine Metaanalyse angefertigt werden. In der Metaanalyse wurden damit aus insgesamt 16 Studien 2108 Keratokonuspatienten mit 2644 Kontrollprobanden verglichen. Im systematischen Review wurden aus 19 Studien 2948 Keratokonuspatienten mit 7645 Kontrollprobanden verglichen.

6.1 IL1B: rs16944 und rs1143627

In der Pathogenese des Keratokonus scheint eine Hochregulierung der Apoptose von Keratozyten im Vergleich zur Keratozytenproliferation eine wichtige Rolle zu spielen. Zudem geht man davon aus, dass diese Keratozytenapoptose zur progressiven Hornhautverdünnung beiträgt und damit zur Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung [22]. Als proinflammatorisches Zytokin reguliert und fördert IL1B die Apoptose in der Hornhaut, was darauf hindeutet, dass IL1B ein potenzieller Risikofaktor für die Entstehung des Keratokonus sein könnte. Auch die mechanische Reizung der Hornhaut, wie etwa häufiges Augenreiben, verstärkt die Ausschüttung von IL1B [2]. Zhou et al. zeigten außerdem, dass die IL1B-Konzentration sowohl im Epithel als auch Endothel der Hornhaut von Patienten mit Keratokonus höher ist als bei gesunden Kontrollpersonen [68]. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine erhöhte IL1B-Konzentration zur Entstehung eines Keratokonus beitragen könnte.

Um eine mögliche Einflussnahme des IL1B-Gens auf den Keratokonus zu beurteilen, wurden in dieser Arbeit zwei Polymorphismen dieses Gens, rs16944 und rs1143627, mittels einer Metaanalyse untersucht.

Für den rs16944 Polymorphismus wurden insgesamt sieben Studien in einem dominanten und rezessiven Modell untersucht. Bei Betrachtung der einzelnen Studien des dominanten Modells zeigen lediglich zwei Studien einen statistisch signifikanten protektiven Effekt für Keratokonuspatienten: El Fattha et al. mit einer OR von 0.28 (95 % CI = 0.13-0.58)

und Wang et al. mit einer OR von 0.24 (95 % CI = 0.10-0.56) [14,61]. Demgegenüber fand die Studie von Ali et al. ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines erhöhten Keratokonusrisikos mit einer OR von 7.33 (95 % CI = 1.84-30.06) [2]. Insgesamt ergab die gepoolte OR des dominanten Modells 1.17 (95 % CI = 0.52-2.60), was kein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Bei Betrachtung des rezessiven Modells zeigen sich sehr heterogene Ergebnisse. Insgesamt ergibt sich allerdings kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den Keratokonus bei einer gepoolten OR von 1.52 (95 % CI = 0.71-3.28).

Für den rs1143627 Polymorphismus wurden insgesamt sechs Studien in einem dominanten und rezessiven Modell untersucht. Bei Betrachtung der einzelnen Studien des dominanten Modells zeigen drei Studien einen statistisch signifikanten protektiven Effekt für Keratokonuspatienten: El Fattha et al. mit einer OR von 0.35 (95 % CI = 0.16-0.75), Ali et al. mit einer OR von 0.24 (95 % CI = 0.07-0.83) und Wang et al. mit einer OR von 0.22 (95 % CI = 0.09-0.51) [14,61]. Lediglich die Studie von Nabil et al. fand ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines erhöhten Keratokonusrisikos mit einer OR von 3.82 (1.67-9.52) [35]. Insgesamt ergab die gepoolte OR des dominanten Modells 0.76 (95 % CI = 0.32-1.77), was kein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Bei Betrachtung des rezessiven Modells zeigten nur zwei Studien einen statistisch signifikanten und wiederum protektiven Effekt: Ali et al. mit einer OR von 0.14 (95 % CI = 0.03-0.54) und Wang et al. mit einer OR von 0.33 (0.17-0.62.) [2,61]. Insgesamt ergab die gepoolte OR des rezessiven Modells 0.99 (0.42-2.27), was ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Durch die fehlende statistische Signifikanz sind weder der rs16944 Polymorphismus noch der rs1143627 des IL1B-Gens konsistent mit einem eindeutig erhöhten Risiko oder einem eindeutig protektiven Effekt für die Entstehung eines Keratokonus assoziiert. Die signifikante Heterogenität ($p < 0.05$ im Cochran's Q-Test) deutet darauf hin, dass es möglicherweise relevante Unterschiede zwischen den Studien gibt, die sowohl Fallzahl- als auch Ethnizitätsbedingt sein könnten. Weitere, bestenfalls umfangreichere Fall-Kontroll-Studien sind notwendig.

6.2 COL4A4: rs2228557

Das COL4A4 Gen trägt durch seine Codierung für die $\alpha 4$ -Kette des Typ-IV-Kollagens wesentlich zur strukturellen Stabilität und Integrität der Hornhaut bei [47]. Es ist bekannt, dass die Hornhaut von Keratokonuspatienten eine geringere Menge an Gesamtkollagen enthält [46]. Es erscheint daher sinnvoll, dieses für die Kollagensynthese wichtige Gen in der vorliegenden Metaanalyse zu untersuchen und zu beurteilen, ob genetische Veränderungen innerhalb dieses Gens mit dem Risiko für die Entwicklung eines Keratokonus assoziiert sind – entweder als Risikofaktor oder als potenziell protektiver Faktor.

Für den rs2228557 Polymorphismus wurden insgesamt fünf Studien in einem dominanten und rezessiven Modell untersucht. Bei Betrachtung der einzelnen Studien des dominanten Modells zeigte lediglich eine Studie einen statistisch signifikanten protektiven Effekt für Keratokonuspatienten: Kokolakis et al. mit einer OR von 0.41 (95 % CI = 0.18-0.94) [23]. Insgesamt ergab die gepoolte OR des dominanten Modells 0.68 (95 % CI = 0.52-0.88), was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Bei Betrachtung des rezessiven Modells zeigen sich konsistentere Ergebnisse. Drei der fünf analysierten Studien zeigten hierbei einen statistisch signifikanten protektiven Effekt: Sargazi et al. mit einer OR von 0.16 (95 % CI = 0.08-0.33, Kokolakis et al. mit einer OR von 0.16 (0.02-0.71) und Štabuc-Šilih et al. mit einer OR von 0.35 (95% CI = 0.15-0.74) [23,47,53]. Insgesamt ergab die gepoolte OR des rezessiven Modells 0.39 (95 % CI = 0.19-0.78), was ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Damit kann gemäß der durchgeführten Metaanalyse angenommen werden, dass sich das Vorhandensein des „T“-Allels in diesem Polymorphismus möglicherweise protektiv gegenüber der Entwicklung eines Keratokonus auswirkt und damit das Risiko einer Entwicklung des Keratokonus reduziert. Um diese mögliche Assoziation zu validieren, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und gegebenenfalls ethnisch angepasste Fall-Kontroll-Studien notwendig.

6.3 LOX: rs2956540

Die Lysil Oxidase (LOX) ist mit der Möglichkeit einer katalytischen Reaktion ein wichtiger Bestandteil für die Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix und damit der biomechanischen Stabilität in kollagen- und elastinreichen Geweben wie der Hornhaut

[36]. Eine Abnahme dieser Stabilität ist nachweislich mit dem Auftreten und der Progression eines Keratokonus assoziiert [59]. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, eine mögliche Korrelation des LOX-Gens - und in diesem Fall des rs2956540 Polymorphismus – mit dem Risiko für Keratokonus mittels einer Metaanalyse zu untersuchen.

Für den rs2956540 Polymorphismus wurden insgesamt vier Studien sowohl in einem dominanten als auch im rezessiven Modell untersucht. Bei Betrachtung der einzelnen Studien des dominanten Modells zeigte lediglich eine Studie einen statistisch signifikanten risikoerhöhenden Effekt: Niazi et al. mit einer OR von 1.80 (1.09-2.98) [36]. Insgesamt betrug die gepoolte OR des dominanten Modells 1.20 (95 % CI = 0.76-1.89), was kein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Bei Betrachtung des rezessiven Modells zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Lediglich eine Studie zeigt hierbei einen statistisch signifikanten protektiven Effekt: Mok et al. mit einer OR von 0.23 (95 % CI = 0.09-0.57) [34].

Mit lediglich vier einbezogenen Studien lässt sich kein Trend im Hinblick auf ein mögliches Vorhandensein eines schützenden oder risikoerhöhenden Allels dieses Polymorphismus erkennen. Am ehesten würde man gemäß den gegebenen Ergebnissen davon ausgehen, dass ein Vorhandensein des vorliegenden Polymorphismus beim LOX-Gen weder einen protektiven noch einen risikoerhöhenden Effekt aufweist. Es sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen und idealerweise an verschiedene ethnische Gruppen angepasste Fall-Kontroll-Studien erfolgen, um eine potenzielle Korrelation zeigen zu können. Sinnvoll wäre außerdem sicherlich, in zukünftigen Studien auch potenzielle ätiologische Faktoren wie den Grad und die Stärke der Atopie oder das Augenreiben, etwa mittels standardisierter Fragebögen, einzubeziehen.

6.4 Systematisches Review

COL5A1, MPDZ-NF1B, VSX1, HGF und ZNF469 sind weitere Gene, deren Polymorphismen identifiziert und untersucht worden sind. Für sie sowie für rs2229813 des COL4A4-Gens und rs1800449 und rs10519694 des LOX-Gens gab es nicht genügend Studien im Fall-Kontrollstudiendesign, um eine Metaanalyse für das jeweilige SNPs durchzuführen. Es wurde eine tabellarische Übersicht erstellt, um mögliche

Zusammenhänge zwischen SNP bzw. Polymorphismus und dem Auftreten von Keratokonus aufzuzeigen.

6.4.1 COL5A1

Das COL5A1-Gen kodiert für die Alpha-1-Kette des Kollagens. Typ V, welches gemeinsam mit Kollagen Typ 1 eine wesentliche strukturelle Komponente der Hornhaut bildet. Die Assoziation zwischen Mutationen im COL5A1-Gen und dem Auftreten des Ehlers-Danlos-Syndrom sind bekannt [41,50]. Eine Abnahme der Hornhautdicke und Dichte der Kollagenfibrillen ist die Folge. Zudem wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) und dem Risiko für Keratokonus vermutet [59]. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, das COL5A1-Gen und dessen nahegelegene SNPs auf eine mögliche Assoziation mit Keratokonus zu untersuchen.

Im COL5A1-Gen wurden zwei SNPs, rs1536482 und rs704529, untersucht. Für rs1536482 lagen nur drei Studien mit Angaben zur Genotypenverteilung vor, was eine Metaanalyse unmöglich machte. Dasselbe galt für rs704529, für den nur zwei Studien verfügbar waren, die Angaben zur Genotypenverteilung machten.

Die Ergebnisse für diese SNPs sind heterogen. Im Fall von rs1536482 zeigten nur zwei Studien, die Studie von Skorodumova et al. und Li et al., eine positive Keratokonusassoziation, während fünf andere Studien keine Keratokonusassoziation feststellen konnten [26,50]. Insgesamt weist der Trend eher in Richtung einer fehlenden Assoziation.

Für den rs704529 konnte nur die Studie von Li et al. eine positive Keratokonusassoziation aufzeigen, während die anderen sechs Studien keinen Zusammenhang fanden [26]. Insgesamt ergibt sich auch hier ein Trend, der gegen eine Assoziation mit Keratokonus spricht.

6.4.2 MPDZ-NF1B

Das MPDZ-NF1B-Gen kodiert für ein Protein, das vor allem für die Stabilität und Zell-Zell-Adhäsion in verschiedenen Geweben wie auch der Hornhaut wichtig ist. Es interagiert mit Tight Junctions und spielt damit eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung von Zellstrukturen. Eine Schwächung dieser Zellstabilität könnte auch die Stabilität der Hornhaut beeinträchtigen und zu ihrer Instabilität führen, welches ein

charakteristisches Merkmal des Keratokonus ist [43]. Aufgrund dieser Zusammenhänge erscheint die Untersuchung von SNPs in der Nähe des MPDZ-NF1B-Gens auf eine mögliche Assoziation mit Keratokonus vielversprechend.

In der systematischen Übersicht wurde der rs1324138 Polymorphismus untersucht, der als intergenetische Variante zwischen dem MPDZ (multiple PDZ domain crumbs cell polarity complex component) Gen und dem NF1B (nuclear factor 1 B) Gen lokalisiert ist. Erstmals wurde dieser SNP mit einer verringerten CCT in einer asiatischen Kohorte in Verbindung gebracht [10].

In unserer systematischen Übersicht stehen nur drei Studien zur Verfügung, die Angaben zur Genotypenverteilung enthalten, so dass eine Metaanalyse nicht sinnvoll erscheint. Dennoch zeigt sich in sechs der sieben Studien ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem rs1324138 Polymorphismus und Keratokonus, so dass hier eindeutig ein Trend zur Keratokonusassoziation besteht. Weitere Studien, die gegebenenfalls zusätzlich ethnische Unterschiede berücksichtigen, wären hier sinnvoll, um mithilfe einer Metaanalyse eine statistisch signifikante Assoziation bestätigen zu können.

6.4.3 VSX1

Das VSX1-Gen spielt eine wichtige Rolle in der Augenentwicklung und insbesondere bei der Entwicklung der Hornhaut. Es wird außerdem vermutet, dass VSX1 eine Funktion bei der Aktivierung von Keratozyten übernimmt. In einer Studie von Wang et al. wurde eine erhöhte Expression von VSX1 in Hornhäuten mit Keratokonus im Vergleich zu gesunden Hornhäuten festgestellt [63]. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, SNPs dieses Gens genauer auf eine mögliche Keratokonusassoziation zu untersuchen.

Für den rs6050307 SNP wurden insgesamt vier Studien gefunden, deren detaillierten Angaben zur Genotypenverteilung allerdings nicht vorliegen, so dass eine Metaanalyse nicht durchgeführt werden konnte.

Die systematische Übersicht zeigt ein heterogenes Bild: Nur zwei der vier Studien konnten eine Keratokonusassoziation feststellen. Dabei weist eine Studie auf einen protektiven Effekt hin, während die andere eine positive Assoziation mit Keratokonus fand, was die Heterogenität der Ergebnisse unterstreicht [11,60]. Aufgrund der geringen Anzahl und der widersprüchlichen Ergebnisse kann mit den vorliegenden vier Studien

keine eindeutige Aussage über eine mögliche Assoziation zwischen dem rs6050307-Polymorphismus und Keratokonus getroffen werden.

Um die Rolle des VSX1-Gens bei Keratokonus besser zu verstehen, wären weitere Studien erforderlich. Es bleibt jedoch unklar, ob zusätzliche Untersuchungen zu diesem spezifischen SNP tatsächlich vielversprechende Ergebnisse liefern würden, da die bisherige Studienlage heterogen und widersprüchlich ist. Die geringe Anzahl von nur vier Studien und die gegensätzlichen Resultate legen nahe, dass Untersuchungen anderer SNPs im VSX1-Gen möglicherweise aussagekräftigere Ergebnisse liefern könnten.

6.4.4 HGF

Das HGF-Gen wurde bereits in mehreren Studien mit Refraktionsfehlern wie Myopie und Hypermetropie in Verbindung gebracht. Beispielsweise gibt es Untersuchungen, die eine Assoziation zwischen dem HGF-Gen und Myopie in chinesischen und kaukasischen Populationen zeigen [58]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass eine ähnliche genetische Verbindung zwischen dem HGF-Gen und dem Auftreten von Keratokonus bestehen könnte, insbesondere da Keratokonus oft mit einer Myopisierung einhergeht. Außerdem ist bekannt, dass HGF und sein HGF-Rezeptorprotein in gewissen Strukturen des Auges wie der Hornhaut vermehrt exprimiert werden [24]. Dies bestätigt die wichtige Rolle, die das vom HGF-Gen kodierte Protein bei der Aufrechterhaltung der Hornhauthomöostase, der Wundheilung und der Zelldifferenzierung spielt [48]. Diese Gründe scheinen eine Assoziation des HGF mit Keratokonus vermuten zu lassen, deshalb wurden vier SNPs dieses Gens (rs2286194, rs17501108, rs1014091, rs3735520) in dieser Arbeit mittels einer systematischen Übersicht untersucht.

Trotz der bereits vielfach veröffentlichten Arbeiten zum HGF-Gen bezogen auf deren Assoziation zum Keratokonus konnte in dieser systematischen Übersicht für die überwiegende Anzahl an Studien und SNPs kein statistisch signifikantes Ergebnis und damit keine Assoziation zum Keratokonus gezeigt werden. Lediglich für den SNP rs2286194 zeigte eine Studie einen inversen Risiko-Effekt, während für den SNP rs3735520 in einer weiteren Studie eine positive Assoziation gefunden wurde [12,43]. Insgesamt wurden in dieser Arbeit sechs verschiedene Studien untersucht. Es konnte jedoch kein klarer Trend hinsichtlich einer Assoziation zum Keratokonus ermittelt werden.

Obwohl groß angelegte Studien möglicherweise zusätzliche Informationen zur potenziellen Rolle des HGF-Gens liefern könnten, wurde bereits eine Vielzahl an Studien durchgeführt, ohne eindeutige Ergebnisse zu erzielen. Aufgrund dieser bisherigen Befundlage erscheint es sinnvoll, den Fokus künftig auf andere Gene und SNPs zu legen, die möglicherweise eine stärkere Assoziation mit Keratokonus aufweisen.

6.4.5 COL4A4

Ein SNP des COL4A4-Gens wurde bereits innerhalb der Metaanalyse untersucht. Für rs2229813 standen jedoch nur drei Fall-Kontroll-Studien mit dokumentierter Genotypenverteilung zur Verfügung, so dass anstelle einer Metaanalyse ein systematisches Review durchgeführt wurde. Anders als der in der Metaanalyse analysierte rs2228557-Polymorphismus des COL4A4-Gens, bei dem das T-Allel einen signifikanten protektiven Effekt gegenüber der Entwicklung eines Keratokonus zeigt, weist rs2229813 in dieser systematischen Übersicht auf ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Keratokonus hin. Saravani et al. vermuten, dass insbesondere das A-Allel als MAF dieses Polymorphismus als Risikofaktor für die Entwicklung eines Keratokonus eine Rolle spielen könnte [46]. Diese das Risiko steigernde Assoziation wird durch die Studie von Štabuc-Šilih et al. gestützt [52]. Jedoch zeigen zwei weitere Studien keine statistisch signifikante Korrelation zwischen rs2229813 und Keratokonus, was insgesamt auf eine inkonsistente Datenlage für diesen Polymorphismus hinweist. Daher lässt sich kein klarer Trend ableiten, ob rs2229813 tatsächlich als Risikofaktor für die Entstehung von Keratokonus angesehen werden kann.

Um die Rolle dieses SNPs besser zu verstehen, wären zusätzliche, groß angelegte und an die verschiedenen Ethnien angepasste Fall-Kontroll-Studien erforderlich, die in der Lage sind, eine potenzielle Korrelation zwischen rs2229813 und Keratokonus zu bestätigen oder auszuschließen.

6.4.6 LOX

Ein SNP des LOX-Gens wurde bereits innerhalb der Metaanalyse untersucht. Für rs1800449 und rs10519694 standen jeweils nur drei Fall-Kontroll-Studien zur Verfügung, sodass für diese SNPs statt einer Metaanalyse ein systematisches Review durchgeführt wurde. Der zuvor analysierte rs2956540-Polymorphismus zeigte in der Metaanalyse keine statistisch signifikante Korrelation mit Keratokonus. Auch in der systematischen

Übersicht lässt sich kein Trend zu einer Korrelation darstellen. Für den rs1800449-Polymorphismus konnten zwei Studien keine signifikante Assoziation feststellen, während eine Studie diesen SNP mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Keratokonus in Verbindung brachte [34]. Ähnlich verhält es sich mit dem rs10519694-Polymorphismus: Auch hier wiesen zwei Studien keine statistisch signifikante Korrelation nach, während eine Studie einen Zusammenhang zwischen dem T-Allel dieses SNPs und einem signifikant erhöhten Risiko für Keratokonus zeigte [36]. Obwohl die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen für diese beiden SNPs uneinheitlich sind, deuten sie dennoch auf einen möglichen Zusammenhang einzelner Polymorphismen des LOX-Gens mit Keratokonus hin. Dies ist besonders relevant, da LOX eine Schlüsselrolle in der Quervernetzung von Kollagenfasern und damit der biomechanischen Stabilität der Hornhaut spielt. Da die bisherige Studienlage begrenzt ist, sind weitere Untersuchungen im Rahmen groß angelegter Studien, die auch ethnische Unterschiede berücksichtigen, sinnvoll, um zusätzliche Erkenntnisse liefern zu können.

6.4.7 ZNF469

Das ZNF469-Gen wurde erstmals in einer GWAS aus dem Jahr 2013 von Lu et al. mit der CCT assoziiert, einem bekannten Risikofaktor für die Entstehung eines Keratokonus. Zu den in dieser GWAS identifizierten Genen zählen neben ZNF469 auch FNDC3B, COL4A3, MPDZ-NF1B, RXRA, COL5A1, LCN12, PTGDS und FOXO1 [28]. Viele dieser Genloci und deren SNPs wurden bereits in mehreren Fall-Kontroll-Studien in verschiedenen Populationen untersucht und sind auch Teil dieser Arbeit. Der rs9938149 Polymorphismus des ZNF469-Gens konnte in einer systematischen Übersicht analysiert werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind jedoch heterogen: Vier der sechs einbezogenen Studien fanden keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem rs9938149-SNP und Keratokonus. In der Studie von Sahebjada et al., zeigte sich hingegen eine positive Assoziation des A-Allels mit Keratokonus [43]. Auffällig ist hierbei, dass dieses A-Allel zuvor in der GWAS mit einer erhöhten CCT assoziiert wurde. Dies stellt einen scheinbaren Widerspruch dar, da eine Hornhautverdünnung typischerweise als prädisponierender Faktor für Keratokonus gilt [28,43]. Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von Wonneberger et al. einen protektiven Effekt des Polymorphismus gegenüber der Entstehung eines Keratokonus [65].

Insgesamt legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass weitere Studien notwendig sind, um eine mögliche Korrelation des rs9938149-Polymorphismus mit Keratokonus zu bestätigen oder auszuschließen. Basierend auf der hier durchgeführten systematischen Übersicht konnte kein klarer Trend zu einer Keratokonusassoziation festgestellt werden.

6.5 Fazit

Die vorliegende Dissertation untersuchte verschiedene genetische Polymorphismen und deren Zusammenhang zum Keratokonus. Ziel war es, wertvolle Hinweise auf potenzielle genetische Prädispositionen zu gewinnen. Unter Berücksichtigung spezifischer Einschlusskriterien wie einem Fall-Kontroll-Studiendesign und der Angabe der Genotypenverteilung konnte eine Metaanalyse zu gewissen SNPs durchgeführt werden. In Fällen, in denen weniger als vier Studien diese Kriterien erfüllten, wurde ein systematisches Review vollzogen, um allenfalls mögliche Trends erkennen zu können. Es traten auch Limitationen auf, die im Rahmen dieser Arbeit nicht umgangen werden konnten.

Ein methodischer Schwachpunkt war die Studienauswahl durch nur eine Person, was das Risiko birgt, relevante Studien übersehen zu haben. Zudem wurden nur Studien in englischer Sprache einbezogen, wodurch möglicherweise relevante Informationen aus Studien in anderen Sprachen ausgeschlossen blieben. Um das Risiko eines Publication Bias zu minimieren, wurde ein Egger-Test durchgeführt. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass statistisch signifikante Ergebnisse nicht veröffentlicht wurden, die potenziell zu einem Publication Bias führen könnten.

Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass mehrere Datenbanken – Pubmed, Web of Science und Google Scholar – verwendet wurden, um eine möglichst breite Basis für die Analyse zu schaffen. Hierfür wurden methodische Kriterien angewandt: Für die Metaanalyse wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, die eine vollständige Genotypenverteilung angaben, während Studien ohne diese Angaben lediglich in das systematische Review einbezogen wurden. Diese Herangehensweise führte zwar zu einer reduzierten Anzahl von Studien, gewährleistete jedoch eine höhere methodische Qualität und Validität der Ergebnisse. Dadurch konnten für einige Polymorphismen nur mögliche Tendenzen aufgezeigt werden, ohne jedoch eindeutige Aussagen über deren Zusammenhang mit Keratokonus zu treffen.

Innerhalb der Metaanalyse konnte ein Allel des rs2228557-Polymorphismus im COL4A4-Gen als statistisch signifikanter protektiver Faktor gegen die Entwicklung eines Keratokonus identifiziert werden. Für andere Polymorphismen konnten keine eindeutigen statistisch signifikanten Tendenzen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern dennoch wichtige Hinweise darauf, welche Polymorphismen möglicherweise mit dem Risiko für die Entwicklung eines Keratokonus oder aber mit einem protektiven Effekt in Verbindung stehen könnten. Außerdem hilft sie Entscheidungen darüber zu treffen, für welche Polymorphismen es am ehesten sinnvoll wäre, weitere Studien anzulegen, um Hinweise über deren Korrelation zu bestätigen oder auszuschließen. Diese müssten bestenfalls groß angelegte Studien mit einer breiten Probandenbasis sein. Hierbei wären Studien mit einer hohen Anzahl sowohl an Keratokonuspatienten als auch an gesunden Kontrollpersonen sinnvoll. Zusätzlich könnten populationsspezifische Ansätze dabei helfen, Polymorphismen bestimmten Ethnizitäten zuzuordnen, um ihre potenzielle Bedeutung besser zu verstehen.

Wichtig ist es hierbei auch, eindeutige Diagnosekriterien zu verfolgen. In dieser Metaanalyse lag die Herausforderung zusätzlich in der Interpretation der Studien und deren Heterogenität der Diagnosekriterien. Derzeit gibt es keine international einheitlichen Standards für die Diagnosestellung des Keratokonus, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Manche der hier aufgeführten Studien stützen sich auf anamnestic keratokonustypische Merkmale, die durch topographische bzw. tomographische Ergebnisse ergänzt wurden. Diese Parameter variieren jedoch und es wurden unterschiedliche Klassifikationssysteme wie die Amsler-Krumeich oder Belin-Ambrosio-Klassifikation angewandt. Die Einführung einheitlicher und standardisierter Kriterien, etwa durch den Einsatz standardisierter Fragebögen und topographischer bzw. tomographischer Diagnosekriterien, könnte die Vergleichbarkeit und Aussagekraft zukünftiger Studien erheblich verbessern. Fortschritte in der Bildgebungstechnologie und der Einsatz künstlicher Intelligenz könnten ebenfalls zu präziseren Diagnosen beitragen.

Ein weiteres Defizit betrifft die Charakterisierung der gesunden Kontrollgruppen. Es bleibt unklar, ob und wie umfassend diese Kontrollpersonen untersucht wurden. Beispielsweise könnte die alleinige Klassifikation als „gesund“ auf anamnestic Angaben ohne weitere topographische bzw. tomographische Untersuchungen basieren. Zudem wurde nicht untersucht, ob ein Verwandtschaftsgrad zwischen den Kontrollpersonen und den Keratokonuspatienten bestand. Ein solcher Zusammenhang

könnte das Risiko für einen „latenten“ Keratokonus erhöhen und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Mit einer Charakterisierung der Kontrollgruppen könnte eine bessere Vergleichbarkeit und Validität der Ergebnisse gewährleistet werden.

Inwiefern auch externe Faktoren eine Rolle spielen, insbesondere in Bezug auf die Wechselwirkung zu genetischen Prädispositionen, ist unklar und wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Zu diesen Faktoren zählen vor allem das Augenreiben und Atopie, die als gesicherte relevante Risikofaktoren für Keratokonus gelten. Unter Betrachtung dieser Wechselwirkung und dem wachsenden Verständnis für die multifaktorielle Genese des Keratokonus können eindeutige Schlüsse einer möglichen genetischen Prädisposition geschlossen werden. Es wäre sinnvoll, wenn zukünftige Studien diesen wichtigen Aspekt stärker beleuchten, um auch ein umfassenderes Verständnis der Mechanismen zu entwickeln, die zur Entstehung des Keratokonus beitragen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass genetische Polymorphismen Hinweise auf eine mögliche Prädisposition für Keratokonus liefern können. Obwohl bislang keine eindeutigen kausalen Zusammenhänge identifiziert werden konnten, bilden die Erkenntnisse eine wichtige Grundlage für weitere Forschung. Mit größeren, populationsspezifischen Studien und klaren Diagnosekriterien könnte die genetische Forschung auf diesem Gebiet weiter vorangetrieben werden. Eine stärkere Integration genetischer Daten mit Umwelt- und Verhaltensfaktoren könnte zudem helfen, ein ganzheitliches Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und Ätiologien zu erhalten.

Die klinische Bedeutung dieser Forschung zeigt sich vor allem in der möglichen frühzeitigen Identifikation genetischer Risikofaktoren. Eine solche Identifikation könnte in der klinischen Praxis helfen, gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. In diesem Zusammenhang könnte das Crosslinking, eine bewährte und sichere Methode zur Progressionsverhinderung, gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt angewandt werden. Gleichzeitig könnten präzise Definitionen protektiver und risikobehafteter Faktoren dazu beitragen, die Versorgung von Patienten mit Keratokonus langfristig zu verbessern.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass genetische Polymorphismen eine wichtige Rolle bei der Prädisposition für Keratokonus spielen könnten. Die vorliegenden Ergebnisse betonen die Bedeutung weiterer Forschung in diesem Bereich, insbesondere mit einem

Fokus auf populationsspezifische Ansätze, möglichst große Probandengruppen und standardisierte Diagnosekriterien. Eine stärkere Berücksichtigung externer Risikofaktoren sowie deren Wechselwirkung mit genetischen Prädispositionen könnte ebenfalls dazu beitragen, ein umfassenderes Bild der multifaktoriellen Ätiologie und Pathogenese des Keratokonus zu erhalten. Diese Erkenntnisse könnten langfristig dazu beitragen, die klinische Versorgung und die Lebensqualität von Patienten mit Keratokonus zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. Abu-Amro KK, Helwa I, Al-Muammar A, Strickland S, Hauser MA, Allingham RR, Liu Y (2015) Case-control association between CCT-associated variants and keratoconus in a Saudi Arabian population. *J Negat Results Biomed* 14:10
2. Ali NW, Kazaz A-KA Association between interleukin1B gene polymorphisms and keratoconus disease in a sample of Iraqi patients.
3. Alswailmi FK (2023) Role of HGF polymorphisms in the development of keratoconus in South Asian population. *Electron J Gen Med* 20:em439
4. Amsler M (2010) Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica* 111:96–101
5. Bafna RK, Kalra N, Asif MI, Beniwal A, Lata S, Sharma SV, Agarwal R, Vanathi M, Maharana PK, Titiyal JS, Sharma N (2024) Management of acute corneal hydrops - Current perspectives. *Indian J Ophthalmol* 72:495–507
6. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J (2019) Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update. *Acta Ophthalmol* 97:752–755
7. Belin MW, Duncan JK (2016) Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 233:701–707
8. 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
9. Buchan I. StatsDirect statistical software. <http://www.statsdirect.com>. England: StatsDirect Ltd 2024. URL: <https://www.statsdirect.com/FAQ.aspx>
10. Cornes BK, Khor CC, Nongpiur ME, Xu L, Tay W-T, Zheng Y, Lavanya R, Li Y, Wu R, Sim X, Wang Y-X, Chen P, Teo YY, Chia K-S, Seielstad M, Liu J, Hibberd ML, Cheng C-Y, Saw S-M, Tai E-S, Jonas JB, Vithana EN, Wong TY, Aung T (2012) Identification of four novel variants that influence central corneal thickness in multi-ethnic Asian populations. *Human Molecular Genetics* 21:437–445
11. da Silva DC, Gadelha BNB, Feitosa AFB, da Silva RG, Albuquerque TLP e, Santos DCPF, Gadelha DNB, Fonseca Schamber-Reis BL (2018) Analysis of VSX1 Variations in Brazilian Subjects with Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 13:266–273
12. Dudakova L, Palos M, Jirsova K, Stranecky V, Krepelova A, Hysi PG, Liskova P (2015) Validation of rs2956540:G>C and rs3735520:G>A association with keratoconus in a population of European descent. *Eur J Hum Genet* 23:1581–1583
13. Elder MJ (1994) Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31:38–40
14. El-Fattha AA, AbdelAzeem AA, Zaki AA, Zaki ME, Abdelhamid IA, Ismail SM

- (2019) A study on the association between – 31T/C and – 511C/T polymorphisms in interleukin-1 β gene in Egyptian patients with keratoconus. Middle East Journal of Medical Genetics 8:107
15. Eshkaftaki RK, Farrokhi E, Gojani FH, Vanani NS, Eshkaftaki MK, Chaleshtori MH rs12480307 and rs6050307 Polymorphisms of VSX1 Gene in Patient with Keratoconus in Southwest Iran Using PCR-RFLP.
 16. Gorskova EN, Sevost'ianov EN (1998) [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. Vestn Oftalmol 114:38–40
 17. Hao X, Chen P, Chen Z, Li S, Wang Y (2015) Evaluating the Association between Keratoconus and Reported Genetic Loci in a Han Chinese Population. OPTHALMIC GENETICS 36:132–136
 18. Hao X-D, Chen P, Chen Z-L, Li S-X, Wang Y (2015) Evaluating the Association between Keratoconus and Reported Genetic Loci in a Han Chinese Population. Ophthalmic Genet 36:132–136
 19. Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad M-H, Bahari G, Yari D (2015) Association of *Lysyl oxidase (LOX)* Polymorphisms with the Risk of Keratoconus in an Iranian Population. Ophthalmic Genet 36:309–314
 20. Keskin Perk FFN, Tanriverdi C, Karaca ZY, Tran KD, Kilic A (2022) Long-Term Results of Sterile Corneal Allograft Ring Segments Implantation in Keratoconus Treatment. Cornea 10.1097/ICO.0000000000003592
 21. Kim S-H, Mok J-W, Kim H-S, Joo CK (2008) Association of –31T>C and –511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. Mol Vis 14:2109–2116
 22. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE (1999) Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. Exp Eye Res 69:475–481
 23. Kokolakis NS, Gazouli M, Chatziralli IP, Koutsandrea C, Gatziofias Z, Peponis VG, Droutsas KD, Kalogeropoulos C, Anagnou N, Miltsakakis D, Moschos MM (2014) Polymorphism Analysis of COL4A3 and COL4A4 Genes in Greek Patients with Keratoconus. Ophthalmic Genetics 35:226–228
 24. Li Q, Weng J, Mohan RR, Bennett GL, Schwall R, Wang ZF, Tabor K, Kim J, Hargrave S, Cuevas KH, Wilson SE (1996) Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 37:727–739
 25. Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, Szczotka-Flynn L, Iyengar SK, Rotter JI, Taylor KD, Rabinowitz YS (2012) A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. Hum Mol Genet 21:421–429
 26. Li X, Bykhovskaya Y, Canedo A, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, Szczotka-Flynn L, Iyengar S, Rotter J, Taylor K, Rabinowitz Y (2013) Genetic Association

of COL5A1 Variants in Keratoconus Patients Suggests a Complex Connection between Corneal Thinning and Keratoconus. *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE* 54:2696–2704

27. Liskova P, Dudakova L, Krepelova A, Klema J, Hysi PG (2017) Replication of SNP associations with keratoconus in a Czech cohort. *PLoS One* 12:e0172365
28. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, Hewitt AW, Koehn D, Hysi PG, Ramdas WD, Zeller T, Vithana EN, Cornes BK, Tay W-T, Tai ES, Cheng C-Y, Liu J, Foo J-N, Saw SM, Thorleifsson G, Stefansson K, Dimasi DP, Mills RA, Mountain J, Ang W, Hoehn R, Verhoeven VJM, Grus F, Wolfs R, Castagne R, Lackner KJ, Springelkamp H, Yang J, Jonasson F, Leung DY, Chen LJ, Tham CCY, Rudan I, Vataavuk Z, Hayward C, Gibson J, Cree AJ, MacLeod A, Ennis S, Polasek O, Campbell H, Wilson JF, Viswanathan AC, Fleck B, Li X, Siscovick D, Taylor KD, Rotter JJ, Yazar S, Ulmer M, Li J, Yaspan BL, Ozel AB, Richards JE, Moroi SE, Haines JL, Kang JH, Pasquale LR, Allingham RR, Ashley-Koch A, Mitchell P, Wang JJ, Wright AF, Pennell C, Spector TD, Young TL, Klaver CCW, Martin NG, Montgomery GW, Anderson MG, Aung T, Willoughby CE, Wiggs JL, Pang CP, Thorsteinsdottir U, Lotery AJ, Hammond CJ, van Duijn CM, Hauser MA, Rabinowitz YS, Pfeiffer N, Mackey DA, Craig JE, Macgregor S, Wong TY (2013) Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet* 45:155–163
29. Mahmoud M, Hamdy A, Mohamed A, Din Y (2022) An Updated Overview of Keratoconus Management: Review Article. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 88:2777–2780
30. Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M (2019) Corneal Collagen Cross-Linking in the Stabilization of Keratoconus. *Dtsch Arztebl Int* 116:184–190
31. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A (2010) Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 12:597–605
32. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ (2020) Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 48:1160–1167
33. Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, Nomura E, Asukata Y, Ishioka M, Iwasaki M, Fukagawa K, Konomi K, Shimazaki J, Nishida T, Mizuki N (2013) Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 19:845–851
34. Mok J-W, So H-R, Ha M-J, Na K-S, Joo C-K (2021) Association with Corneal Remodeling Related Genes, ALDH3A1, LOX, and SPARC Genes Variations in Korean Keratoconus Patients. *Korean J Ophthalmol* 35:120–129
35. Nabil KM, Elhady GM, Morsy H (2019) The Association Between Interleukin 1 Beta Promoter Polymorphisms And Keratoconus Incidence And Severity In An Egyptian Population. *Clin Ophthalmol* 13:2217–2223
36. Niazi S, Moshirfar M, Alizadeh F, Doroodgar F, Baradaran-Rafii A, Filutowski O,

- Niazi F, Ambrósio R (2022) Association of 2 Lysyl Oxidase Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Keratoconus. *Ophthalmol Sci* 3:100247
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71
 38. Palamar M, Onay H, Ozdemir TR, Arslan E, Egrilmez S, Ozkinay F, Yagci A (2014) Relationship Between IL1 β -511C>T and ILRN VNTR Polymorphisms and Keratoconus. *Cornea* 33:145
 39. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH (2000) Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 14 (Pt 4):625–628
 40. Rabinowitz YS (1998) Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297–319
 41. Robertson I (1975) Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1:571–573
 42. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM (2009) Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol* 169:505–514
 43. Sahebjada S, Schache M, Richardson A, Snibson G, MacGregor S, Daniell M, Baird P (2013) Evaluating the Association Between Keratoconus and the Corneal Thickness Genes in an Independent Australian Population. *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE* 54:8224–8228
 44. Sahebjada S, Schache M, Richardson AJ, Snibson G, Daniell M, Baird PN (2014) Association of the Hepatocyte Growth Factor Gene with Keratoconus in an Australian Population. *PLOS ONE* 9:e84067
 45. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS (2022) Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye* 45:101559
 46. Saravani R, Hasanian-Langroudi F, Validad M-H, Yari D, Bahari G, Faramarzi M, Khateri M, Bahadoram S (2015) Evaluation of Possible Relationship Between COL4A4 Gene Polymorphisms and Risk of Keratoconus. *Cornea* 34:318–322
 47. Sargazi S, Moudi M, Heidari Nia M, Saravani R, Malek Raisi H (2019) Association of KIF26B and COL4A4 gene polymorphisms with the risk of keratoconus in a sample of Iranian population. *Int Ophthalmol* 39:2621–2628
 48. Se W, Yg H, J W, Jd Z, Jv J, Gs S (1994) Effect of epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, and keratinocyte growth factor, on proliferation, motility and differentiation of human corneal epithelial cells. *Experimental eye research* 59:

49. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, Razafimino S, Szentmáry N, Langenbucher A, Flockerzi E (2021) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Ophthalmologe* 118:1069–1088
50. Skorodumova LO, Belodedova AV, Sharova EI, Zakharova ES, Iulmetova LN, Bikbov MM, Usubov EL, Antonova OP, Selezneva OV, Levchenko A, Fedorenko OY, Ivanova SA, Gainetdinov RR, Malyugin BE (2021) Rare single nucleotide variants in COL5A1 promoter do not play a major role in keratoconus susceptibility associated with rs1536482. *BMC Ophthalmol* 21:357
51. Spadea L, Di Genova L, Trovato Battagliola E, Scordari S (2024) Descemet Deep Anterior Lamellar Keratoplasty versus Penetrating Keratoplasty in Advanced Keratoconus: Comparison of Visual and Refractive Outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 20:127–138
52. Štabuc-Šilih M, Ravnik-Glavač M, Glavač D, Hawlina M, Stražišar M (2009) Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis* 15:2848–2860
53. Stabuc-Silih M, Strazisar M, Ravnik-Glavac M, Hawlina M, Glavac D (2010) Genetics and clinical characteristics of keratoconus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 19:3–10
54. Stoiber J (2008) Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 225:R121–R141
55. Taşçı YY, Taşlıpınar Uzel AG, Eyidoğan D, Saraç Ö, Çağıl N (2020) Five-Year Long-Term Results of Standard Collagen Cross-Linking Therapy in Patients with Keratoconus. *Turk J Ophthalmol* 50:200–205
56. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, Hafezi F (2018) Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol* 102:1436–1441
57. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P (2012) Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol* 90:e482–486
58. Veerappan S, Pertile KK, Islam AFM, Schäche M, Chen CY, Mitchell P, Dirani M, Baird PN (2010) Role of the hepatocyte growth factor gene in refractive error. *Ophthalmology* 117:239–245.e1–2
59. Vitart V, Bencic G, Hayward C, Herman J, Huffman J, Campbell S, Bucan K, Navarro P, Gunjaca G, Marin J, Zgaga L, Kolcic I, Polasek O, Kirin M, Hastie N, Wilson J, Rudan I, Campbell H, Vataavuk Z, Fleck B, Wright A (2010) New loci associated with central cornea thickness include COL5A1, AKAP13 and AVGR8. *HUMAN MOLECULAR GENETICS* 19:4304–4311
60. Wang Y, Jin T, Zhang X, Wei W, Cui Y, Geng T, Liu Q, Gao J, Liu M, Chen C, Zhang C, Zhu X (2013) Common Single Nucleotide Polymorphisms and Keratoconus in the Han Chinese Population. *Ophthalmic Genetics* 34:160–166
61. Wang Y, Wei W, Zhang C, Zhang X, Liu M, Zhu X, Xu K (2015) Association of

Interleukin-1 Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Keratoconus in Chinese Han Population. *Current Eye Research* 1–6

62. Wang YM, Ma L, Lu SY, Chan TCY, Yam JCS, Tang SM, Kam KW, Tam POS, Tham CC, Young AL, Jhanji V, Pang CP, Chen LJ (2018) Analysis of multiple genetic loci reveals *MPDZ-NF1B* rs1324183 as a putative genetic marker for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 102:1736–1741
63. Wang Y-N, Liu X-N, Wang X-D, Yin Y, Chen Y, Xiao X-H, Xu K, Zhu X-P (2019) Expression of visual system homeobox 1 in human keratoconus. *Int J Ophthalmol* 12:201–206
64. Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivelä TT, Bouheraoua N, Bredrup C, Nischal KK, Chawla H, Borderie V, Kenyon KR, Kim EK, Møller HU, Munier FL, Berger T, Lisch W (2024) IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 3. *Cornea* 43:466
65. Wonneberger W, Sterner B, MacLean U, Claesson M, Johansson LH, Skoog I, Zetterberg M, Zettergren A (2024) Genetic variants in the *FOXO1* and *ZNF469* genes are associated with keratoconus in Sweden: a case-control study. *BMC Ophthalmol* 24:36
66. Yari D, Ehsanbakhsh Z, Validad M-H, Langroudi FH (2020) Association of *TIMP-1* and *COL4A4* Gene Polymorphisms with Keratoconus in an Iranian Population. *J Ophthalmic Vis Res* 15:299–307
67. Yuan S, Li D, Ma M, Zhou L, Ma Z, Shi B, Zhang S, Li H, Sheng X, Liu J (2022) Evaluating the association between *MPDZ-NF1B* rs1324183 and keratoconus in an independent northwestern Chinese population. *BMC Ophthalmol* 22:129
68. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY (1998) Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 39:1117–1124
69. Ziaei H, Jafarinasab MR, Javadi MA, Karimian F, Poorsalman H, Mahdavi M, Shoja MR, Katibeh M (2012) Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. *Cornea* 31:1044–1047

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angaben zur erweiterten Literaturrecherche	21
Tabelle 2: Überblick der dominanten und rezessiven Modelle	23
Tabelle 3: Charakteristika der Studien zum rs16944 Polymorphismus	27
Tabelle 4: Charakteristika der Studien zum rs1143627 Polymorphismus	33
Tabelle 5: Charakteristika der Studien zum rs2228557 Polymorphismus	39
Tabelle 6: Charakteristika der Studien zum rs2956540 Polymorphismus	45
Tabelle 7: Charakteristika der Studien weiter analysierter Polymorphismen	62

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Akuter Keratokonus mit Hydrops [54].....	11
Abbildung 2: Fleischer Ring [29].....	12
Abbildung 3: Vogt Striae [29].....	12
Abbildung 4: Munson-Zeichen [29].....	12
Abbildung 5: Belin ABCD Progressions display Übersicht der einzelnen Parameter (A,B,C,D) im Zeitverlauf sowie anderer relevanten Parameter (wie Kmax) [8]	14
Abbildung 6: Spaltlampen-Biomikroskopie-Aufnahmen: (A) Das rechte Auge eines 28-jährigen Patienten 12 Monate nach einer DALK. (B) Das rechte Auge einer 35-jährigen Patientin 6 Monate nach einer PK [51].	15
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs 16944 Polymorphismus..	24
Abbildung 8: Forest Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs. AA).....	28
Abbildung 9: Forest Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA)	28
Abbildung 10: Funnel Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC + CT vs. TT bzw. GG + GA vs.AA).....	29
Abbildung 11: Funnel Plot zum rs16944 Polymorphismus (CC vs. CT + TT bzw. GG vs. GA + AA)	30
Abbildung 12: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs rs1143627 Polymorphismus	31
Abbildung 13: Forest Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT + CT vs. CC).....	34
Abbildung 14: Forest Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT vs. CT + CC).....	34
Abbildung 15: Funnel Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT + CT vs. CC).....	35
Abbildung 16: Funnel Plot zum rs1143627 Polymorphismus (TT vs. CT + CC).....	36
Abbildung 17: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs2228557 Polymorphismus	37

Abbildung 18: Forest Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG).....	40
Abbildung 19: Forest Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT vs. CT + CC bzw. AA vs. AG + GG).	40
Abbildung 20: Funnel Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT + CT vs. CC bzw. AA + AG vs. GG)	41
Abbildung 21: Funnel Plot zum rs2228557 Polymorphismus (TT vs. CT + CC AA vs. AG + GG).	42
Abbildung 22: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zum rs2956540 Polymorphismus	43
Abbildung 23: Forest Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC + CG vs. GG)	46
Abbildung 24: Forest Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC vs. CG + GG)	46
Abbildung 25: Funnel Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC + CG vs. GG)	47
Abbildung 26: Funnel Plot zum rs2956540 Polymorphismus (CC vs. CG + GG)	48

10 Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die mich während meiner Doktorarbeit in vielfältiger Weise unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, für seine fachkundige Betreuung, seine stets schnelle und kompetente Unterstützung sowie die wertvollen Ratschläge, die er mir in jeder Phase dieser Arbeit gegeben hat.

Außerdem möchte ich meinen Eltern und Geschwistern danken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ohne ihre bedingungslose Unterstützung und ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank geht zuletzt an meine Freundin Caro und meinen Schwager Benni. Sie haben mich in schwierigen Phasen motiviert und waren stets bereit, diese Arbeit aufmerksam zu lesen und wertvolles Feedback zu geben. Ihre Geduld, Ermutigung und Unterstützung haben mir in jeder Hinsicht geholfen.

11 Lebenslauf

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

