

Aus der Klinik für Augenheilkunde
am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz ML, FEBO

**Longitudinaler Vergleich des kornealen
Pachymetrierelaufs nach Crosslinking bei Keratokonus
anhand optischer Kohärenztomographie des vorderen
Augenabschnitts und Scheimpflug-Bildgebung**

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2026

vorgelegt von Antonia Lang
geb. am 01. Dezember 2000 in Homburg

Tag der Promotion: 22.06.2026

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

Prof. Dr. rer. nat. Marcel Lauterbach

1. Abkürzungen	I
2. Zusammenfassung.....	III
2.1 Zusammenfassung.....	III
2.2 Summary	V
3. Einleitung.....	1
3.1 Hornhaut – Anatomie und Physiologie	1
3.2 Keratokonus: Definition, Epidemiologie, Risikofaktoren, Behandlung	3
3.3 Korneales Crosslinking - CXL	6
3.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	10
4. Patienten und Methodik	11
4.1 Patienten und Studienaufbau.....	11
4.2 Ablauf A-CXL.....	12
4.3 Geräte.....	13
4.3.1 Oculus Pentacam HR.....	13
4.3.2 Tomey Casia 2	16
4.3.3 Tomey Pachymeter SP-3000.....	18
4.4 Zielgrößen	19
4.5 Statistische Methoden	20
5. Ergebnisse.....	21
5.1 Longitudinaler Pachymetrierelauf	21
5.1.1 Pachymetrierelauf TCT	21
5.1.2 Pachymetrierelauf CCT	23
5.1.3 Pachymetriedifferenz TCT – gesamt	26
5.1.4 Pachymetriedifferenz CCT – gesamt.....	27
5.1.5 Pachymetriedifferenz TCT – TKC stadiengetrennt.....	28
5.1.6 Pachymetriedifferenz CCT - TKC stadiengetrennt.....	30
5.2 Intraoperativer Ultraschall-Pachymetrierelauf	32
5.3 Vergleich unterschiedlicher Pachymetrie-Methoden	33
5.4 Demarkationslinie.....	35
5.5 Kornealer Densitometrierelauf	36
6. Diskussion	40
6.1 Longitudinaler Pachymetrierelauf	41
6.2 Intraoperativer Pachymetrierelauf.....	44
6.3 Korrelation der Messverfahren.....	46

6.4 Demarkationslinie.....	47
6.5 Densitometrie	49
6.6 Limitationen	52
6.7 Schlussfolgerung.....	53
7. Literaturverzeichnis	54
8. Abbildungsverzeichnis	60
9. Tabellenverzeichnis	62
10. Publikationen	64
11. Dank	65
12. Lebenslauf.....	66

1. Abkürzungen

%	Prozent
Abb	Abbildung
A-CXL	beschleunigtes (akzeleriertes) korneales Crosslinking
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
AT	Augentropfen
ca.	zirka
CCT	zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness)
CD	korneale Densitometrie
cm²	Quadratzentimeter
CXL	korneales Crosslinking
dpt	Dioptrien
DX	Dextran
EDO	Ein-Dosis-Ophtiole
griech.	griechisch
HKC	Homburger Keratokonus Center
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HPMC-RF	Hydroxypropylmethylcellulose-Riboflavin
ICRS	intrakorneale Ringsegmente
Ig	Immunglobulin
KK	Keratokonus
KI	Konfidenzintervall
lat.	lateinisch
LCI	Low Coherence Interferometrie
LED	Licht emittierende Diode (light emitting diode)
m/s	Meter pro Sekunde
min	Minuten
mm	Millimeter
mW	Milliwatt
M	Monate
nm	Nanometer
OCT	optische Kohärenztomographie
PKP	perforierende Keratoplastik
RF	Riboflavin
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
S-CXL	Standard korneales Crosslinking (Dresdner Protokoll)
SD	Standardabweichung (standard deviation)

SD-OCT	spektraldomänenbasierte OCT (spectral domain OCT)
SS-OCT	swept source OCT
Tab	Tabelle
TCT	dünnste Hornhautdicke (thinnest corneal thickness)
TKC	Topographische Keratokonusklassifizierung (Topographic keratoconus classification)
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
US	Ultraschall
UV-A	Ultraviolett-A
VAA-OCT	Vorderaugenabschnitts-OCT
Vit	Vitamin
W	Wochen
Y	Jahr (year)
µm	Mikrometer

2. Zusammenfassung

2.1 Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser retrospektiven klinischen Studie wurde die longitudinale Entwicklung der Hornhautpachymetrie nach akzeleriertem kornealem Crosslinking (A-CXL) (9 mW/cm², 10 min) bei Augen mit Keratokonus untersucht. Frühere Arbeiten zeigten eine Abnahme der Hornhautdicke nach A-CXL in Messungen, die mittels Scheimpflug-Bildgebung durchgeführt wurden, wie sie die Pentacam HR (Oculus, Deutschland) nutzt. Hauptziel dieser Arbeit war es, diese Beobachtungen zu bestätigen und zu prüfen, ob sich in Pachymetriemessungen mittels optischer Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (VAA-OCT), die in unserer Studie mit der Casia 2 (Tomey, Japan) OCT durchgeführt wurden, ein vergleichbarer Effekt nachweisen lässt. Dafür wurde der Verlauf der Pachymetriewerte bis über ein Jahr nach A-CXL beobachtet. Außerdem wurde die Densitometrie in den Pentacam HR Messungen als möglicher Einflussfaktor auf etwaige Messunterschiede beider Geräte untersucht.

Methoden: 218 Augen (218 Keratokonus-Patienten), die das gesamte topographische Keratokonus-Schweregradspektrum abdeckten und sich zwischen 2017 und 2021 einer A-CXL Behandlung am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) unterzogen, wurden zu fünf Zeitpunkten sowohl mit der Pentacam HR als auch mit der Casia 2 untersucht, wobei die zentrale Hornhautdicke und die dünnste Hornhautdicke gemessen wurden. Die Messung der kornealen Densitometrie und die topographische Keratokonusklassifizierung wurden nur mit Hilfe der Pentacam HR durchgeführt. Sechs Wochen nach A-CXL wurde die Demarkationslinie in der OCT ausgemessen. Außerdem wurde die intraoperative Entwicklung der zentralen Hornhautdicke mittels Ultraschall-Pachymeter SP-3000 (Tomey, Japan) beurteilt. Zusätzlich wurde die Korrelation der präoperativen Messwerte aller drei Geräte, Pentacam HR, Casia 2 und Pachymeter SP-3000 untersucht.

Ergebnisse: Sowohl die dünnste als auch die zentrale Hornhautdicke waren in den Pentacam HR Messungen im Verlauf des ersten postoperativen Jahres signifikant niedriger als präoperativ, während mit der Casia 2 im zeitlichen Verlauf zu keinem Zeitpunkt signifikant niedrigere Werte für die dünnste und zentrale Hornhautdicke gemessen wurden. Die höchste Übereinstimmung zwischen den Messwerten der Pentacam HR und Casia 2 fand sich sechs Wochen nach A-CXL. Die absoluten Messwerte für die dünnste und zentrale Hornhautdicke mittels Pentacam HR waren, mit Ausnahme der zentralen Hornhautdicke sechs Wochen postoperativ, zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als die der Casia 2. Sechs Wochen nach A-CXL erreichte die korneale Densitometrie ihre Höchstwerte und nahm anschließend ab,

ohne die Ausgangswerte vor A-CXL zu erreichen. Es bestand keine eindeutige Korrelation zwischen den Densitometriewerten und der mit der Pentacam HR gemessenen zentralen Hornhautdicke. Allerdings korrelierte der Messunterschied zwischen Pentacam HR und Casia 2 OCT leicht positiv mit den zentralen Densitometriewerten. Intraoperativ nahm die zentrale Hornhautdicke im Ultraschall zwar ab, allerdings war die Hornhaut nach Epithelabtragung und vor der Aufsättigung dünner, als direkt nach Abschluss des A-CXL, da es während der Aufsättigungsphase mit Hydroxypropylmethylcellulose-Riboflavin (HPMC-RF) zu einem Schwellen der Hornhaut kam. Im Vergleich der präoperativen Messwerte zwischen allen drei Messmethoden zeigten sich ähnlich hohe Korrelationen zwischen Pentacam HR und Pachymeter SP-3000, sowie zwischen Casia 2 und Pachymeter SP-3000. Allerdings korrelierten die Messwerte der zentralen Pachymetrie am stärksten zwischen Pentacam HR und Casia 2, also den beiden kontaktlosen Verfahren.

Schlussfolgerung: Messungen der dünnsten sowie zentralen Hornhautdicke mittels Scheimpflug-Bildgebung und VAA-OCT sind nicht austauschbar. Die in den Messwerten der Pentacam HR beobachtete Hornhautverdünnung nach A-CXL wurde in den Messungen mittels Casia 2 nicht beobachtet. Die Korrelation zwischen den postoperativ erhöhten Densitometriewerten und den Messunterschieden der zentralen Hornhautdicke zwischen Pentacam HR und Casia 2 OCT deutet darauf hin, dass die postoperative Haze-Entstehung einen möglichen Einfluss auf die Hornhautdickenmessung der Pentacam HR darstellt. Daher sollten Scheimpflug-basierte Hornhautdickenmessungen insbesondere im ersten Jahr nach A-CXL mit Vorsicht interpretiert werden. Wir konnten die positive Auswirkung von HPMC-RF auf den intraoperativen Pachymetrierelauf bestätigen und zeigen, dass Ultraschallmessungen ebenfalls nicht mit Messwerten kontaktloser Messverfahren austauschbar sind.

2.2 Summary

Background: This retrospective clinical study investigated the longitudinal evolution of corneal pachymetry after accelerated corneal crosslinking (A-CXL) (9 mW/cm², 10 min) in eyes with keratoconus. Previous studies reported a decrease in corneal thickness after A-CXL in measurements performed using Scheimpflug-based imaging, such as the Pentacam HR (Oculus, Germany). The primary objective of this study was to confirm these observations and to determine whether a comparable effect could also be demonstrated using optical coherence tomography of the anterior segment of the eye (AS-OCT), which was performed using the Casia 2 (Tomey, Japan) OCT in our study. Therefore, the development of pachymetry values was observed for over a year after A-CXL. In addition, densitometry in the Pentacam HR measurements was examined as a potential factor influencing any measurement differences between the two devices.

Methods: 218 eyes (218 keratoconus patients) covering the full topographic keratoconus severity spectrum that underwent A-CXL treatment at Saarland University Medical Center (UKS) between 2017 and 2021, were examined at five time points using both Pentacam HR and Casia 2, to measure central corneal thickness and thinnest corneal thickness. Corneal densitometry measurements and topographic keratoconus classification were performed using the Pentacam HR only. Six weeks after A-CXL, the demarcation line was evaluated using OCT images. Additionally, intraoperative development of central corneal thickness was assessed using the ultrasound Pachymeter SP-3000 (Tomey, Japan). The correlation of the preoperative measurements of all three devices, Pentacam HR, Casia 2, and Pachymeter SP-3000, was analyzed as well.

Results: Both the thinnest and central corneal thicknesses were significantly lower in the Pentacam HR measurements during the first postoperative year compared to baseline, whereas the Casia 2 did not measure significantly lower values neither for thinnest nor central corneal thicknesses at any time point. The strongest agreement between Pentacam HR and Casia 2 measurements was found six weeks after A-CXL. The absolute measurements for thinnest and central corneal thickness using Pentacam HR were significantly higher than those obtained by Casia 2 at all time points, except for central corneal thickness six weeks postoperatively. Corneal densitometry peaked six weeks after A-CXL and decreased afterwards without returning to the preoperative baseline values. There was no clear correlation between corneal densitometry values and the central corneal thickness measured by Pentacam HR. However, there was a slightly positive correlation between the measurement differences between Pentacam HR and Casia 2 OCT and the central corneal densitometry values. Overall, central corneal thickness decreased in the

ultrasonic measurements taken during A-CXL. However, corneal swelling could be observed during the saturation phase with hydroxypropyl methylcellulose riboflavin (HPMC-RF), resulting in a thinner cornea immediately after epithelial removal and before saturation than immediately after finishing A-CXL. Comparison of preoperative measurements across all three measurement methods revealed similarly strong correlations between Pentacam HR and Pachymeter SP-3000, as well as between Casia 2 and Pachymeter SP-3000. However, the strongest correlation was observed between Pentacam HR and Casia 2, the non-contact devices.

Conclusion: Thinnest and central corneal thickness measurements using Scheimpflug imaging and AS-OCT cannot be used interchangeably. The corneal thinning observed in Pentacam HR measurements after A-CXL could not be confirmed in Casia 2 measurements. The correlation between the postoperatively increased densitometry values and the measurement differences between Pentacam HR and Casia 2 OCT in central corneal thickness suggests that postoperative haze-formation may impact corneal thickness measurements by Pentacam HR. Therefore, Scheimpflug-based pachymetry should be interpreted with caution, especially within the first year after A-CXL. Our results confirm the positive effect of HPMC-RF on intraoperative pachymetry and demonstrate that ultrasonic measurements can likewise not be used interchangeably with those obtained by non-contact measurement modalities.

3. Einleitung

3.1 Hornhaut – Anatomie und Physiologie

Die Kornea (Hornhaut) stellt einen wichtigen Bestandteil des menschlichen Auges dar, ohne den eine scharfe Darstellung unserer Umgebung auf der Retina (Netzhaut), und damit das Sehen allgemein, nicht möglich wäre.

Die Kornea, welche eine elliptische Scheibe mit durchschnittlich 10,6 mm vertikalem und 11,7 mm horizontalem Durchmesser darstellt, ist ähnlich wie ein Uhrglas in die Sklera (Lederhaut) eingelassen und gemeinsam bilden sie die äußere Augenhaut. Der Skleralrand ragt dabei ca. 1 mm über die Hornhaut hinaus [40, 81]. Diese Überlappungszone wird auch als *Limbus corneae* bezeichnet und ist Sitz der epithelialen limbalen Stammzellen. Die Hornhaut weist zentral eine durchschnittliche Dicke von ca. 550 µm auf und wird zur Peripherie hin dicker, wo sie durchschnittlich ca. 700 µm dick ist [31]. Außen grenzt die Kornea an den Tränenfilm, im Augeninneren grenzt ihre Rückfläche an das Kammerwasser. Neben ihrer mechanischen Schutzfunktion trägt die Hornhaut als Teil des lichtbrechenden optischen Apparates maßgeblich zum Sehvorgang bei. Aufgrund ihrer Transparenz ermöglicht sie das ungehinderte Eindringen von Lichtstrahlen ins Augeninnere [40]. Diese Transparenz liegt einerseits in einer Minimierung der Lichtstreuung durch eine spezielle Anordnung der feinen kornealen Kollagenfibrillen und andererseits im Fehlen von Gefäßen begründet. Die Gefäßfreiheit der Kornea erfordert jedoch eine alternative Nährstoffversorgung, welche durch Diffusion über den Tränenfilm, das Kammerwasser und perikorneale Gefäße sichergestellt wird [47].

Die Hornhaut ist für bis zu zwei Drittel der Brechkraft des Auges verantwortlich und somit das am stärksten lichtbrechende Medium im menschlichen Auge [33]. Hierfür verantwortlich ist zum einen die Krümmung der Hornhaut, welche dafür sorgt, dass einfallende Lichtstrahlen wie in einer konvexen Linse gebündelt und somit scharf auf der Netzhaut abgebildet werden können [32, 45]. Zum anderen liegt der Hauptanteil der Brechkraft der Hornhaut in der hohen Differenz der Brechungsindizes von Luft (1,0) und Kornea (1,33) begründet. Insgesamt resultiert eine Brechkraft der Hornhaut von etwa 43 Dioptrien [31]. Die Hornhaut wird durch Nervenendigungen des ersten Trigeminusastes sensibel innerviert und ist dadurch sehr schmerz- und berührungsempfindlich. Bereits kleinste Reizungen der Nervenfasern reichen aus, um den Lidschlussreflex auszulösen und das Auge dadurch vor Verletzungen zu schützen [31].

Histologisch lässt sich die Hornhaut von außen nach innen in fünf Schichten unterteilen: Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran und Endothel.

Dem Hornhautepithel an der Hornhautoberfläche liegt der ca. 9 µm dicke, dreischichtige Tränenfilm auf, der gemeinsam mit der Hornhaut einen Schutz des Auges vor äußeren Einflüssen bewirkt und gleichzeitig die Funktionalität des optischen Apparates verbessert.

Nach außen wird der Tränenfilm von einer äußeren Lipidschicht begrenzt, die von den Meibom-Drüsen gebildet wird und die den Tränenfilm vor Verdunstung schützt. Darunter folgt die mittlere, wässrige Schicht, die von den Tränendrüsen der Lider produziert wird, und Lysozyme, sowie IgA enthält und somit maßgeblich an der Keimabwehr beteiligt ist. Dem Hornhautepithel aufliegend findet sich die innere Mukusschicht, welche unter anderem Glykoproteine aus den konjunktivalen Becherzellen enthält und durch ihre gelartige Konsistenz für eine optimale Anhaftung des Tränenfilms an der Kornea sorgt und den Tränenfilm zusätzlich stabilisiert [8, 47].

Das korneale Epithel besitzt eine Dicke von ca. 70 µm und besteht aus sechs Schichten unverhornten Plattenepithels, wobei die in den äußeren Schichten liegenden tight junctions eine Permeabilitätsschranke gegenüber der Tränenflüssigkeit und auch Krankheitserregern bilden. Die darunterliegende mittlere Schicht besteht aus den sogenannten Flügelzellen. Die innerste Epithelschicht, das *Stratum basale*, zeichnet sich durch eine einschichtige Basalzellreihe aus, die eine Basalmembran ausbilden. In dieser Schicht sind im Bereich des *Limbus corneae* Stammzellen angesiedelt. Da von hier aus das gesamte Hornhautepithel innerhalb von sieben Tagen komplett erneuert wird, kommt es bei Epithelverletzungen in der Regel zu einer schnellen, narbenfreien Heilung. Durch die Versorgung mit freien Nervenendigungen aus dem Nervus ophthalmicus, gehört die Hornhaut zu den empfindlichsten Oberflächen des Körpers [51].

Die *Lamina limitans anterior*, auch Bowman-Lamelle genannt ist über Hemidesmosomen mit den Basalzellen des Hornhautepithels verbunden. Sie besteht aus verwobenen Kollagenfibrillen, insbesondere vom Typ 1 und 5, innerhalb einer Mucoprotein Grundsubstanz. Es handelt sich um eine zellfreie, ca. 10 - 20 µm dicke Schicht, weshalb Verletzungen hier nicht zu einer Regeneration, sondern zu Narbenbildung führen.

Das Hornhautstroma, welches mit ca. 500 µm 90 % der gesamten Hornhautdicke ausmacht, besteht aus parallel angeordneten Kollagenfasern, vom Typ 1, 3, 5 und 7. Diese bilden innerhalb extrazellulärer Grundsubstanz parallel zur Hornhautoberfläche verlaufende Lamellen und tragen somit maßgeblich zur Hornhauttransparenz bei. Zwischen den Kollagenfibrillen befinden sich im Stroma auch Keratozyten, modifizierte Fibroblasten, deren verzweigte Ausläufer miteinander in Verbindung stehen und die für die Produktion von Kollagen und anderen extrazellulären Bestandteilen wie Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen verantwortlich sind. Die Proteoglykane, unter anderem das Kornea-spezifische Lumican, binden Wasser, welches ca. 75 – 80 % des stromalen Gewichtes ausmacht [31, 51].

Die Descemet-Membran, die *Lamina limitans posterior*, ist eine derbe 3 – 10 µm dicke Basalmembran. Sie lässt sich in eine anteriore und eine posteriore, dem Endothel angelagerte Schicht unterteilen. Die vordere Schicht, welche sich *in utero* entwickelt, besteht

aus gitterartig angeordneten Kollagenfasern vom Typ 8, die ihr ein gestreiftes Aussehen verleihen. Im Gegensatz dazu wirkt die hintere Schicht mit ungeordneten Kollagenfasern, ebenfalls vom Typ 8, homogen. Diese hintere Schicht unterliegt einer ständigen Erneuerung, was dazu führt, dass ihre Dicke mit zunehmendem Alter zunimmt [37].

Das einschichtige, ca. 5 µm dicke Endothel an der Hornhau-trückfläche, dessen basale Seite der Descemet-Membran angelagert ist, stellt die Grenze zum dahinterliegenden Kammerwasser dar. Anders als sein Name vermuten lässt, besteht das Endothel aus epithelialen bzw. mesothelialen Zellen. Die meist hexagonalen Mesothelzellen, welche mosaikartig angeordnet sind, sind einerseits über tight junctions verbunden, die für die Barrierefunktion des Endothels verantwortlich sind und einen Kammerwassereintritt in die Hornhaut limitieren. Andererseits befinden sich dazwischen durchlässige Stellen, die für die Nährstoffversorgung der Hornhaut mittels Diffusion aus dem Kammerwasser unabdingbar sind. Die Pumpfunktion der Endothelzellen ist essentiell, um Wasser aus der Hornhaut in die Vorderkammer zu pumpen und somit den Wassergehalt der Hornhaut konstant bei ca. 78 % im Vergleich zum umliegenden Gewebe zu halten. Dies stellt eine relative Dehydratation dar, was maßgeblich zur Transparenz der Hornhaut beiträgt. Da sich die Endothelzellen nur in sehr geringem Maß teilen, verringert sich im Alter die Anzahl der Zellen, wodurch auch die Barrierefunktion des Endothels abnimmt [31]. Sinkt die Dichte der Endothelzellen auf weniger als 800 Zellen/mm², kommt es zu einer Endothelinsuffizienz und einem Quellen des kornealen Stromas und Epithels mit Trübung der Hornhaut und Bildung von Descemetfalten, was zu einer Sehverschlechterung führt [31].

3.2 Keratokonus: Definition, Epidemiologie, Risikofaktoren, Behandlung

Der Keratokonus (KK) ist die häufigste irreversible, progressive, meist beidseitige, asymmetrische Keratektasie. Es kommt im Verlauf der Erkrankung zu einer fortschreitenden Verdünnung und Vorwölbung der Hornhaut, was zur namensgebenden (griech.: keras - Horn, lat.: conus - Kegel) Kegelbildung der Hornhaut führt. Diese tritt meist im infero-temporalen Bereich der Hornhaut auf, wurde aber auch in zentralen und superioren Hornhautbereichen beschrieben [74, 76].

Die Prävalenz des KK schwankt zwischen 17:100.000 in den USA und 4000:100.000 im Iran und liegt weltweit gemittelt bei ca. 138:100.000. Es herrscht in der Literatur keine Einigkeit über die Geschlechterverteilung beim KK [35]. Die genaue Ätiologie des KK ist bislang noch ungeklärt, es wird jedoch eine komplexe, multifaktorielle Pathogenese vermutet. In diesem Zusammenhang werden zurzeit verschiedene Gene hinsichtlich ihrer möglichen Beteiligung an der Pathophysiologie des KK untersucht. Es scheint jedoch sehr wahrscheinlich, dass oxidativer Stress, sowie ein Ungleichgewicht der kornealen Proteinaseaktivität und eine verminderte Keratozytendichte im Zusammenhang mit der Entwicklung eines KK stehen [54].

Meist tritt der KK als isolierte Erkrankung im jungen Erwachsenenalter zwischen 10 und 40 Jahren auf, wobei das mittlere Patientenalter bei Diagnose bei ca. 28 Jahren liegt [26]. Heftiges Augenreiben, atopische Erkrankungen wie Allergien oder Neurodermitis, sowie eine positive Familienanamnese konnten bereits als Risikofaktoren für einen KK beschrieben werden, allerdings konnte bisher keine spezifische genetische Mutation für den KK verantwortlich gemacht werden [31, 47, 69]. Es zeigt sich jedoch eine erhöhte KK-Rate bei Menschen, die an Bindegewbserkrankungen wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom, dem Marfan-Syndrom oder der Osteogenesis imperfecta leiden, sowie bei Patienten mit Trisomie 21 und Turner-Syndrom (X-chromosomale Monosomie) [31, 69].

Im Frühstadium kann sich die Symptomatik eher unspezifisch darstellen, was insbesondere bei zunächst einseitiger Ausprägung zu einer erschwerten Diagnosefindung führen kann. Mit Fortschreiten des KK manifestiert sich meist ein irregulärer, myoper Astigmatismus mit Visusminderung und insbesondere bei asymmetrischen Verläufen kann es zum Auftreten monokularer Doppelbilder kommen [31].

Bleibt der KK unbehandelt, kann es zu einem Einreißen des Endothels und der Descemet-Membran kommen, was durch den Kammerwassereinstrom zur Quellung der Hornhaut und einer damit verbundenen Hornhauttrübung führt [31, 69]. Zusätzlich sind plötzlicher, schmerzhafter Visusverlust, Photophobie, sowie vermehrter Tränenfluss Symptome dieses so genannten akuten KK [47].

Diagnostisch lässt sich der KK durch verzerrte Reflexbilder mithilfe einer Placiduscheibe oder eines Ophthalmometers diagnostizieren. In der Spaltlampenuntersuchung fallen meist feine senkrechte Streifen, die sogenannten Vogt Linien, auf, welche Fältelungen der Descemet-Membran darstellen [78]. Außerdem stehen heutzutage unterschiedliche Hornhauttopographie- sowie Hornhauttomographie-Systeme zur Verfügung, die teilweise mit einer integrierten Placiduscheibe arbeiten, oder die Hornhautkrümmung auf Grundlage von Scheimpflug-Bildern berechnen. Dies fördert eine zunehmend frühere Diagnosestellung bereits in subklinischen Stadien. Ganz ohne Hilfsmittel lässt sich außerdem das Munson-Zeichen beobachten. Hierbei blickt der Patient nach unten, während der Untersucher die Oberlider des Patienten leicht anhebt und von oben auf dessen Hornhautkuppe schaut. Die spitzkegelige Vorwölbung der Hornhaut zeigt sich dann in einer Verformung der Unterlidkante [31].

Um den Schweregrad des KK beurteilen zu können, haben sich verschiedene Klassifikationssysteme etabliert [22, 23, 82]. Eines der ältesten und etabliertesten Systeme ist die Stadieneinteilung nach Amsler-Krumeich. In diese fließen sowohl klinische Parameter, wie die Refraktion, insbesondere Myopie und Astigmatismus, sowie topographische Parameter wie die mittlere Hornhautbrechkraft K_m , die zentrale Hornhautdicke (CCT) und Hornhautnarben ein. Da bei der Entstehung dieser Klassifikation noch weniger moderne

Messmöglichkeiten zur Verfügung standen und der KK dementsprechend oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde, finden subklinische Frühstadien in diesem System keine Berücksichtigung. Außerdem kann es vorkommen, dass verschiedene Parameter den Kriterien unterschiedlicher Stadien entsprechen, sodass es zu Schwierigkeiten bei der Gesamtzuordnung des KK zu einem Stadium kommen kann. Ein weiterer Nachteil dieses Systems ist die fehlende Berücksichtigung von Parametern der Hornhautrückfläche. So entstand außerdem die ABCD Klassifikation nach Belin [10], welche die Krümmung der Hornhautvorderfläche (A) und Rückfläche (B), gemessen als Krümmungsradius in einer 3,0 mm Zone zentriert um die dünnste Stelle der Hornhaut, die TCT (C) und die bestkorrigierte Sehschärfe (D) beinhaltet. Jede dieser vier Komponenten wird dabei individuell einem Stadium 0 – 4 zugeteilt, was den Vorteil bietet, dass der vorliegende KK genauer beschrieben wird und es bei unterschiedlichen Stadien der einzelnen Parameter nicht zu Problemen bei einer Gesamteinstufung kommen kann. Außerdem bietet die Berücksichtigung der Hornhautrückfläche den Vorteil, dass bereits subklinische Frühstadien eher erkannt werden, da hier oft früher Veränderungen messbar sind, als an der Hornhautvorderfläche [11, 78]. Eine weitere, voll automatisierte Stadieneinteilung bietet die TKC, die topographische Keratokonusklassifikation, die in die Software der Pentacam integriert ist. Dieses Klassifikationssystem ist von seiner Struktur an die Amsler-Krumeich Einteilung angelehnt. Sie berücksichtigt verschiedene topographische Parameter, wie beispielsweise eine Asymmetrie in der vertikalen Hornhautkrümmung und Unterschiede in der zentralen und peripheren Krümmung, sowie allgemeine Unregelmäßigkeiten der Hornhautvorderfläche. Hierbei ist zu beachten, dass die TKC Klassifikation maßgeblich auf der Bewertung der Hornhautvorderfläche beruht [27]. Als Staging im klinischen Alltag und insbesondere für Studien ist diese Klassifikation beliebt, da sie die KK-Augen in die Stadien 1 – 4 mit Zwischenstadien unterteilt und somit eine gute Grundlage für Analysen verschiedener Schweregrade des KK darstellt.

Nicht nur die Diagnostik des KK hat sich in den vergangenen Jahrzehnten stetig verbessert, sodass heute bereits sehr frühe Stadien detektiert werden können, auch die Therapiemöglichkeiten wurden weiterentwickelt und neue therapeutische Verfahren sind entstanden.

In frühen Stadien kann der Astigmatismus, der durch die KK-bedingte Verformung der Hornhaut entsteht, meist noch durch individuell angepasste, formstabile Kontaktlinsen ausgeglichen werden. Mit Fortschreiten des KK kommt es zu Problemen hinsichtlich des Kontaktlinsensitzes und Tragekomforts, weil der Tränenfilm nicht mehr ausreicht, um die Haftung der Kontaktlinse auf der Keratokonusspitze zu gewährleisten [31]. Bei Progredienz des KK kann das korneale Crosslinking durchgeführt werden, welches durch eine Quervernetzung der kornealen Kollagenfibrillen die Progression des KK aufhalten oder

zumindest verlangsamen soll. Eine weitere Möglichkeit zur Stabilisierung der Hornhaut stellt die Implantation intrakornealer Ringsegmente (ICRS) dar, was außerdem zu einer Abflachung der Hornhautkrümmung führt und somit zusätzlich die häufig KK-induzierte Myopie reduziert [47].

In fortgeschrittenen Stadien wird mitunter eine perforierende Keratoplastik erforderlich. Da die Hornhaut beim KK wie im physiologischen Zustand gefäßfrei ist, ist die Prognose der Keratoplastik günstig. Eine weitere, technisch anspruchsvollere Möglichkeit stellt die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) dar, bei der lediglich Hornhautepithel, Bowman-Lamelle und Stroma entfernt werden und Descemet-Membran und Endothel erhalten bleiben. Die DALK bietet den Vorteil, dass eine mögliche endotheliale Immunreaktion vermieden wird, allerdings besteht die Möglichkeit einer Narbenbildung zwischen Descemet-Membran und Stroma, was Sehstörungen zur Folge haben kann [31].

3.3 Korneales Crosslinking - CXL

Das korneale Crosslinking (CXL) ist eine Therapieform, die bei beginnendem KK eingesetzt wird und auf einer Verstärkung der Kollagenquervernetzung im Hornhautstroma beruht. Dadurch soll ein weiteres Fortschreiten und eine weitere Ausdünnung der Hornhaut aufgehalten oder zumindest verlangsamt werden [31].

Vier Komponenten sind maßgeblich am Erfolg des CXL beteiligt, die sich seit der Erstbeschreibung von Spoerl et al. 1998 nicht grundlegend verändert haben [83].

Die erste essentielle Komponente beim kornealen CXL stellt Riboflavinphosphat (Vit B2) dar. Es fungiert als löslicher FOTOSENSIBILISATOR, der aufgrund seines geringen Molekulargewichtes gut in die Hornhaut diffundieren kann. Um die Diffusion zu verbessern, wird vor der Applikation meist das Hornhautepithel abgetragen (Epi-off-Methode), um so dessen tight junction Barriere zu umgehen. Die Lipidschicht des Tränenfilms stellt ein weiteres Hindernis für das hydrophile, negativ geladene Riboflavin (RF) dar, welches durch die Epi-off-Methode ebenfalls umgangen wird. Die Riboflavinkonzentration von 0,1 % wurde so gewählt, dass es bei der späteren UV-A-Bestrahlung einer vollständig mit Riboflavin gesättigten Hornhaut von mindestens 400 µm Dicke kaum zu einem UV-A Durchtritt in substromale Schichten kommt, und somit die Strahlenbelastung des Endothels unterhalb der toxischen Schwelle liegt [48].

Die ersten Riboflavinphosphat-Lösungen waren mit Dextran (DX) 20 % gemischt, was in der Praxis zu einer Entquellung und damit Verdünnung des kornealen Stromas geführt hat. Da dies bei den ohnehin durch den KK dünnen Hornhäuten eher einen Nachteil darstellt, verwendet man heute meist entweder geringere Dextrankonzentrationen oder eine Mischung des Riboflavinphosphates mit 1,1 % Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), um dieser Austrocknung der Hornhaut entgegenzuwirken. Das HPMC-Gemisch bietet im Vergleich zu DX zusätzlich den Vorteil einer schnelleren Diffusion ins Stroma.

Die zweite Komponente des CXL ist die UV-A-Strahlung. Die Wellenlänge von 365 nm wurde dabei so gewählt, da RF an dieser Stelle ein Absorptionsmaximum zeigt und Licht dieser Wellenlänge somit zu einem hohen Maß in chemische Energie umgesetzt wird. Es wird also bei einer vergleichsweise geringen Bestrahlungsintensität maximal viel RF in einen chemisch angeregten, energiereichen Zustand versetzt, der es ermöglicht, Sauerstoffradikale zu bilden, die für die Kollagenquervernetzung von Bedeutung sind.

Sauerstoff stellt die dritte Komponente für ein erfolgreiches CXL dar. Beim CXL kommt es zur Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS), wie Hydroxylradikalen ($\cdot\text{OH}$), Superoxidradikalen ($\text{O}_2^{\cdot-}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), wofür Sauerstoff als Entstehungsmedium fungiert [48].

Die vierte entscheidende Komponente stellen die Vernetzungsstellen innerhalb des Hornhautstromas dar. Kollagen und die im Stroma vorhandenen Proteoglykane besitzen nur eine begrenzte Anzahl an freien reaktiven Aminosäureresten, was die Anzahl an Vernetzungen limitiert. Man geht davon aus, dass zunächst Verknüpfungen in den oberen Stromaschichten entstehen und es bei Sättigung der dortigen Vernetzungsstellen und ausreichend hoher UV-Bestrahlungsintensität dazu kommt, dass Sauerstoff auch in die tieferen Schichten vordringt und sich dann auch Vernetzungen innerhalb dieser tieferen Stromaanteile bilden.

Die exakten biochemischen Abläufe des CXL sind bis heute nicht eindeutig geklärt, allerdings konnte gezeigt werden, dass der ablaufende photochemische Prozess aus zwei unterschiedlichen Reaktionstypen besteht [5, 19, 38]. Es kommt zunächst durch die UV-A-Bestrahlung zu einer Anregung des Riboflavins, welches durch die aufgenommene Energie in einen energiereichen Triplettzustand versetzt wird. Das Riboflavin überträgt die aufgenommene Energie in einer aeroben Typ 2 Reaktion auf Sauerstoff und es kommt zur Bildung von sehr reaktivem Singulett-Sauerstoff, welcher Carbonylgruppen im Kollagen angreift und aktiviert, wodurch die kovalente Quervernetzung von Kollagenen und Proteoglykanen ermöglicht wird. Nach Verbrauch des Sauerstoffs, was in 199 μm Tiefe bereits nach ca. 15 Sekunden der Fall ist, kann angeregtes Riboflavin im Triplettzustand in einer radikalischen Typ 1 Reaktion direkt Wasserstoffatome oder Elektronen auf Biomoleküle wie beispielsweise Proteine übertragen und diese somit zu chemischen Radikalen machen. Diese reaktiven Seitenketten können nun vorzugsweise mit den Carbonylgruppen der Aminosäurereste der Kollagenseitenketten und auch Proteoglykanen reagieren und es kommt zu kovalenten Vernetzungen. Diese finden sowohl zwischen Kollagenmolekülen untereinander, als auch zwischen Kollagen und Proteoglykanen statt [5, 48].

Aufgrund dieser stromalen Veränderungen kann es als Nebeneffekt im postoperativen Verlauf zur Entstehung von „Haze“ kommen, einer vorübergehenden Trübung insbesondere im Bereich des anterioren Hornhautstromas. An der Spaltlampe kann diese Trübung in die

Stadien nach Fantes et al. eingeteilt werden [41]. In der apparativen Diagnostik bietet die Messung der kornealen Densitometrie in der Pentacam Untersuchung eine objektive, untersucherunabhängige Methode der Beurteilung der Hornhauttransparenz, indem das Rückstreulicht auf einer Skala von 0 (keine) bis 100 (totale Lichtrückstreuung) grayscale units (GSU) gemessen wird. Daraus lassen sich wiederum Rückschlüsse auf eine Haze-Entwicklung ziehen [65].

Ein weiteres postoperativ auftretendes Phänomen stellt die Demarkationslinie dar. Diese tritt ab zwei Wochen nach CXL auf und stellt sich in der VAA-OCT als hyperreflektive Linie dar und entspricht laut Seiler und Hafezi [77] der Grenze zwischen dem erfolgreich durch CXL quervernetzten Gewebe und dem tieferliegenden unbehandelten Hornhautstroma. Die Tiefe dieser Demarkationslinie wurde lange Zeit als indirekter Marker für die Effektivität des CXL bewertet [15]. Dieser direkte Zusammenhang zwischen Tiefe der Demarkationslinie und Effektivität des CXL und besserem klinischen Outcome ist allerdings umstritten [98].

Im Laufe der Jahre wurden immer wieder Veränderungen am Standard Dresdner CXL-Protokoll (S-CXL) vorgenommen. Dabei wurden vor allem die Dauer und Intensität der UV-A-Bestrahlung, aber auch die Zusammensetzung der Riboflavinlösung variiert, um Ergebnisse und auch Behandlungsabläufe im klinischen Alltag zu optimieren. So entstand beispielsweise eine hypoosmolare Riboflavinlösung für besonders dünne Hornhäute und es wurden kürzere Bestrahlungszeiten bei höherer Bestrahlungsintensität, sowie pulsierte statt kontinuierliche UV-A-Bestrahlungsprotokolle angewandt. Eine der bekanntesten Abwandlungen des S-CXL ist das beschleunigte, oder auch akzelerierte CXL (A-CXL), dessen Sicherheit und Effektivität bereits in verschiedenen Studien beschrieben wurde [1, 61] und welches auch in unserer Studie angewandt wurde. Insbesondere die verkürzte Behandlungsdauer stellt dabei einen Vorteil im klinischen Ablauf dar und ist außerdem angenehmer für die Patienten. Daher findet es auch in der Praxis vermehrt Anwendung und durch die gute Datenlage ist A-CXL heute nicht mehr aus den Kliniken wegzudenken [43, 55]. Die genauen Abläufe dieses Protokolls sind unter 4.2 beschrieben.

Eine Progression des KK stellt die Indikation für ein CXL dar. Dabei ist eine Krankheitsprogression jedoch unterschiedlich definiert. Der „Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases“ legte 2015 drei Parameter zur Beurteilung der Progression fest: Aufsteilung der anterioren Hornhautoberfläche, Aufsteilung der posterioren Hornhautoberfläche und eine fortschreitende Verdünnung, bzw. eine Zunahme der Veränderung der Hornhautdicke von der Peripherie zum dünnsten Punkt hin. Von einer KK Progression wird gesprochen, wenn bei mindestens zwei der drei genannten Parameter signifikante Veränderungen beobachtet werden [28].

In Deutschland hingegen wurde 2018 vom „Gemeinsamen Bundesausschuss“ quantitativ klar geregelt, dass ein CXL indiziert ist, wenn innerhalb von 12 Monaten neben einer

subjektiven Sehverschlechterung und einer präoperativen Hornhautdicke von mehr als 400 μm mindestens einer der drei folgenden Punkte erfüllt ist: eine Zunahme von $K_{\text{max}} \geq 1 \text{ dpt}$, eine Zunahme des Astigmatismus $\geq 1 \text{ dpt}$ in der subjektiven Refraktion oder eine Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse $\geq 0,1 \text{ mm}$ [24].

3.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Nachdem die Pentacam HR als Vertreterin der Scheimpflug Bildgebung in früheren Studien eine Abnahme der Hornhautdicke nach A-CXL gemessen hat, ist es Hauptziel dieser Studie, diese Beobachtung zu reproduzieren und zu prüfen, ob sich in VAA-OCT Messungen, die in diesem Falle mit der Casia 2 OCT durchgeführt wurden, ebenfalls eine Reduktion der Hornhautdicke nachweisen lässt [46]. Außerdem soll der Verlauf der Hornhautpachymetrie von präoperativen Messungen bis mehr als ein Jahr nach A-CXL für beide Messmethoden betrachtet und verglichen, sowie die Densitometrieentwicklung als möglicher Einflussfaktor für etwaige Messunterschiede zwischen Pentacam HR und Casia 2 VAA-OCT untersucht werden. Es wurde die intraoperative zentrale Hornhautdicke mittels Ultraschall Pachymeter bestimmt und deren Entwicklung während des A-CXL untersucht und die Übereinstimmung der präoperativ gemessenen zentrale Hornhautdicke mit den drei Messmodalitäten Ultraschall (US), Scheimpflug-Bildgebung und OCT analysiert. Zusätzlich wurde die Demarkationslinie sechs Wochen nach A-CXL im VAA-OCT ausgemessen.

4. Patienten und Methodik

4.1 Patienten und Studienaufbau

218 Patienten, die zwischen 2017 – 2021 mittels A-CXL (9mW/cm², 10 min) in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg behandelt wurden, wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte bei 37 weiblichen und 181 männlichen KK-Patienten, die zwischen elf und 64 Jahren alt waren. Dabei lag das Durchschnittsalter bei 29 ± 11 Jahren. Es wurden Daten von 119 rechten und 99 linken Augen analysiert. Pro Patient wurde nur ein Auge in die Analyse eingeschlossen. Waren beide Augen eines Patienten zuvor mit A-CXL therapiert worden, wurde ein Auge zufällig ausgewählt, welches in die Analyse eingeschlossen wurde. Dabei wurden lediglich Messungen, die in der Pentacam HR und der Casia 2 OCT mindestens einen Qualitätsscore von "OK" aufwiesen, verwendet. Vor jeder Messung wurde eine dreitägige Kontaktlinsen-Karenz eingehalten. Um die Effekte tageszeitlicher Schwankungen der Hornhautdicke möglichst minimal zu halten, wurden die Untersuchungen zwischen 9:00 und 15:00 Uhr durchgeführt. Die Indikation zur Durchführung eines A-CXL lag vor, wenn sich der K_{max}-Wert innerhalb eines Jahres um mindestens eine Dioptrie erhöhte und somit vom Fortschreiten des KK ausgegangen werden konnte. Patienten, die im Verlauf eine weitere chirurgische Intervention, wie beispielsweise eine intrakorneale Ringsegment (ICRS) Implantation oder eine perforierende Keratoplastik (PKP) erhielten, wurden nur bis zum Zeitpunkt dieser zweiten Intervention in der Studie berücksichtigt. Augen mit Hornhautnarben aufgrund von Verletzungen oder anderen vorangegangenen Operationen wurden aus der Studie ausgeschlossen [46]. Alle für die Studie in Frage kommenden Patienten wurden in das Homburger Keratokonus Center (HKC) eingeschlossen und gaben damit ihr schriftliches Einverständnis für die Verwendung ihrer Daten für Studienzwecke [80]. Diese retrospektive Studie wurde durch die lokale Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes (Referenznummer 121/20) genehmigt und ist im U. S. National Institutes of Health Studienregister (Studiennummer NCT03923101, ClinicalTrials.gov) eingetragen. Die Durchführung der Studie erfolgte nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki von 1975.

4.2 Ablauf A-CXL

Im Rahmen des akzelerierten Crosslinkings (A-CXL) wurden die Patientenaugen zunächst mittels Tropfanästhesie (Oxybuprocain Augentropfen, Conjucaïn EDO, Bausch & Lomb, NY, USA) lokal anästhesiert und ein Lidspekulum wurde eingesetzt. Es erfolgte eine erste Ultraschallmessung (Pachymeter SP-3000, Tomey, Nagoya, Japan) der zentralen Hornhautdicke (CCT), bevor das Hornhautepithel im Anschluss mechanisch mit Hilfe eines Hockeymessers abgetragen wurde. Nun erfolgte eine zweite zentrale Dickenmessung mittels US. Anschließend wurde das Lidspekulum entfernt und es wurden über einen Zeitraum von 20 Minuten alle zwei Minuten Riboflavin 0,1 % Augentropfen (VibeX Rapid 0.1% solution, Avedro, Waltham, MA, USA) appliziert, bevor zwei Minuten nach Ende der Einwirkzeit erneut die Hornhautdicke bestimmt wurde, um zu kontrollieren, dass diese nicht geringer als 400 µm war. Es kann davon ausgegangen werden, dass sowohl Verdunstung, als auch die Möglichkeit des Patienten, während der Einwirkphase zu blinzeln, dazu beitrugen, dass das Riboflavin gleichmäßig über die Hornhaut verteilt wurde und zum Zeitpunkt der Ultraschallmessung kein überschüssiges Riboflavin mehr die Messungen verfälscht hat. Es folgte eine UV-A-Bestrahlung der Hornhaut mithilfe des Avedro KXL Crosslinking Systems (Avedro, Waltham, MA, USA) für 10 Minuten mit einer Energie von 9 mW/cm² auf einer Kreisfläche mit 9 mm Durchmesser. Dabei wurden jede Minute Riboflavin 0,1 % Augentropfen (AT) getropft. Zuletzt wurde das Auge ausgespült und eine vierte Ultraschallmessung zur Bestimmung der zentralen Hornhautdicke durchgeführt. Zur Infektionsprophylaxe wurden konservierungsmittel-freie Ofloxazin AT (Floxal EDO, Bausch & Lomb, New York, USA) appliziert und eine Verbandskontaktlinse eingesetzt. Bis zur Regeneration des Epithels wurde diese in der Regel eine Woche als Schutz auf der Hornhaut belassen.

4.3 Geräte

Zur Pachymetrie, der Messung der Hornhautdicke, stehen mittlerweile viele verschiedene Verfahren zur Verfügung. Es lassen sich optische, optoelektronische und ultraschallbasierte Methoden unterscheiden.

Während die optische Pachymetrie durch Zusatzeinrichtungen an der Spaltlampe durchgeführt wird und somit eine handwerklich anspruchsvollere Methode ist, die vom Untersucher erst erlernt werden muss, stellen optoelektronische Messverfahren eine oftmals genauere, untersucherunabhängigere Messmethode dar.

So stellen die OCT und die Scheimpflug-Pachymetrie (z.B. Pentacam HR) zwei weit verbreitete Verfahren dar, die zusätzlich zur Hornhautdicke viele weitere Informationen über den vorderen Augenabschnitt liefern.

Im Gegensatz zu diesen kontaktlosen Messmethoden wird zur Durchführung der US-Pachymetrie ein Schallkopf auf das betäubte Auge aufgesetzt. Da hier bereits kleinste Bewegungen des Schallkopfes ausreichen, um das Messergebnis zu verändern, ist dieses Messverfahren vergleichsweise schlechter reproduzierbar [14]. Die geringeren Anschaffungskosten sowie die hohe Mobilität stellen jedoch Vorteile des US dar, wodurch alle Verfahren eine Daseinsberechtigung im klinischen Alltag besitzen. Die drei in unserer Studie verwendeten Geräte, die Pentacam HR als Scheimpflug-Bildgebung, die Casia 2 als VAA-OCT und das Pachymeter SP-3000, werden im Folgenden detaillierter vorgestellt.

4.3.1 Oculus Pentacam HR

Die Pentacam HR bietet eine nicht-invasive Methode zur Vermessung des vorderen Augenabschnittes, die lediglich 2 Sekunden dauert. Sie basiert auf dem sogenannten Scheimpflug-Prinzip, das 1904 durch den österreichischen Kartographen Theodor Scheimpflug patentiert wurde [92]. Es ermöglicht eine höhere Tiefenschärfe bei fotografischen Aufnahmen, wodurch auch unterschiedlich weit von der Kamera entfernte Objekte gleichzeitig scharf abgebildet werden können. Hierfür ist es nötig, dass drei Ebenen eine gemeinsame Schnittgerade besitzen; die zur optischen Achse senkrechte Linsenebene, die Ebene in der die abzubildenden Objekte liegen und die Bildebene in der die Fotosensoren liegen [49].

In der Pentacam HR sind nun das Scheimpflug-Prinzip und die Spaltlampenfotografie vereint. Bei der Untersuchung rotiert die Scheimpflug-Kamera um das Auge und eine LED sendet einen monochromatischen, blauen Lichtspalt mit einer Wellenlänge von 475 nm aus. Die Pentacam HR nimmt bis zu 50 sagittale Schnittbilder pro Sekunde aus verschiedenen Winkeln auf und erstellt aus bis zu 100 Bildern und über 138.000 Höhenpunkten durch komplexe Berechnungen ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnittes. Zusätzlich erfasst sie Augenbewegungen des Patienten während der Untersuchung, die in

spätere Berechnungen einfließen und kann fehlerhafte Messungen bei zu vielen Bewegungen automatisch aussortieren. Dies führt zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Messungen und einer geringen Untersucherabhängigkeit [63, 92].

Die Pentacam HR liefert viele relevante Messparameter. Es kann die Hornhautdicke sowohl zentral, als auch peripher ermittelt werden und eine tomographische Beurteilung inklusive Krümmungsparameter der Vorder- wie auch Rückfläche der Hornhaut erfolgen. Abbildung 1 zeigt eine beispielhafte tomographische Messung der Pentacam HR.

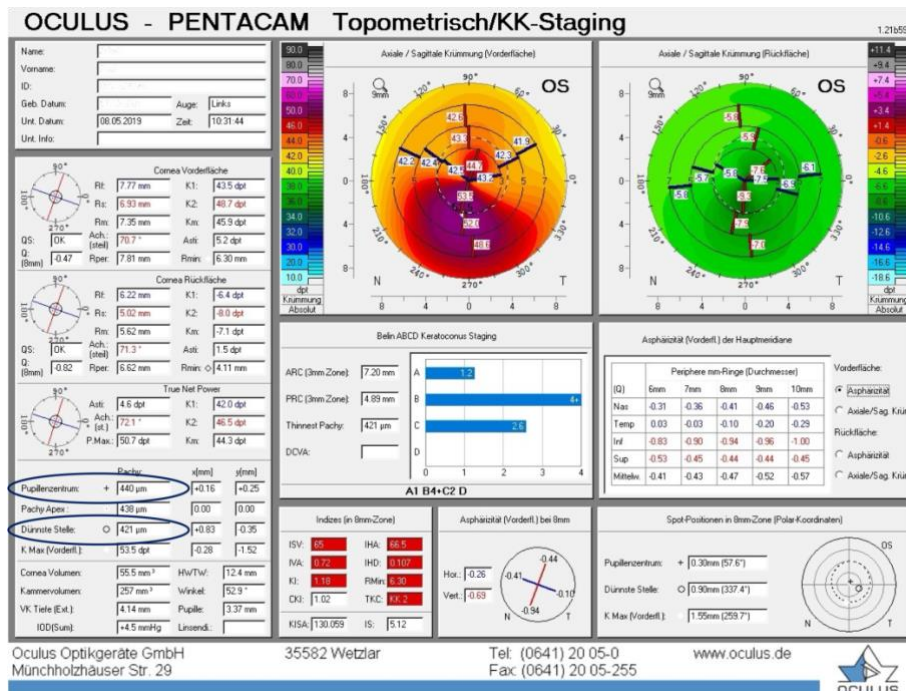


Abb 1: Tomographische Beispielmessung Pentacam HR

Außerdem ermittelt die Pentacam HR Informationen über den gesamten vorderen Augenabschnitt, sodass auch Aussagen über die Vorderkammer und Linse des Auges getroffen werden können. Die Densitometrie, eine Messung der optischen Dichte eines Gewebes, lässt Aussagen über die Trübung der Hornhaut sowie der Linse des Auges zu. Um etwaige Trübungen oder Veränderungen in der Densitometrie genau lokalisieren zu können, unterteilt die Pentacam HR beispielsweise die Hornhaut in einen zentralen Zylinder mit 4 mm Durchmesser und 2 – 4 mm breite Ringe um dieses Zentrum. Des Weiteren unterteilt die Pentacam HR diese Zonen in eine 120 µm dicke anteriore, eine 60 µm dicke posteriore und eine dazwischenliegende mittlere Schicht variabler Dicke. Abbildung 2 stellt diese Unterteilung schematisch dar.

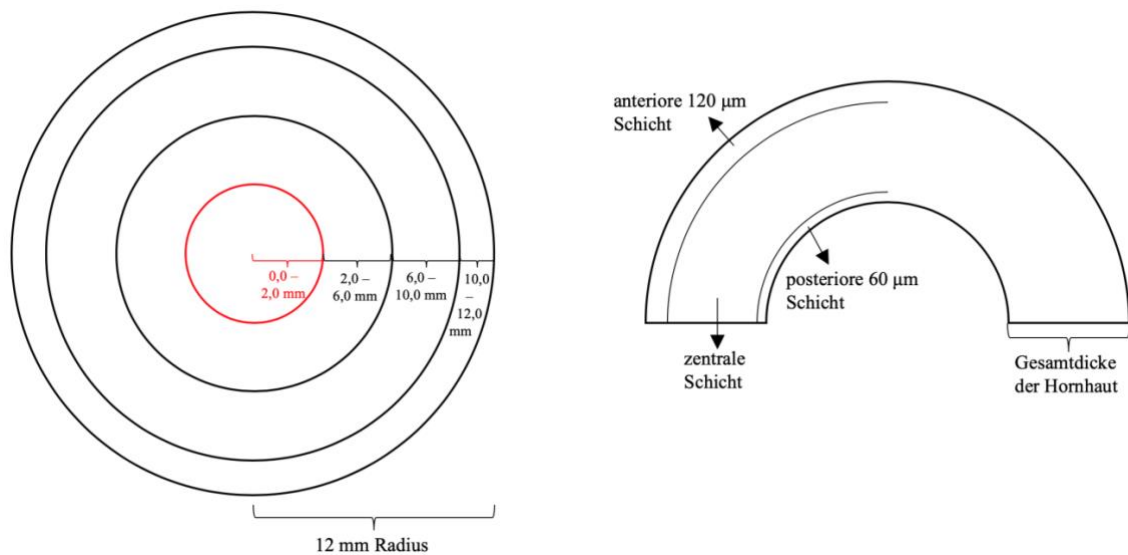


Abb 2: Schematische Einteilung der Densitometriemessung der Pentacam HR

Eine weitere Funktion ermöglicht es der Pentacam HR, mittels Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display durch die Kombination verschiedener Messparameter einen KK oder andere ektatische Hornhauterkrankungen bereits in frühen, teils subklinischen Stadien zu detektieren. Zusätzlich bietet die Pentacam HR eine Einteilung der vermessenen Augen in vier TKC Stadien, welche für eine standardisierte Beurteilung der Schwere eines KK hilfreich sind.

4.3.2 Tomey Casia 2

Die optische Kohärenztomographie (OCT) beruht auf dem Prinzip der Interferometrie und stellt eine Weiterentwicklung der LCI, der Low-Coherence Interferometry, dar. Sie ist in ihrer Funktionsweise am ehesten mit US vergleichbar, basiert aber im Gegensatz dazu auf Licht statt auf Schallwellen und stellt somit eine kontaktlose und deutlich schnellere Messmethode dar [16].

Grundlage der OCT ist die Detektion von Interferenzmustern. Ein kohärenter Lichtstrahl, der von einem Laser ausgesandt und in ein Michelson-Interferometer geleitet wird, wird darin in einen Referenz- und einen Messstrahl geteilt. Während der Referenzstrahl über einen Spiegel direkt zu einem Detektor geleitet wird, fällt der Messstrahl zunächst auf das zu untersuchende Gewebe, wo er in diesem Fall an den Grenzschichten im Auge unterschiedlich stark absorbiert und reflektiert wird. Das reflektierte Licht fällt anschließend zurück auf den Detektor. Dieser misst die Überlagerung der beiden reflektierten Strahlen, dem Referenz- und dem Messstrahl, und zieht daraus Rückschlüsse auf die Gewebedichte und -dicke. Durch mehrere sogenannter A-Scans, die einen einzelnen Laserschuss darstellen und die axiale Tiefe des Vorderaugenabschnittes an einem Punkt abbilden, kann auch mit dieser Methode unter anderem eine Karte der Hornhauttomographie erstellt werden. Hierfür werden mehrere dieser A-Scans in der Transversalebene durchgeführt und in einem sogenannten B-Scan zusammengefasst, einer zweidimensionalen Darstellung der Strukturen im vorderen Augenabschnitt [7]. Abbildung 3 stellt eine tomographische Messung der Casia 2 OCT dar.

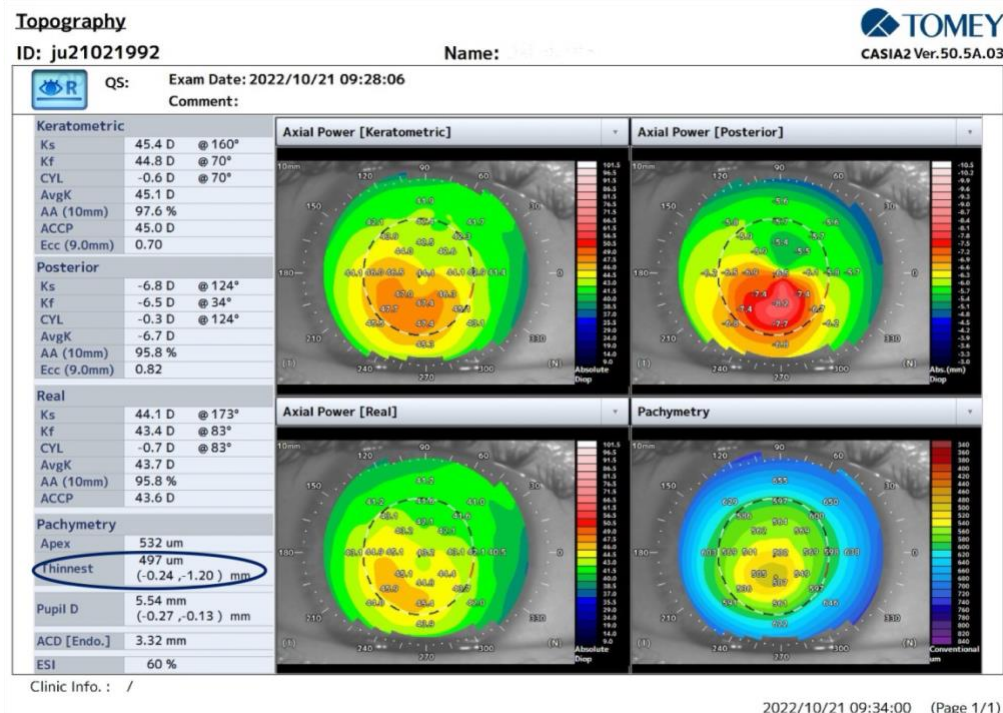


Abb 3: Tomographische Beispielmessung Casia 2 OCT

Bei der Tomey Casia 2 OCT handelt es sich um ein sogenanntes „swept source OCT“ (SS-OCT), bei dem der Laser kontinuierlich durch eine bestimmte Bandbreite verschiedener Wellenlängen schwingt. Niedrigere Wellenlängen sind für eine tiefe Gewebeeindringtiefe nötig und höhere Wellenlängen sorgen für eine optimale axiale Auflösung [85]. Die Casia 2 OCT arbeitet mit Infrarot-Laserlicht mit einer Wellenlänge von 1310 nm als Spektrumszentrum, um eine möglichst hohe axiale Auflösung zu erreichen.

Zur Erstellung einer Karte der Hornhaut, die einen Bereich mit 16 mm Durchmesser und bis zu 13 mm Tiefe abdeckt, benötigt die Tomey Casia 2 lediglich 0,3 Sekunden, wobei es bis zu 50.000 A-Scans pro Sekunde durchführen kann [89]. Diese kurze Untersuchungsdauer bietet eine hohe, weitgehend untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit.

Außerdem kann die Casia 2 OCT ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnittes erstellen, indem sie mehrere B-Scans zu einem Volumenmodell zusammensetzt. Aus diesem können wichtige Informationen über die Hornhautpachymetrie und -topographie, sowie die Vorderkammer und Linse des Auges gewonnen werden.

Insbesondere durch die hohe Detailauflösung lassen sich hier auch kleine optische Unterschiede im Hornhautstroma erkennen, was Grundlage für die Ausmessung der Demarkationslinie nach A-CXL ist. Abbildung 4 stellt eine solche Messung exemplarisch dar.

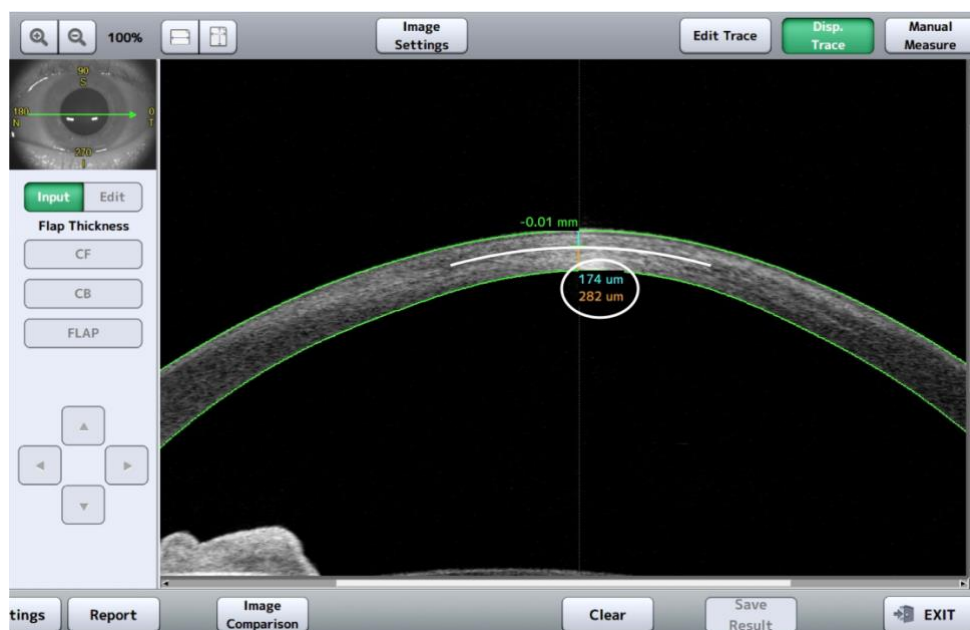


Abb 4: Beispielmessung Demarkationslinie in der Casia 2 OCT

4.3.3 Tomey Pachymeter SP-3000

Die US-Pachymetrie stellt im Gegensatz zur Scheimpflug-Pachymetrie und der OCT ein Kontaktverfahren dar, wofür eine vorherige Lokalanästhesie der Hornhautvorderfläche nötig ist. Das Tomey SP-3000 Pachymeter sendet Schallwellen mit einer Frequenz von 20 MHz und einer Geschwindigkeit zwischen 1400 - 2000 m/s (Standard 1640 m/s) aus. Die Messauflösung des Geräts liegt bei 1 μm in einem Messbereich zwischen 150 - 1500 μm . Um kleinste Bewegungen des Schallkopfes und damit verbundene Messungenauigkeiten zu minimieren, findet ein sogenanntes Oversampling statt. Hierbei führt das Pachymeter SP-3000 bis zu 20 Messungen an einer Stelle durch und mittelt die Ergebnisse [88].

Das Messprinzip der US-Pachymetrie ist akustisch und basiert darauf, dass vom Schallkopf auf der Hornhautvorderfläche Schallwellen ausgesandt werden. Diese werden von den Grenzflächen im Augeninneren, an denen Impedanzsprünge stattfinden, reflektiert und zurück zur Sonde gesendet. Das Ultraschallgerät berechnet aus der dazu benötigten Zeit die Tiefe von Strukturen. Um die CCT zu bestimmen, wird die Laufzeit bestimmt, die die ausgesandten Schallwellen brauchen, um von der Hornhautvorderfläche zur Hornhaurückfläche zu wandern, wo sie, am Übergang zwischen Hornhaurückfläche und Kammerwasser, reflektiert werden und schließlich zurück zum Schallkopf wandern.

Für genaue Messungen ist eine zentrale und senkrechte Sondenplatzierung essentiell, wobei auch der Anpressdruck der Sonde zu Hornhautdeformierungen führen kann. Dadurch ist die US-Pachymetrie vergleichsweise fehleranfällig und besitzt im Gegensatz zu den kontaktlosen optischen Verfahren eine höhere Untersucherabhängigkeit und oftmals eine geringere Reproduzierbarkeit. Aufgrund ihrer Mobilität und vergleichsweise geringen Kosten ist die Ultraschallmessung allerdings noch immer eine etablierte und oft verwendete Methode zur Bestimmung der CCT.



Abb 5: Foto Pachymeter SP-3000

4.4 Zielgrößen

Um die Frage zu beantworten, ob nach A-CXL unabhängig von der verwendeten Messmethode eine Verdünnung der Hornhaut beobachtet werden kann, wurden folgende Zielgrößen für die Datenanalyse betrachtet:

- Dünnsste Hornhautdicke (TCT) mittels Pentacam HR und Casia 2; präoperativ, sechs Wochen, sechs Monate, ein Jahr und in der aktuellsten Nachuntersuchung nach A-CXL
- Zentrale Hornhautdicke (CCT) mittels Pentacam HR und Casia 2; präoperativ, sechs Wochen, sechs Monate, ein Jahr und in der aktuellsten Nachuntersuchung nach A-CXL
- Zentrale Hornhautdicke (CCT) mittels Pachymeter SP-3000, intraoperativer Verlauf vor epithelialer Abrasio, nach Abrasio, nach 20-minütigem Tropfen von Riboflavin AT und nach UV-A-Bestrahlung und Ausspülen des Auges
- Zentrale Hornhautdensitometrie (CD) (0,0 – 2,0 mm) mittels Pentacam HR; präoperativ, sechs Wochen, sechs Monate, ein Jahr und in der aktuellsten Nachuntersuchung nach A-CXL
- Demarkationslinie im Hornhautzentrum von der Hornhautvorderfläche bis zur sichtbaren, hyperrefraktiven Linie sechs Wochen post-A-CXL in der VAA-OCT

Die TCT, die CCT, sowie die CD wurden zu fünf Zeitpunkten gemessen. Die präoperativen Messungen fanden bei 147 Augen 44 ± 11 Tage (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) vor A-CXL statt. Die Messungen sechs Wochen nach A-CXL fanden bei 127 Augen 48 ± 11 Tage (Spanne: 27 - 98 Tage) nach A-CXL statt. Die Messungen nach sechs Monaten fanden bei 126 Augen 93 ± 43 Tage (Spanne: 99 - 273 Tage) statt. Die Messung nach einem Jahr fand bei 97 Augen 363 ± 38 Tage (Spanne: 282 - 420 Tage) nach A-CXL statt. Zur letzten Nachuntersuchung bis Juli 2023 erschienen 114 Patienten (114 Augen) 872 ± 437 Tage (Spanne: 423 - 2031 Tage) nach A-CXL.

Die intraoperative Ultraschallpachymetrie fand bei 114 Augen statt und die Demarkationslinie konnte sechs Wochen postoperativ bei 138 Augen ausgemessen werden. Die Differenz der ausgewerteten Augen zur Pachymetriemessung nach sechs Wochen entstand dadurch, dass für die Messung der Demarkationslinie nicht gleichzeitig eine korrespondierende Pentacam HR Messung notwendig war.

Da nicht alle 218 Patienten zu jeder Untersuchung erschienen sind und nicht immer qualitative hochwertige Messungen beider Geräte (Pentacam HR und Casia 2) vorhanden waren, ergeben sich die oben beschriebenen Diskrepanzen zwischen eingeschlossenen Patienten und tatsächlich ausgewerteten Messungen.

4.5 Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden mit Hilfe einer Microsoft Excel-Arbeitsmappe (Microsoft Office 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erfasst und verwaltet. Für die statistische Auswertung wurde SPSS (Version 29.0.1, SPSS/IBM, Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Sofern nicht anders angegeben, werden die Daten in den deskriptiven Tabellen und im Text als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) angegeben. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % (Alpha-Fehler) festgelegt. Ergebnisse mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ (≤ 5 %) wurden somit als statistisch signifikant angesehen.

Unterschiede in den Messungen zwischen Casia 2 und Pentacam HR wurden mit einem zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben in der SPSS-Software analysiert. Die Ergebnisse sind in Bland-Altman-Diagrammen mit einem Mittelwert $\pm 1,96$ SD dargestellt, die mit R (Version 4.1.3, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) erstellt wurden. Die Tabellen wurden in Microsoft Excel erstellt.

Für die Analyse der zeitlichen Entwicklung der Hornhautdicke wurde SPSS verwendet. Es wurde ein allgemeines lineares Modell (general linear model; GLM) verwendet und eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Test auf kleinste signifikante Unterschiede (least significant differences; LSD) durchgeführt.

Die Diagramme und Tabellen für die stadienabhängige Analyse der TCT- und CCT-Messabweichungen von Pentacam HR und Casia 2 wurden mit Hilfe der SPSS-Software erstellt. Die Datenanalyse erfolgte mittels ANOVA und Post-hoc-Test mit Bonferroni-Adjustierung für multiple Vergleiche.

Die intraoperativen Pachymetriemessungen mittels Ultraschall-Pachymeter SP-3000 wurden mittels ANOVA mit Bonferroni-Adjustierung für multiple Vergleiche mit Hilfe von SPSS analysiert und in einer Graphik abgebildet.

Um die drei verschiedenen Messmethoden zu vergleichen, wurde die Pearson-Korrelation verwendet und Streudiagramme mit Regressionsgeraden in SPSS angefertigt, um den Zusammenhang der Messwerte zu visualisieren.

Die Analyse der Demarkationslinie sowie deren graphische Darstellung erfolgten mit Hilfe von Microsoft Excel.

Die Messwerte der Hornhautdensitometrie durch die Pentacam HR wurden mittels ANOVA mit Bonferroni-Adjustierung für multiple Vergleiche analysiert und anschließend wurde ein möglicher Zusammenhang der CCT- und CD Messung mithilfe der Pearson-Korrelation untersucht. Die Analyse sowie graphische Aufbereitung erfolgten mit Hilfe von SPSS.

5. Ergebnisse

5.1 Longitudinaler Pachymetrierelauf

5.1.1 Pachymetrierelauf TCT

Die dünnste Hornhautdicke (TCT) wurde zu fünf Zeitpunkten mittels VAA-OCT und Pentacam HR untersucht. Abbildung 6 stellt den Pachymetrierelauf graphisch über die Zeit dar, während in Tabelle 1 die genauen TCT Werte über die Zeit zu finden sind.

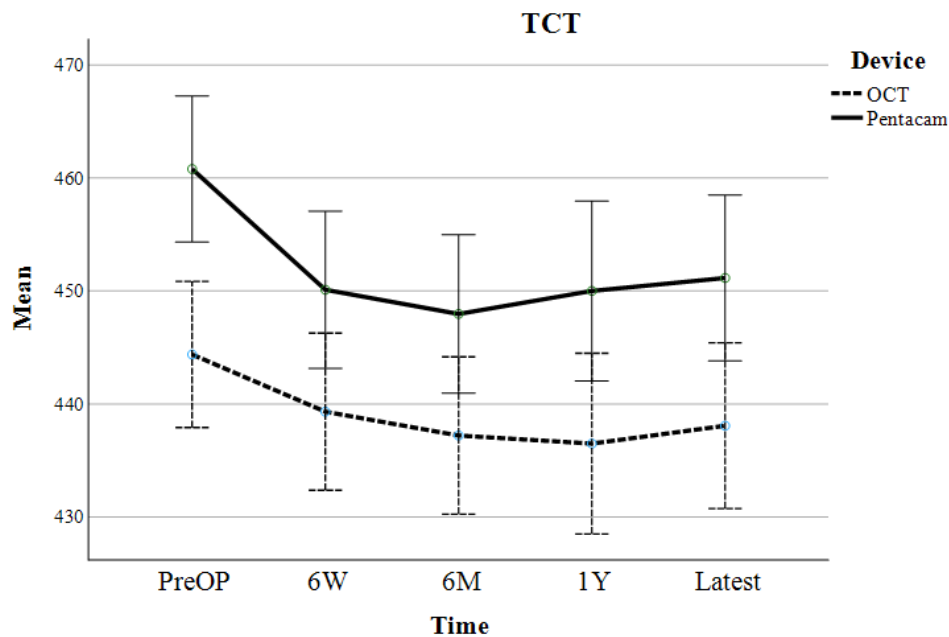


Abb 6: Zeitliche Entwicklung der mittleren dünnsten Hornhautdicke (TCT), gemessen mit Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), mit 95 % Konfidenzintervall, angegeben in µm, präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und zur letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.

Messzeitpunkt	Gerät	TCT $\pm$ SD (μm)	Δ PreOP – Messzeitpunkt (μm) [Relative Verdünnung]	n (TCT)
PreOP	Pentacam HR	460,8 $\pm$ 38,0		147
	Casia 2	444,4 $\pm$ 39,6		147
6W	Pentacam HR	450,1 $\pm$ 40,8	10,7* p = 0,026 [-2,3 %]	127
	Casia 2	439,3 $\pm$ 40,7	5,1 p = 0,30 [-1,1 %]	127
6M	Pentacam HR	448,0 $\pm$ 42,6	12,8* p = 0,008 [-2,7 %]	126
	Casia 2	437,5 $\pm$ 44,0	7,2 p = 0,14 [-1,6 %]	126
1Y	Pentacam HR	450,2 $\pm$ 37,5	10,8* p = 0,038 [-2,3 %]	97
	Casia 2	436,5 $\pm$ 37,0	7,9 p = 0,14 [-1,8 %]	97
Latest	Pentacam HR	451,2 $\pm$ 38,7	9,6 p = 0,051 [-2,1 %]	114
	Casia 2	438,1 $\pm$ 39,8	6,3 p = 0,21 [-1,4 %]	114

Tab 1: Mittlere dünnste Hornhautdicke (TCT) $\pm$ SD mit Anzahl der Augen für beide Geräte (Pentacam HR und Casia 2) zu verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL), sowie mittlere Differenz und relative Abnahme zwischen den Messungen vor CXL und den Messungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit p-Werten gemäß ANOVA mit Test auf geringste signifikante Unterschiede (LSD). * entspricht Signifikanz auf einem Niveau von 0,05.

Die longitudinale Analyse der TCT Messungen durch die Pentacam HR zeigte im ersten postoperativen Jahr eine signifikante Verdünnung der Hornhaut nach A-CXL. Sechs Wochen nach A-CXL lag die mittlere Pachymetrieabnahme im Vergleich zur präoperativen Messung bei 10,7 μm ($p = 0,026$, LSD). Anschließend konnte keine weitere signifikante Verdünnung der Hornhaut festgestellt werden, allerdings blieben die gemessenen Pachymetriewerte signifikant niedriger als vor A-CXL. Die mittlere Dickenabnahme lag bei 12,8 μm ($p = 0,008$) und 10,8 μm ($p = 0,038$) sechs Monate und ein Jahr nach A-CXL. Bei der aktuellsten Nachuntersuchung war die mittlere Pachymetrieabnahme im Vergleich zu den präoperativen Werten mit 9,6 μm ($p = 0,051$) nicht mehr statistisch signifikant.

Im Gegensatz dazu zeigten die TCT Messungen mittels Casia 2 VAA-OCT zwar ebenfalls zu jedem postoperativen Zeitpunkt niedrigere Werte als vor A-CXL, allerdings wurde zu keinem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Abnahme der TCT beobachtet. Im Vergleich zu der präoperativ gemessenen TCT lag die mittlere TCT Abnahme nach sechs Wochen bei 5,1 μm ($p = 0,30$), nach sechs Monaten bei 7,2 μm ($p = 0,14$), nach einem Jahr bei 7,9 μm ($p = 0,14$) und in der aktuellsten Nachuntersuchung bei 6,3 μm ($p = 0,21$).

Die in den Scheimpflug Messungen beobachtete Abnahme der TCT konnte somit nicht in den OCT Messungen reproduziert werden.

5.1.2 Pachymetrierelauf CCT

Die zentrale Hornhautdicke (CCT) wurde zu den gleichen fünf Zeitpunkten bestimmt. Der Pachymetrierelauf des Hornhautzentrums ist in Abbildung 7 visualisiert und die einzelnen Messwerte sind in Tabelle 2 dargestellt.

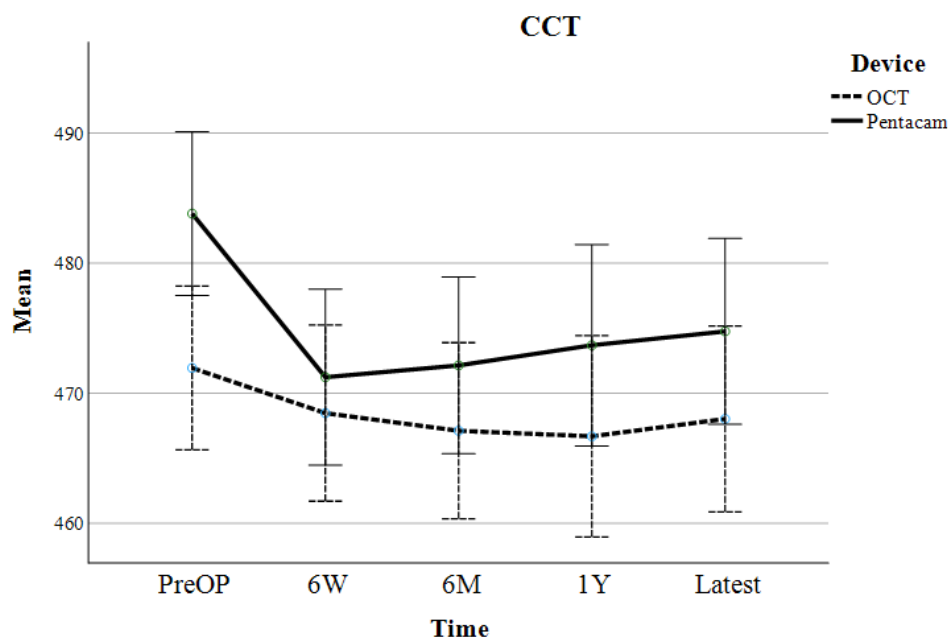


Abb 7: Zeitliche Entwicklung der mittleren zentralen Hornhautdicke (CCT), gemessen mit Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), mit 95% Konfidenzintervall, angegeben in μm , präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und zur letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.

Messzeitpunkt	Gerät	CCT $\pm$ SD (μm)	Δ PreOP – Messzeitpunkt (μm) [Relative Verdünnung]	n (CCT)
PreOP	Pentacam HR	483,8 $\pm$ 37,0		147
	Casia 2	472,0 $\pm$ 39,2		147
6W	Pentacam HR	471,2 $\pm$ 37,0	12,6* p = 0,006 [-2,6 %]	127
	Casia 2	468,5 $\pm$ 38,9	3,5 p = 0,48 [-0,7 %]	127
6M	Pentacam HR	472,4 $\pm$ 40,8	11,7* p = 0,01 [-2,4 %]	126
	Casia 2	466,5 $\pm$ 42,7	4,8 p = 0,32 [-1,0 %]	126
1Y	Pentacam HR	473,7 $\pm$ 33,4	10,1* p = 0,039 [-2,1 %]	97
	Casia 2	466,7 $\pm$ 39,3	5,3 p = 0,32 [-1,1 %]	97
Latest	Pentacam HR	474,8 $\pm$ 37,6	9,1 p = 0,053 [-1,9 %]	114
	Casia 2	468,0 $\pm$ 40,5	3,9 p = 0,44 [-0,8 %]	114

Tab 2: Mittlere zentrale Hornhautdicke (CCT) $\pm$ SD mit Anzahl der Augen für beide Geräte (Pentacam HR und Casia 2) zu verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach CXL), sowie mittlere Differenz und relative Abnahme zwischen den Messungen vor CXL und den Messungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit p-Werten gemäß ANOVA mit Test auf geringste signifikante Unterschiede (LSD). * entspricht Signifikanz auf einem Niveau von 0,05.

In der longitudinalen Auswertung der CCT Messungen zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse der TCT Messungen.

Auch hier zeigten sich in den Messungen der Pentacam HR im ersten Jahr nach A-CXL signifikant niedrigere CCT Werte im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten. Sechs Wochen nach A-CXL lag die mittlere Pachymetrieabnahme bei 12,6 μm ($p = 0,006$, LSD). Anschließend kam es zu keinen signifikanten Veränderungen mehr, allerdings blieb die gemessene CCT bis zu einem Jahr nach A-CXL signifikant unterhalb des präoperativen Niveaus. Nach sechs Monaten lag die mittlere CCT Abnahme bei 11,7 μm ($p = 0,001$), nach einem Jahr bei 10,1 μm ($p = 0,039$). In der aktuellsten Nachuntersuchung lag die Pachymetrieabnahme bei 9,1 μm ($p = 0,053$), war allerdings nicht länger statistisch signifikant.

Auch die CCT Werte, die mittels Casia 2 VAA-OCT erhoben wurden, zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die TCT Werte. Zwar wurden auch hier nach A-CXL niedrigere CCT Werte gemessen, allerdings war die Pachymetrieabnahme, die bei 3,4 μm ($p = 0,48$) nach sechs Wochen, 4,8 μm ($p = 0,32$) nach sechs Monaten, 5,3 μm ($p = 0,32$) nach einem Jahr und 3,9 μm ($p = 0,44$) in der aktuellsten Nachuntersuchung lag, im Vergleich zur präoperativ festgestellten CCT zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Wie für die TCT bereits beschrieben, konnte die in den Scheimpflug Messungen beobachtete Abnahme der CCT nicht in den OCT Messungen reproduziert werden.

5.1.3 Pachymetriedifferenz TCT – gesamt

Die Differenz der TCT Messwerte von Pentacam HR – Casia 2 wurde ebenfalls zu den fünf bereits oben genannten Zeitpunkten analysiert und gegen die mittlere TCT aus beiden Geräten zum jeweiligen Zeitpunkt aufgetragen. Abbildung 8 zeigt diese Analyse graphisch in Bland-Altman-Diagrammen.

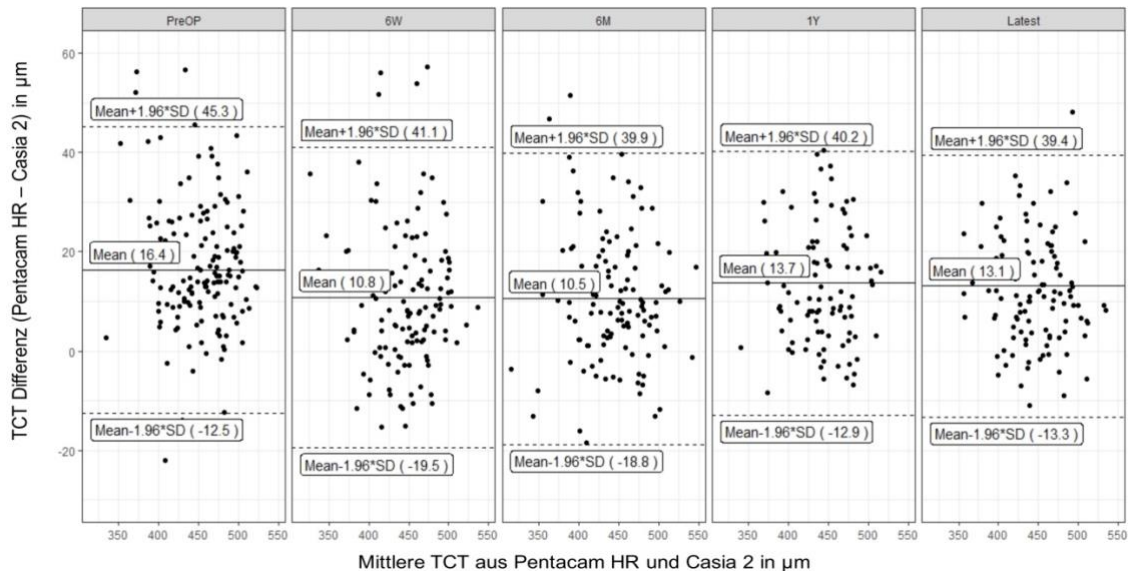


Abb 8: Mittelwert $\pm 1,96$ SD der Messunterschiede, angegeben in μm , (Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT) der dünnsten Hornhautdicke (TCT) präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL in Bland-Altman-Diagrammen.

Präoperativ lag die durch VAA-OCT gemessene TCT bei $444,4 \pm 39,6 \mu\text{m}$, während die durch die Pentacam HR gemessene Dicke bei $460,8 \pm 38,0 \mu\text{m}$ lag. Daraus resultiert ein signifikanter Messunterschied der beiden Geräte von $16,4 \pm 14,7 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$, zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben). Sechs Wochen nach A-CXL lag die mittlere TCT in der VAA-OCT Messung bei $439,3 \pm 40,7 \mu\text{m}$. Die Pentacam HR ermittelte zum gleichen Zeitpunkt eine TCT von $450,1 \pm 40,8 \mu\text{m}$, was einen Unterschied von $10,8 \pm 15,4 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) zwischen beiden Geräten ergibt. Sechs Monate nach A-CXL lag die TCT mittels VAA-OCT bei $437,5 \pm 44,0 \mu\text{m}$ und mittels Pentacam HR bei $448,0 \pm 42,6 \mu\text{m}$, was eine Differenz von $10,5 \pm 21,0 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) ergibt. Ein Jahr nach A-CXL lag der Messunterschied bei $13,7 \pm 20,4 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) bei einer TCT von $436,5 \pm 37,0 \mu\text{m}$ mittels VAA-OCT und $450,2 \pm 37,5 \mu\text{m}$ mittels Pentacam HR. Bei der letzten Wiedervorstellung, lag der Messunterschied der beiden Geräte bei $13,1 \pm 13,4 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Die VAA-OCT Messung ergab eine TCT von $438,1 \pm 39,8 \mu\text{m}$ und die der Pentacam HR einen Wert von $451,2 \pm 38,7 \mu\text{m}$. Es zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein signifikanter Messunterschied der TCT zwischen den beiden Geräten, wobei die Pentacam HR im Vergleich zur Casia 2 VAA-OCT konstant höhere Pachymetriewerte lieferte.

5.1.4 Pachymetriedifferenz CCT – gesamt

Analog zur Auswertung der TCT Differenz, wurden auch die Differenzen der CCT Messwerte von Pentacam HR – Casia 2 analysiert und zu jedem der fünf Messzeitpunkt gegen die mittlere CCT aufgetragen. Abbildung 9 zeigt diese Analyse graphisch in Bland-Altman-Diagrammen.

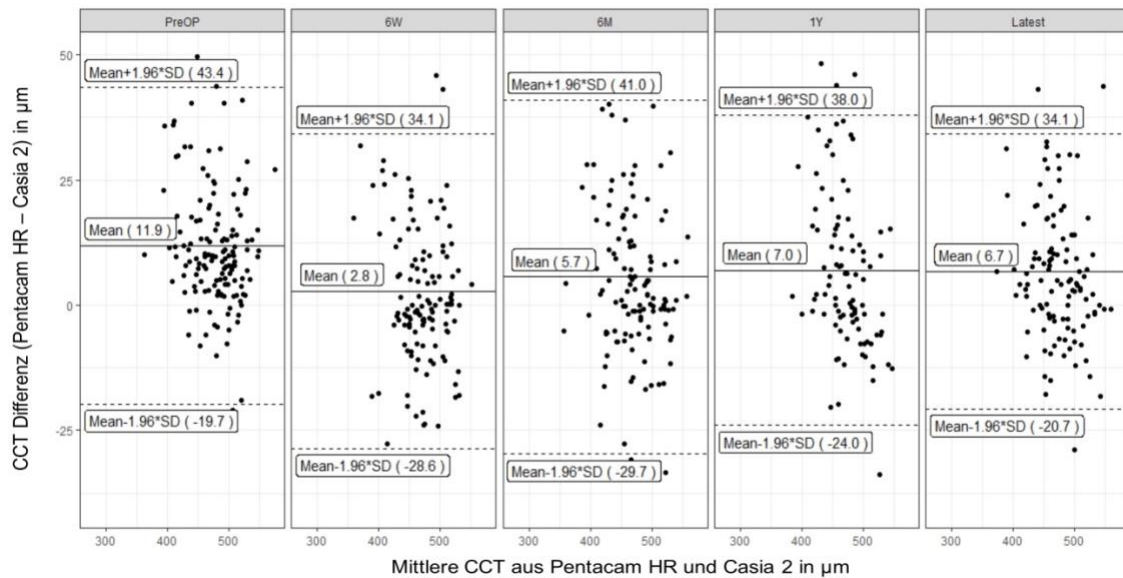


Abb 9: Mittelwert $\pm 1,96$ SD der Messunterschiede, angegeben in μm , (Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT) der zentralen Hornhautdicke (CCT) präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL in Bland-Altman-Diagrammen.

Präoperativ zeigte sich ein Messunterschied von $11,9 \pm 16,1 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$, zweiseitiger t-Test für verbundene Stichproben) zwischen der CCT mittels VAA-OCT von $472,0 \pm 39,2 \mu\text{m}$ und der mittels Pentacam HR gemessenen CCT von $483,8 \pm 37,0 \mu\text{m}$. Sechs Wochen nach A-CXL zeigte sich mit $2,8 \pm 16,0 \mu\text{m}$ ($p = 0,054$) kein signifikanter Messunterschied zwischen beiden Geräten. Die VAA-OCT Messung ergab eine CCT von $468,5 \pm 38,9 \mu\text{m}$ während die Pentacam HR eine CCT von $471,2 \pm 37,0 \mu\text{m}$ ermittelte. Sechs Monate nach A-CXL lag die CCT mittels VAA-OCT bei $466,5 \pm 42,7 \mu\text{m}$ und bei $472,2 \pm 40,9 \mu\text{m}$ mittels Pentacam HR. Daraus resultierte eine mittlere Differenz von $5,7 \pm 18,0 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Ein Jahr nach A-CXL lag der Messunterschied der Geräte bei $7,0 \pm 15,8 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$), wobei die VAA-OCT eine CCT von $466,7 \pm 39,3 \mu\text{m}$ und die Pentacam HR einen CCT-Wert von $473,7 \pm 33,4 \mu\text{m}$ maß. Bei der letzten Wiedervorstellung lag der Messunterschied der beiden Geräte bei $6,7 \pm 14,0 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Die VAA-OCT Messung ergab eine CCT von $468,0 \pm 40,5 \mu\text{m}$ und die Pentacam HR eine CCT von $474,8 \pm 37,6 \mu\text{m}$.

Die mittels Casia 2 gemessenen CCT Werte lagen zu jeder Zeit, außer sechs Wochen nach A-CXL, signifikant unterhalb der Werte, die die Pentacam HR gemessen hat, wodurch sich

eine Tendenz der Pentacam HR zu höheren CCT Werten im Vergleich zur Casia 2 VAA-OCT feststellen lässt.

5.1.5 Pachymetriedifferenz TCT – TKC stadiengetrennt

Die Messunterschiede zwischen VAA-OCT und Pentacam HR wurden auch stadiengetrennt nach der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC) betrachtet. Die TKC Stadieneinteilung wurde automatisiert durch die Pentacam Software durchgeführt. Bei Patienten, die zwischen zwei Stadien lagen, wurde das Stadium aufgerundet, so wurde beispielsweise eine TKC 1,5 zu TKC 2. Die mittleren Messunterschiede der dünnsten Hornhautdicke sind in Abbildung 10 dargestellt.

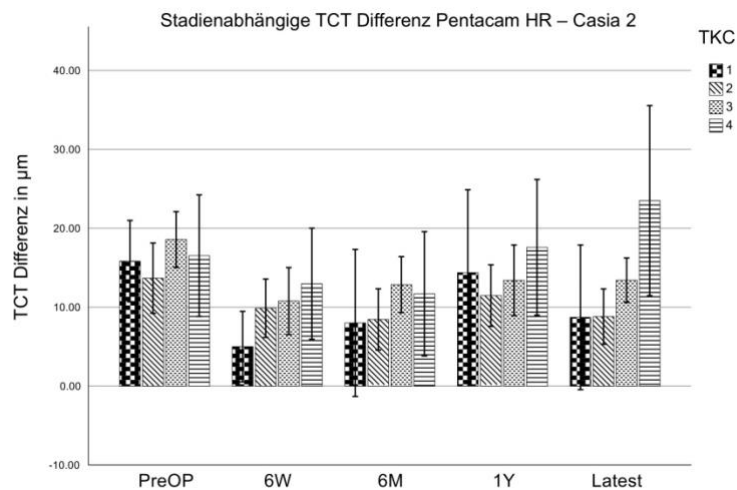


Abb 10: Mittlere Messunterschiede der dünnsten Hornhautdicke (TCT) zwischen Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), unterteilt in die einzelnen Stadien 1-4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), angegeben in µm mit 95 %-Konfidenzintervall.

In der stadienabhängigen Analyse zeigte sich über die Zeit ein mittlerer Unterschied der TCT durch die Pentacam HR - Casia 2 von 10,4 µm (TKC 1), 10,5 µm (TKC 2), 13,8 µm (TKC 3) und 16,5 µm (TKC 4). Es gab signifikant höhere Messdifferenzen für TKC 4 Augen im Vergleich zu TKC 2 Augen ($p = 0,04$, ANOVA) über die Zeit. Die Messdifferenzen zwischen TKC 1 Augen und TKC 4 Augen zeigten zwar einen Unterschied von 6,1 µm, dieser war jedoch nicht signifikant ($p = 0,15$). Bei den anderen TKC-Stadien gab es keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Messdifferenzen.

Hier konnte somit lediglich eine leichte Tendenz zu zunehmenden Messunterschieden zwischen beiden Geräten bei fortgeschrittenen TKC-Stadien festgestellt werden. Allerdings lässt sich aus den Ergebnissen keine zuverlässige Regel ableiten, wonach das TKC-Stadium einen systematischen Einfluss auf die Messunterschiede zwischen VAA-OCT und Pentacam HR hat.

Messzeitpunkt	TKC	Δ TCT (Pentacam HR – Casia 2) Mittelwert $\pm$ SD in μm	n
PreOP	1	15,8 $\pm$ 8,1	12
	2	13,7 $\pm$ 15,5	49
	3	18,6 $\pm$ 14,3	65
	4	16,5 $\pm$ 16,9	21
6W	1	5,0 $\pm$ 4,8	7
	2	9,9 $\pm$ 9,9	30
	3	10,8 $\pm$ 16,1	58
	4	13,0 $\pm$ 19,5	32
6M	1	8,0 $\pm$ 6,8	7
	2	8,4 $\pm$ 11,8	38
	3	12,9 $\pm$ 13,3	56
	4	11,7 $\pm$ 11,3	25
1Y	1	14,4 $\pm$ 12,6	8
	2	11,5 $\pm$ 10,8	32
	3	13,4 $\pm$ 16,9	38
	4	17,6 $\pm$ 17,9	19
Latest	1	8,7 $\pm$ 9,9	7
	2	8,8 $\pm$ 10,4	36
	3	13,4 $\pm$ 10,4	55
	4	23,5 $\pm$ 22,6	16

Tab 3: Differenz der Messungen der dünnsten Hornhautdicke (TCT) (Mittelwert $\pm$ SD) mittels Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT in μm , unterteilt in die Stadien 1 bis 4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), ermittelt durch die Pentacam HR Software, präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der aktuellsten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.

5.1.6 Pachymetriedifferenz CCT - TKC stadiengetrennt

Auch für die zentrale Hornhautdicke wurden die Messunterschiede zwischen Pentacam HR und VAA-OCT stadiengetrennt betrachtet und sind graphisch in Abbildung 11 abgebildet.

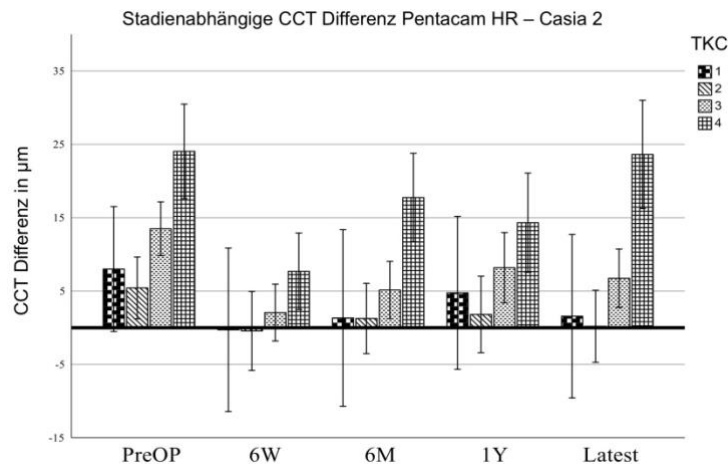


Abb 11: Mittlere Messunterschiede der zentralen Hornhautdicke (CCT) zwischen Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), unterteilt in die einzelnen Stadien 1-4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), angegeben in µm mit 95 %-Konfidenzintervall.

Hier zeigte sich über die Zeit ein mittlerer Unterschied der CCT durch die Pentacam HR - Casia 2 von 3,1 µm (TKC 1), 1,7 µm (TKC 2), 7,1 µm (TKC 3) und 17,5 µm (TKC 4). Über die Zeit fielen die Messunterschiede bei fortgeschrittenem KK signifikant höher ($p < 0,001$, ANOVA) aus. Die Messdifferenzen waren bei Augen im TKC-Stadium 4 durchschnittlich 14,4 µm größer als in TKC-Stadium 1, 15,8 µm größer als in TKC-Stadium 2 und 10,4 µm größer als in TKC-Stadium 3. Ein signifikant höherer Unterschied von 5,5 µm bei TKC 3 Augen im Vergleich zu TKC 2 Augen ($p = 0,001$) konnte ebenfalls beobachtet werden. Bei den anderen TKC-Stadien gab es keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Messdifferenzen.

Auch aus diesen Ergebnissen konnte keine klare Regel abgeleitet werden, wie das TKC-Stadium möglicherweise einen Messunterschied zwischen Pentacam HR und VAA-OCT beeinflusst. Zwar zeigte sich für die CCT eine stärkere Tendenz, wonach bei höherem TKC-Stadium ein größerer Messunterschied zwischen den Geräten vorlag. Allerdings zeigte sich hier auch eine größere Streuung der Messwerte, was sich in einer höheren Standardabweichung insbesondere in den höheren TKC-Stadien zeigte.

Messzeitpunkt	TKC	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2) Mittelwert $\pm$ SD in μm	n
PreOP	1	$8,0 \pm 6,1$	12
	2	$5,4 \pm 13,8$	49
	3	$13,5 \pm 12,6$	65
	4	$24,0 \pm 25,2$	21
6W	1	$-0,3 \pm 3,0$	7
	2	$-0,4 \pm 8,8$	30
	3	$2,1 \pm 14,7$	58
	4	$7,7 \pm 23,1$	32
6M	1	$1,3 \pm 7,0$	7
	2	$1,3 \pm 11,8$	38
	3	$5,1 \pm 16,0$	56
	4	$17,8 \pm 22,8$	25
1Y	1	$4,8 \pm 12,2$	8
	2	$1,8 \pm 10,0$	32
	3	$8,2 \pm 15,8$	38
	4	$14,3 \pm 21,9$	19
Latest	1	$1,6 \pm 6,9$	7
	2	$0,2 \pm 10,0$	36
	3	$6,7 \pm 12,7$	55
	4	$23,6 \pm 14,9$	16

Tab 4: Differenz der Messungen der dünnsten Hornhautdicke (TCT) (Mittelwert $\pm$ SD) mittels Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT in μm , unterteilt in die Stadien 1 bis 4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), ermittelt durch die Pentacam HR Software, präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der aktuellsten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.

5.2 Intraoperativer Ultraschall-Pachymetrieverlauf

Die zentrale Hornhautdicke wurde intraoperativ mit Hilfe eines Ultraschallpachymeters (Pachymeter SP-3000, Tomey, Nagoya, Japan) zu vier Zeitpunkten gemessen: nach Tropfanästhesie, aber vor Abrasio (1), nach Epithelabrasio (2), nach 20-minütiger Riboflavin 0,1 % Tropfphase (3) und nach der UV-A-Bestrahlung und ausgespültem Auge (4).

Dabei konnten signifikante Dickenunterschiede im Verlauf des A-CXL festgestellt werden. Der CCT-Verlauf ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

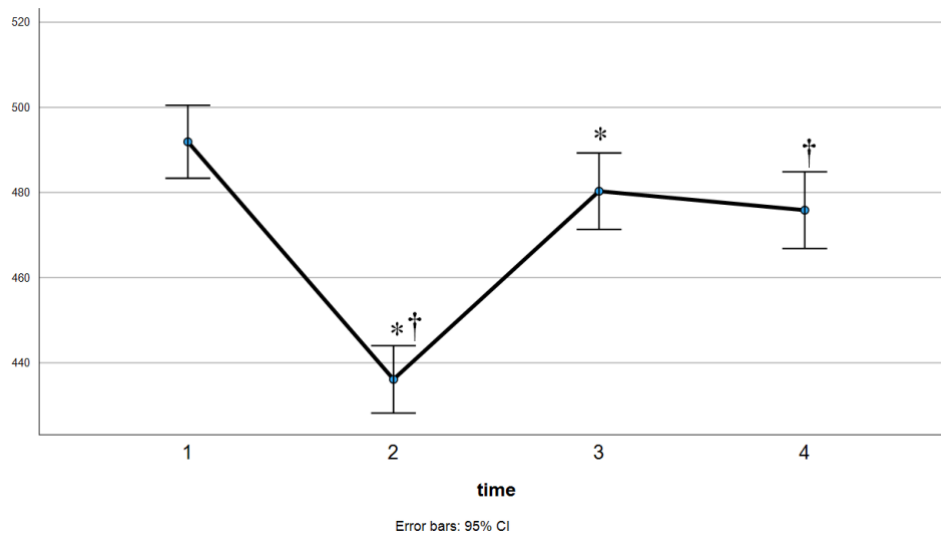


Abb 12: Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall der zentralen Hornhautdicke (CCT), angegeben in µm, intraoperativ vor Epithelabtragung (1), nach Epithelabrasio (2), nach Riboflavin-Applikation (3) und nach UV-A Bestrahlung (4) mittels Ultraschall (Pachymeter SP-3000) gemessen. * steht für eine signifikante ($p \leq 0,05$, ANOVA) CCT-Veränderung im Vergleich zur vorangegangenen Messung, † steht für eine signifikante CCT-Änderung im Vergleich zu (1).

Zunächst kam es zu einer signifikanten Abnahme ($p < 0,001$, ANOVA) der Hornhautdicke nach epithelialer Abrasio von 492 µm auf 436 µm. Nachdem Riboflavin Augentropfen appliziert wurden, erhöhte sich der zentrale Pachymetriewert signifikant ($p < 0,001$) auf 480 µm, erreichte somit allerdings noch nicht den ursprünglichen prä-A-CXL Wert. Die nachfolgende UV-A-Bestrahlung führte zu keiner erneuten signifikanten Änderung der zentralen Pachymetrie. Sofort nach A-CXL war die Hornhaut durchschnittlichen 476 µm dick und somit signifikant ($p < 0,001$) dünner als vor der Intervention. Sie lag im Schnitt 16 µm unter der präoperativ gemessenen Ausgangsdicke von 492 µm (1).

5.3 Vergleich unterschiedlicher Pachymetrie-Methoden

Präoperativ wurde die CCT mittels Pentacam HR und Casia 2 VAA-OCT an 147 Augen und mittels Ultraschall-Pachymeter an 79 Augen gemessen. Dabei ergab sich bei der Ultraschallmessung mittels Pachymeter SP-3000 mit $488,4 \pm 45,6 \mu\text{m}$ der höchste gemessene Wert für die präoperative CCT. Die durch die Pentacam HR gemessene CCT betrug im Mittel $483,8 \pm 37,0 \mu\text{m}$ und die VAA-OCT Messung ergab mit $472,0 \pm 39,2 \mu\text{m}$ den niedrigsten Wert für die CCT.

Die höchste Pearson-Korrelation wurde mit 0,912 ($p < 0,001$) für die CCT Messungen mittels Pentacam HR und Casia 2 VAA-OCT beobachtet. Die geringste Korrelation bestand mit 0,71 ($p < 0,001$) zwischen den US und Pentacam HR CCT-Messwerten, während die CCT Werte zwischen US und Casia 2 VAA-OCT eine Korrelation von 0,766 ($p < 0,001$) aufwiesen. Somit bestanden sehr ähnliche Korrelationen zwischen den US Messungen und den Scheimpflug Messungen (Pentacam HR) einerseits, sowie den US Messungen und VAA-OCT Messungen (Casia 2) andererseits. Diese waren jedoch deutlich niedriger, als die Korrelation zwischen den CCT Werten der beiden kontaktlosen Messverfahren Pentacam HR und VAA-OCT.

Alle Korrelationen sind in Tabelle 5 zusammengefasst und in den Abbildungen 13, 14 und 15 graphisch dargestellt.

CCT		Pentacam HR	Pachymeter SP-3000	Casia 2 VAA-OCT
Pentacam HR	Pearson Korrelation	1	0,710*	0,912*
	p		< 0,001	< 0,001
	n	147	79	147
Pachymeter SP-3000	Pearson Korrelation	0,710*	1	0,766*
	p	< 0,001		< 0,001
	n	79	79	79
Casia 2 VAA-OCT	Pearson Korrelation	0,912*	0,766*	1
	p	< 0,001	< 0,001	
	n	147	79	147

Tab 5: Pearson-Korrelation zwischen der präoperativ gemessenen zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Pentacam HR und Pachymeter SP-3000, Pentacam HR und Casia 2 OCT, sowie Pachymeter SP-3000 und Casia 2 OCT mit Angabe der Anzahl an betrachteten Augen, * entspricht zweiseitiger Signifikanz auf einem 0,05 Niveau.

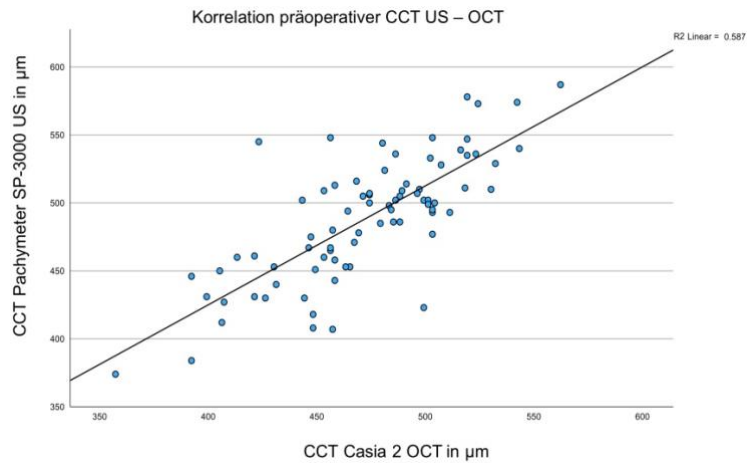


Abb 13: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Ultraschallpachymeter (y-Achse) und Casia 2 (x-Achse) darstellt.

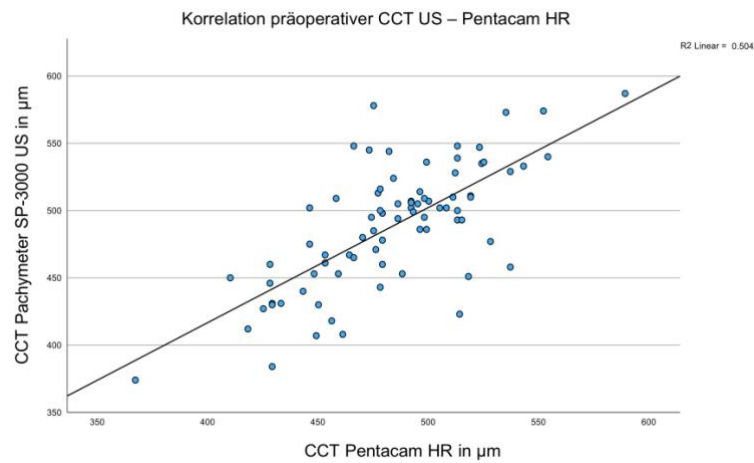


Abb 14: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Ultraschallpachymeter (y-Achse) und Pentacam HR (x-Achse) darstellt.

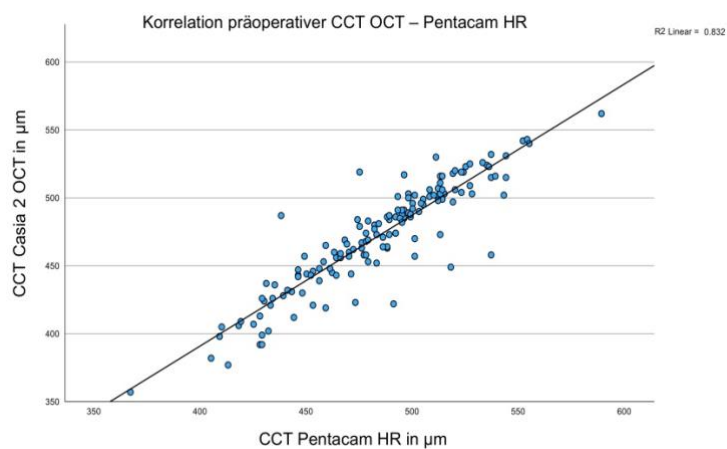


Abb 15: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Casia 2 (y-Achse) und Pentacam HR (x-Achse) darstellt.

5.4 Demarkationslinie

Die Demarkationslinie wurde in unserer Studie bei 138 Augen ausgemessen und lag sechs Wochen nach A-CXL durchschnittlich in $210,7 \pm 47,8 \mu\text{m}$ Tiefe. Bei einer mittleren CCT von insgesamt $466,1 \pm 40,7 \mu\text{m}$ entspricht dies 45,2 % der Hornhautdicke.

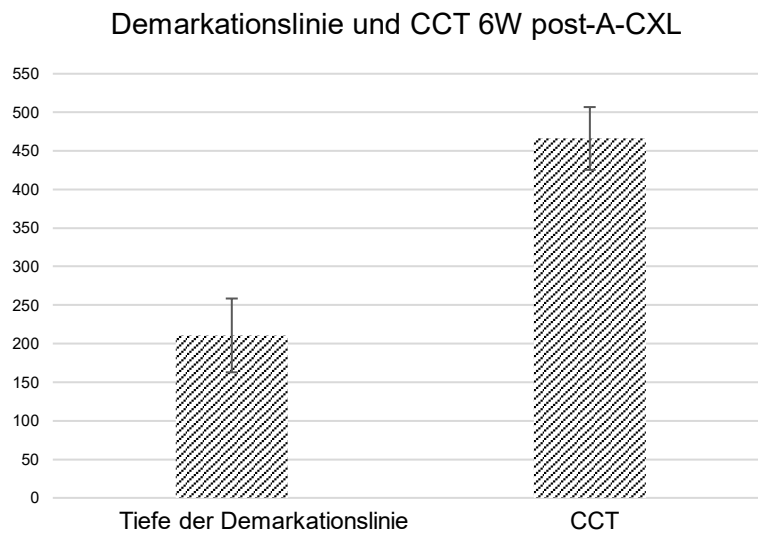


Abb 16: Mittlere Tiefe der Demarkationslinie in μm sowie gesamte zentrale Hornhautdicke (CCT) in μm , mit Standardabweichung, bei 138 Augen, sechs Wochen nach A-CXL in der Casia 2 VAA-OCT Messung.

5.5 Kornealer Densitometrieverlauf

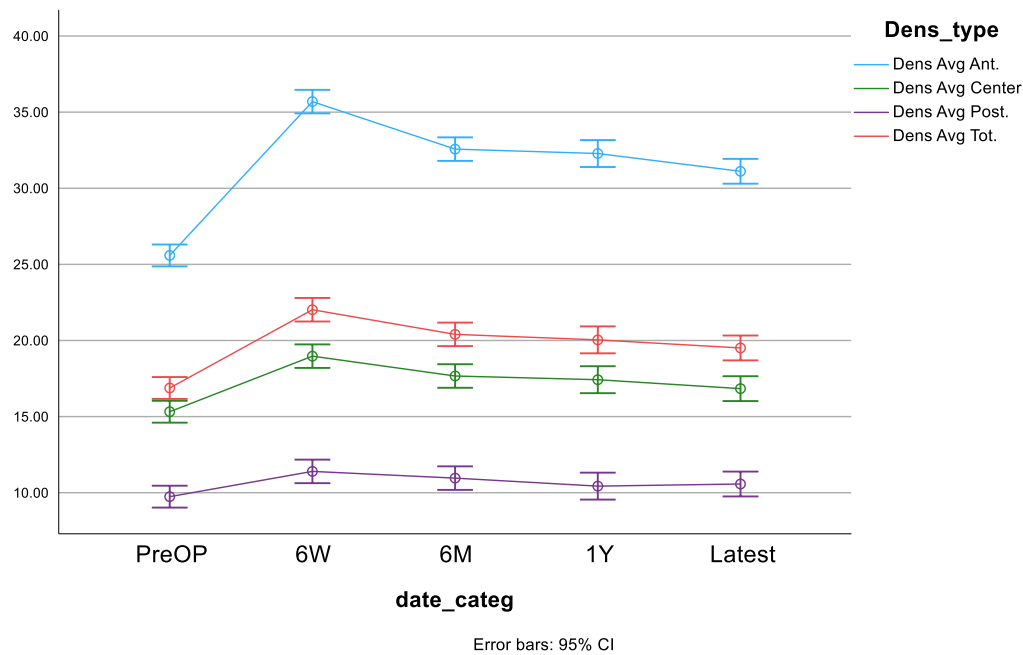


Abb 17: Die mittlere korneale Densitometrie der zentralen 0,0 – 2,0 mm in Graustufeneinheiten (GSU) ist im zeitlichen Verlauf (PreOP, 6W, 6M, 1Y, Latest) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI), getrennt für die vordere 120 µm Schicht der Hornhaut (blau), die zentrale Schicht (grün), die hintere 60 µm Schicht (violett) und für die gesamte Hornhaut (rot) dargestellt.

Die mittels Pentacam HR gemessene CD, angegeben in Graustufeneinheiten (GSU), nahm nach A-CXL im zentralen Radius von 0,0 bis 2,0 mm signifikant zu, bis sie nach sechs Wochen ein Maximum erreichte und anschließend wieder abnahm. Sie erreichte jedoch in keiner der durch die Pentacam HR definierten Hornhautschichten das präoperative Ausgangsniveau. Die größten Veränderungen der CD wurden in den vorderen 120 µm der Hornhaut beobachtet. Ausgehend von einer mittleren Densitometrie von $25,6 \pm 3,2$ GSU vor A-CXL in der vorderen 120 µm Schicht, stiegen die Densitometriewerte signifikant um 10,1 GSU ($p < 0,001$, ANOVA) auf ein Maximum von $35,7 \pm 8,3$ GSU sechs Wochen nach A-CXL. Die CD-Werte sanken um 3,1 GSU ($p = 0,006$) auf $32,6 \pm 8,6$ GSU sechs Monate nach A-CXL. Danach gab es keine signifikanten Veränderungen der CD-Werte mehr, so dass der mittlere CD-Wert bei der letzten Nachuntersuchung $31,1 \pm 7,2$ GSU betrug und damit 5,5 GSU ($p < 0,001$) über der CD vor A-CXL lag.

Die CD-Werte der zentralen Schicht zeigten ein ähnliches Muster. Von einem mittleren CD-Wert von $15,3 \pm 1,4$ GSU vor A-CXL stiegen die Densitometriewerte signifikant um 3,7 GSU ($p < 0,001$) auf ein Maximum von $19,0 \pm 3,5$ GSU sechs Wochen nach A-CXL. Die CD-Werte sanken um 1,3 GSU ($p = 0,006$) auf $17,7 \pm 3,9$ GSU sechs Monate nach A-CXL. Danach gab es keine signifikanten Veränderungen der CD-Werte mehr, so dass der mittlere CD-Wert bei der letzten Nachuntersuchung $16,8 \pm 2,7$ GSU betrug und damit 1,5 GSU ($p < 0,001$) oberhalb des Ausgangswertes vor A-CXL lag.

Für die hintere 60 µm Schicht der Hornhaut lagen die CD-Werte bei $9,7 \pm 1,6$ GSU vor A-CXL und stiegen um 1,7 GSU ($p < 0,001$) auf $11,4 \pm 2,6$ GSU sechs Wochen nach A-CXL. Sie sanken um 1,0 GSU ($p = 0,007$) auf $10,4 \pm 1,7$ GSU ein Jahr nach A-CXL und blieben bis zur letzten Nachuntersuchung praktisch unverändert, wo die CD bei $10,6 \pm 1,4$ GSU und damit 0,9 GSU höher lag als vor A-CXL ($p = 0,016$).

Ein signifikanter Anstieg mit einem Maximum der zentralen CD wurde für alle Schichten sechs Wochen nach A-CXL beobachtet. Danach wurde eine signifikante Abnahme in allen Schichten mit Ausnahme der posterioren 60 µm bis sechs Monate nach A-CXL beobachtet, gefolgt von keiner signifikanten Veränderung des CD in irgendeiner Schicht, was zu signifikant leicht erhöhten CD-Werten beim letzten Follow-up im Vergleich zur präoperativen CD führte.

Mess-zeitpunkt	CCT Pentacam HR in µm		Dens Avg Ant. 120 µm, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg Center, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg Post. 60 µm, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg, Tot., Annulus 0,0-2,0 mm
PreOP	$483,8 \pm 3,0$	Pearson Korrelation p n	-0,045 0,588 147	-0,156 0,060 147	0,095 0,251 147	-0,040 0,627 147
6W	$471,2 \pm 37,0$	Pearson Korrelation p n	0,133 0,137 127	-0,048 0,595 127	0,005 0,956 127	0,078 0,381 127
6M	$472,4 \pm 40,8$	Pearson Korrelation p n	-0,235* 0,008 126	-0,357* <0,001 126	-0,263* 0,003 126	-0,295* <0,001 126
1Y	$473,7 \pm 33,4$	Pearson Korrelation p n	-0,069 0,499 97	-0,136 0,183 97	0,226* 0,026 97	-0,052 0,613 97

Latest	474,8 ± 37,6	Pearson Korrelation	-0,150	-0,233*	0,114	-0,151
		p	0,110	0,013	0,225	0,109
		n	114	114	114	114

Tab 6: Pearson-Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Pentacam HR und der zentralen 0,0 - 2,0 mm kornealen Densitometrie (CD), unterteilt in anteriore 120 µm, zentrale Schicht, posteriore 60 µm und Gesamthornhautdicke, * entspricht Signifikanz auf einem 0,05 Niveau.

Es gab zu keinem Zeitpunkt eine hohe Korrelation zwischen CCT und zentraler CD, was darauf hindeutet, dass die Lichtdurchlässigkeit des kornealen Stromas nicht direkt mit der gesamten Hornhautdicke zusammenhängt (Tab 6).

Im Gegensatz dazu zeigte sich insbesondere sechs Wochen postoperativ eine signifikante Korrelation von 0,458 ($p < 0,001$) zwischen dem Messunterschied der Pentacam HR und der Casia 2 OCT und der mittels Pentacam HR gemessenen zentralen Densitometrie in den anterioren 120 µm der Hornhaut. Eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Messunterschied der beiden Geräte und der Densitometrie zeigte sich sechs Wochen nach A-CXL ebenfalls in der mittleren Schicht und über die gesamte Hornhautdicke gemittelt. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch nach einem Jahr und in der letzten Nachuntersuchung in den anterioren 120 µm, der darauffolgenden mittleren Schicht und über die gesamte Hornhautdicke gemittelt. Lediglich in den posterioren 60 µm zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den Messunterschieden und der Densitometrie. Am ausgeprägtesten zeigte sich somit im frühen postoperativen Verlauf eine positive Korrelation zwischen einer postoperativen Densitometrieerhöhung insbesondere im anterioren Hornhautstroma und erhöhten Messunterschieden zwischen der Pentacam HR und der Casia 2 OCT (Tab 7).

Mess-zeitpunkt			Dens Avg Ant. 120 µm, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg Center, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg Post. 60 µm, Annulus 0,0-2,0 mm	Dens Avg, Tot., Annulus 0,0-2,0 mm
PreOP	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)	Pearson Korrelation p n	0,036 0,646 147	0,020 0,803 147	-0,114 0,151 147	-0,007 0,934 147
6W	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)	Pearson Korrelation p n	0,458* <0,001 127	0,236* 0,006 127	0,028 0,751 127	0,387* <0,001 127
6M	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)	Pearson Korrelation p n	0,099 0,254 126	0,001 0,991 126	-0,123 0,155 126	0,036 0,677 126
1Y	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)	Pearson Korrelation p n	0,360* <0,001 97	0,315* 0,001 97	-0,101 0,308 97	0,320* <0,001 97
Latest	Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)	Pearson Korrelation p n	0,237* 0,006 114	0,240* 0,006 114	0,030 0,731 114	0,227* 0,009 114

Tab 7: Pearson-Korrelation zwischen der Messdifferenz der Pentacam HR – Casia 2 OCT der zentralen Hornhautdicke (Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)) und der zentralen 0,0 - 2,0 mm kornealen Densitometrie (CD), unterteilt in anteriore 120 µm, zentrale Schicht, posteriore 60 µm und Gesamthornhautdicke, * entspricht Signifikanz auf einem 0,05 Niveau.

6. Diskussion

Durch den Einsatz zunehmend fortschrittlicher und genauerer technischer Messmethoden wurde in den vergangenen Jahren eine frühere und häufigere Diagnose des KK möglich. Parallel zu den diagnostischen Möglichkeiten haben sich auch die therapeutischen Möglichkeiten entsprechend weiterentwickelt, sodass gegenwärtig verschiedene chirurgische, sowie konservative Therapien zur Verlangsamung beziehungsweise zur Verhinderung eines Krankheitsprogresses zur Verfügung stehen. Insbesondere die Weiterentwicklung des CXL hat dazu geführt, dass die Zahl der wegen KK durchgeführten Keratoplastiken deutlich zurückgegangen ist [32]. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass das CXL mit einem Anteil von fast 75 % die am häufigsten durchgeführte chirurgische Therapie des KK darstellt [13].

Eine einheitliche, globale Definition der Ektasieprogression ist nicht vorhanden. Neben anderen tomographischen Parametern, wie der Oberflächenkrümmung, kann jedoch eine abnehmende Hornhautdicke als Indikator für ein Fortschreiten des KK herangezogen werden [17]. Einige Studien schlagen sogar vor, die Abnahme der Hornhautdicke in Kombination mit Veränderungen im posterioren Krümmungsradius der Hornhaut als sensitivste Parameter für eine Progression des KK heranzuziehen. Veränderungen dieser Parameter traten in den Studien noch vor einem möglichen $K_{\max}$ Anstieg auf, sodass eine alleinige Betrachtung dieses Parameters nicht als ausreichend betrachtet werden kann, um eine KK-Progression zuverlässig und frühzeitig zu detektieren. Stattdessen kann die Kombination mehrerer Parameter, wie sie beispielsweise für die ABCD Stadieneinteilung verwendet werden, zur Progressionsbeurteilung herangezogen werden. Insbesondere der Vergleich serieller tomographischer Untersuchungen stellt eine essentielle Grundlage für verlässliche Verlaufsbeurteilungen dar [17, 90]. Daher sind zuverlässige und präzise Messungen von entscheidender Bedeutung, um Veränderungen der Hornhautdicke frühzeitig adäquat beurteilen und eine verlässliche Aussage über den Erfolg oder ein mögliches Fortschreiten des KK treffen zu können. Nur so können gegebenenfalls frühzeitig weiterführende therapeutische Interventionen eingeleitet werden [13].

6.1 Longitudinaler Pachymetrieverlauf

Die Hauptfragestellung dieser Studie war, ob die in der Scheimpflug-Bildgebung beobachtete Hornhautverdünnung nach A-CXL auch in den VAA-OCT-Dickenmessungen nachweisbar ist, oder ob die insbesondere im frühen postoperativen Verlauf beobachtete Abnahme der TCT- und CCT Werte vielmehr auf Messartefakte durch die Scheimpflug-Technik zurückzuführen ist, die ihrerseits als Folge postoperativer Haze-Bildung auftreten könnten.

Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass Hornhautdickenmessungen, die mittels Scheimpflug-basierter Bildgebung durchgeführt wurden, anfälliger für Messungenauigkeiten waren als Messungen, die mit anderen Verfahren wie beispielsweise der VAA-OCT durchgeführt wurden [21, 58, 86]. Diese Ergebnisse führten zu der Schlussfolgerung, dass Hornhautdickenmessungen, die mittels unterschiedlicher Messtechniken durchgeführt wurden, nicht austauschbar verwendet werden sollten.

Die vorliegende Studie fand eine signifikante Hornhautverdünnung von 10,1 μm ($p = 0,039$) und 10,8 μm ($p = 0,038$) bis zu einem Jahr nach A-CXL für die CCT- und TCT Messungen der Pentacam HR. Dies deckt sich mit den Beschreibungen aus früheren Arbeiten. Xanthopoulou et al. [96] beobachteten um 7 μm ($p = 0,003$) niedrigere CCT Werte in den Pentacam HR Messungen ein Jahr nach A-CXL. Die TCT-Messwerte waren hingegen nur bis zu sechs Monate nach A-CXL signifikant erniedrigt (-8 μm , $p = 0,033$), während die Abnahme um 8 μm nach einem Jahr keine statistische Signifikanz mehr aufwies ($p = 0,655$) [46]. Bei Greenstein et al. lag der mittels Pentacam HR gemessene TCT Wert ein Jahr nach S-CXL 6,6 μm ($p = 0,01$) unterhalb des präoperativen Ausgangswertes [30, 97]. Die beobachtete Abnahme der Pachymetriewerte, die als eine Art „Pseudoprogession“ betrachtet werden könnte, war allerdings weder für die CCT-, noch für die TCT Messungen mittels VAA-OCT Gerät Casia 2 statistisch signifikant reproduzierbar. In unserer Studie lagen die CCT- und TCT Messwerte nach einem Jahr 5,3 μm ($p = 0,39$) und 7,9 μm ($p = 0,14$) unterhalb des präoperativen Ausgangswertes und zeigten somit keine signifikante Veränderung. Ähnliche Ergebnisse nach S-CXL wurden von Antonios et al. [6] berichtet, was darauf hindeutet, dass die Scheimpflug-basierte Messung die Hornhautverdünnung nach CXL überschätzt. Auch Mendes Baiao et al. [56] berichteten von signifikant niedrigeren CCT Werten (-13,65 μm , $p = 0,009$) in den Pentacam HR Messungen bis zu drei Monate nach individualisiertem CXL, welche in den VAA-OCT Messungen mittels spektraldomänenbasiertem OCT (SD-OCT) nicht reproduzierbar waren (-5,57 μm , $p = 0,132$). Diese, von der Pentacam HR suggerierte Abnahme der Hornhautdicke, könnte fälschlicherweise als eine Progression des KK interpretiert werden, da eine Pachymetrieabnahme durchaus als Marker für ein Fortschreiten des KK herangezogen werden kann [17]. Durch VAA-OCT Messungen könnten solche Fehlinterpretationen vermieden werden.

Mit Ausnahme der CCT sechs Wochen nach A-CXL stellten wir zu jeder Zeit signifikant höhere Messwerte, sowohl für die TCT als auch für die CCT, mit der Pentacam HR im Vergleich zur Casia 2 VAA-OCT fest [46]. Dass die CCT sechs Wochen nach A-CXL in der Pentacam HR Messung nicht signifikant höher war als im VAA-OCT, liegt möglicherweise in den relativen Veränderungen begründet. Während die CCT in den Casia 2 Messungen sechs Wochen postoperativ lediglich um 0,7 % abnahm, fiel sie in den Pentacam HR Messungen um 2,6 %. Verglichen mit den präoperativen Werten war die relative Pachymetrieabnahme in den Pentacam HR Messungen sowohl für die CCT als auch für die TCT zu jeder Zeit größer als in den VAA-OCT Messungen mit der Casia 2. Dies deckt sich mit der Beobachtung der signifikant niedrigeren Werte für die CCT und TCT nach A-CXL in den Pentacam HR Messungen, die sich so nicht in den Casia 2 Messungen reproduzieren ließen. Auch die höheren relativen Veränderungen in den Pentacam HR Messungen sprechen dafür, dass die Scheimpflug-Bildgebung die postoperative Pachymetrieabnahme im Vergleich zur OCT-Bildgebung überschätzt.

Die generell konstant höheren Pachymetriemessungen der Pentacam HR im Vergleich zur VAA-OCT wurden bereits in früheren Studien beobachtet [39, 86]. Herber et al. [36] verglichen in ihrer Studie bereits verschiedene Messtechniken zur Pachymetriebestimmung und beobachteten ebenfalls niedrigere Messwerte in den SS-OCT Messungen, was sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit deckt. Möglicherweise sind die Messunterschiede auf die verschiedenen Messtechniken der Geräte zurückzuführen. Während die Pentacam HR blaues Licht mit einer Wellenlänge von 475 nm verwendet, nutzt die Casia 2 OCT Wellenlängen um ein Spektrumszentrum von 1310 nm, welche im Infrarotbereich liegen. Diese längeren Wellen bieten eine höhere Auflösung bei geringerer Eindringtiefe und sind weniger anfällig für Streuung und Brechung an den Grenzflächen im Auge, wobei insbesondere der Tränenfilm und die Rückseite der Hornhaut im Fall der Hornhautdickenbestimmung relevant sind. So ist möglicherweise die genaue Lokalisation der Vorder- und Rückfläche der Hornhaut mittels Pentacam HR anfälliger und wird vermehrt durch Einflüsse wie die Beschaffenheit des Tränenfilms beeinflusst. Die Unschärfe in der Bestimmung der Hornhautgrenzen könnte zu den etwas höheren Messwerten der Pentacam HR für TCT und CCT im Vergleich zur Casia 2 OCT beitragen. Diese Ungenauigkeiten könnten insbesondere postoperativ verstärkt auftreten, was sich auch in den höheren relativen Pachymetrieänderungen in den Pentacam HR Messungen widerspiegeln könnte. Herber et al. [36] kamen zu dem Schluss, dass SS-OCT und Scheimpflug-basierte Messungen der Hornhautdicke nicht austauschbar verwendet werden können und befanden die Messungen des VAA-OCT als zuverlässiger, weshalb diese bevorzugt verwendet werden sollten. Allerdings fanden sie in ihrer Studie keine allgemein gültigen Umrechnungsfaktoren und betonten, dass die Messabweichungen der Geräte auf verschiedenen Faktoren wie z.B.

dem Patientenalter beruhen könnten. Ein weiterer Einflussfaktor könnte der Brechungsindex der Hornhaut sein, der sich nach CXL verändern kann. Die strukturellen Umbauprozesse, die im Rahmen der Versteifung der Hornhaut stattfinden, verändern auch die Lichtbrechung innerhalb der Hornhaut. Die unterschiedlichen Lichtquellen, die in der Pentacam HR bzw. der Casia 2 OCT verwendet werden, reagieren unterschiedlich sensibel auf diesen veränderten Brechungsindex, was Messunterschiede der beiden Techniken verstärken kann [73].

Allerdings zeigten sich auch Messunterschiede zwischen Messungen mit verschiedenen OCT Techniken. Mendes Baiao et al. [56] beobachteten beispielsweise insgesamt höhere Pachymetriewerte in den VAA-OCT Messungen, verglichen mit den Werten aus der Scheimpflug-Bildgebung, was im Gegensatz zu unseren Beobachtungen steht [46]. Diese Unterschiede in den Studienergebnissen lassen sich vermutlich einerseits auf die unterschiedlichen CXL-Protokolle zurückführen, die verwendet wurden. Andererseits stellen die unterschiedlichen OCT-Geräte, die verwendet wurden, einen möglichen Erklärungsansatz für die Differenz der Ergebnisse dar. So verwendeten Mendes Baiao et al. [56] in ihrer Studie eine SD-OCT, während wir eine SS-OCT nutzten. Wang et al. [91] konnten in einer früheren Studie nachweisen, dass SD-OCT Messungen höhere Pachymetriewerte liefern als SS-OCT Messungen, was sich mit den beobachteten Unterschieden zwischen der Studie von Mendes Baiao et al. [56] und unserer Studie deckt. Die stadienabhängige Betrachtung zeigte insbesondere für die CCT Messungen eine Tendenz für höhere Messunterschiede zwischen Pentacam HR und Casia 2 bei fortgeschrittenen TKC-Stadien. Unsere Ergebnisse unterstützen damit die Beobachtung aus früheren Studien, die eine abnehmende Reliabilität der Scheimpflug-Bildgebung mit zunehmendem TKC-Stadium feststellten [21]. In den TCT Messungen fiel dieser Effekt der höheren Messunterschiede zwischen Pentacam HR und Casia 2 bei fortgeschrittenem TKC-Stadium geringer aus als im Hornhautzentrum.

Zusammenfassend konnte unsere Studie zeigen, dass die niedrigeren Pachymetriewerte der Pentacam HR nach A-CXL nicht in VAA-OCT Messungen (Casia 2) reproduzierbar waren und daher vermutlich auf Messartefakte infolge postoperativer Umbauprozesse der Hornhaut zurückzuführen sind [46]. Um eine verlässliche Aussage über die zeitliche Entwicklung der Hornhautdicke treffen zu können, sollten die Messungen alle mit dem gleichen Gerät durchgeführt worden sein. Hierbei sollten Messwerte eines VAA-OCT Gerätes bevorzugt werden, da diese weniger anfällig für Messartefakte zu sein scheinen und somit verlässlichere Pachymetriewerte liefern, dies insbesondere nach A-CXL.

Dennoch spielt die Pentacam HR im klinischen Alltag eine wichtige Rolle und die KK-Progression sollte nie alleine anhand von TCT- oder CCT Werten beurteilt werden.

6.2 Intraoperativer Pachymetrieverlauf

Die Messung des intraoperativen Pachymetrieverlaufs dient im klinischen Alltag insbesondere dazu, sicherzustellen, dass die Hornhautdicke 400 μm nicht unterschreitet [4]. Dies dient dazu, die Toxizität des CXL für tieferliegende Hornhautstrukturen, insbesondere das Endothel, möglichst gering zu halten. Dadurch soll ein Endothelzellverlust minimiert werden, wie er in früheren Studien insbesondere bei dünnen Hornhäuten beschrieben wurde [45]. In unserer Studie zeigte sich direkt postoperativ eine signifikante Reduktion der zentralen Hornhautdicke um 16 μm im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert, wobei diese Reduktion geringer ist, als die CCT-Abnahme nach Abtragung des Epithels [46]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Hornhäute nach der Abtragung des Epithels durch Tropfen des isoosmolaren RF signifikant anschwellen. Eine Zunahme der Hornhautdicke während der Aufsättigung mit RF zeigte sich bereits in vorangegangenen Studien. Hierbei ist jedoch die Differenzierung zwischen RF-DX und RF-HPMC von zentraler Bedeutung. Insbesondere in älteren Studien, die RF-DX verwendeten, kam es in der RF Aufsättigungsphase regelhaft zu einer Abnahme der CCT, was bei den ohnehin tendenziell dünneren Hornhäuten bei KK Patienten ein Problem darstellte [71, 75]. Die Verwendung von RF-HPMC als eine Art Weiterentwicklung des CXL-Protokolls führte dazu, dass die Hornhautdicke während der Sättigungsphase nicht nur stabil blieb, sondern regelhaft zunahm und somit vermehrt dünne Hornhäute für ein CXL in Frage kamen [99]. Vorteile der HPMC-basierten Riboflavinlösungen sind außerdem, dass die Aufriss-Zeit des präkornealen AT-Films bei isoosmolarem RF-HPMC bei 32 Minuten liegt. Es baut sich also ein zeitlich stabiler und auch vergleichsweise dicker Film (300 μm) auf, der eine Verdunstung und damit verbundene Dehydratation verhindert. Beim hypoosmolaren RF-HPMC hingegen erfolgt zwar durch osmotische Effekte ein noch stärkerer Flüssigkeitseinstrom ins korneale Stroma, allerdings liegt die Aufriss-Zeit bei 90 Sekunden, was dazu führt, dass der schützende präkorneale Film deutlich instabiler und auch dünner (40 μm) ausfällt. Wegen des kürzeren Schwellungseffektes kamen einige Studien zu dem Schluss, dass ein höheres Risiko für Endothelschäden bei der folgenden UV-A-Bestrahlung besteht. RF-DX bildet zwar einen etwas dickeren (70 μm) und stabileren Schutzfilm mit einer Aufriss-Zeit von 22 Minuten, allerdings bewirken hier onkotische Effekte regelhaft eine Ausdünnung der Hornhaut während der RF-Aufsättigungsphase, was für das CXL beim KK kontraproduktiv ist [93]. Außerdem lassen sich zwar vergleichbare RF-Konzentrationen im kornealen Stroma nachweisen, allerdings benötigt die RF-DX Lösung 30 Minuten um ähnliche Konzentrationen zu erreichen wie die RF-HPMC Lösung in nur 10 Minuten [18], weshalb für beschleunigte CXL Protokolle standardmäßig HPMC-basierte Lösungen Anwendung finden. Ehmke et al. [18] fanden in ihrer Studie ebenfalls eine erhöhte UV-A-Transmission in der DX Gruppe, was bestätigt, dass die RF-HPMC Lösung tiefer in das Hornhautstroma eindringt als

die RF-DX Lösung. In der klinischen Anwendung könnte dies einen Hinweis auf ein potentiell höheres Risiko für Endothelschädigung in der RF-DX Gruppe hinweisen. Da die Studie jedoch in vitro stattfand, konnte ein solcher Zusammenhang und insbesondere langfristige Unterschiede nicht nachgewiesen werden.

Oltulu et al. [64] stellten eine Zunahme der TCT von $414,7 \pm 2,6 \mu\text{m}$ nach Epithelabtragung auf $460,4 \pm 7,6 \mu\text{m}$ nach 30-minütiger RF-Sättigungsphase fest, die sich während der folgenden 30-minütigen UV-A-Bestrahlung bis auf $474,1 \pm 9,4 \mu\text{m}$ fortsetzte. In unserer Studie zeigte sich eine CCT Zunahme von $436 \mu\text{m}$ auf $480 \mu\text{m}$ während der RF-HPMC Sättigungsphase, was einer Zunahme von 10,1 % entspricht und sich damit mit den Ergebnissen aus anderen Studien deckt, die eine Zunahme zwischen 5 und 26 % zeigen konnten [62]. Im Gegensatz zu Oltulu et al. [64] fanden wir keine signifikante Veränderung der Hornhautdicke während der UV-A-Bestrahlung und eine leicht reduzierte CCT von $476 \mu\text{m}$ im Vergleich zur CCT vor der Abtragung des Epithels ($492 \mu\text{m}$), was möglicherweise an dem verkürzten Bestrahlungsintervall und damit auch kürzeren weiteren Applikation von RF-AT liegen könnte [46].

Rechichi et al. [72] beobachteten nach Epithelabtragung eine leichte CCT-Abnahme nach einer 10-minütigen Aufsättigungsphase mit RF-HPMC von $388,5 \pm 36,8 \mu\text{m}$ auf $385,2 \pm 37,8 \mu\text{m}$. Nach einer gepulsten UV-A-Bestrahlung über 8 Minuten lag die CCT mit $379,4 \pm 37,2 \mu\text{m}$ sogar leicht unterhalb des Ausgangswertes. Allerdings waren die Ergebnisse dieser Studie nicht signifikant.

Unsere Studie zeigt die Vorteile einer ausreichend langen Sättigungs- und Bestrahlungsdauer während des CXL auf und konnte die Sicherheit und Effektivität HPMC-basierter RF-Lösungen in Bezug auf die Stabilisierung und sogar Zunahme der intraoperativen Hornhautdicke während A-CXL untermauern.

6.3 Korrelation der Messverfahren

In unserer Studie lagen die präoperativen CCT Werte, die mit dem US-Pachymeter gemessen wurden, höher als die mittels Pentacam HR und Casia 2 VAA-OCT ermittelten Werte. Die höchste Korrelation bestand zwischen den beiden indirekten, kontaktfreien Messmethoden Scheimpflug-Kamera und VAA-OCT ($r = 0,912$). Ghassemi et al. [25] fanden ähnlich hohe Korrelationen zwischen den Messungen dieser beiden Geräte ($r = 0,965$). Unterschiede in den absoluten CCT Werten wurden von Prospero et al. [68] beschrieben, die höhere CCT Werte bei ultraschallbasierten Messverfahren im Gegensatz zu Scheimpflug- bzw. OCT Messungen ($+6,5 \pm 1,8 \mu\text{m}$ bzw. $+7,5 \pm 1,4 \mu\text{m}$) feststellen konnten. Im Gegensatz dazu beobachteten Fares et al. [20] in gesunden Augen höhere CCT Werte in der Pentacam Messung ($550,21 \pm 33,83 \mu\text{m}$) im Vergleich zur US-basierten CCT ($548,10 \pm 34,21 \mu\text{m}$). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant und die Korrelation beider Messverfahren war in dieser Studie sehr hoch ($r = 0,975$). In einer anderen Studie wurden die CCT Messungen zwischen VAA-OCT und US verglichen und es zeigten sich signifikant höhere Messwerte in der US-Pachymetrie, was die Ergebnisse unserer Studie unterstützt [70]. Frühere Studien konnten eine Korrelation von $r = 0,906$ [42] bzw. $r = 0,940$ [50] zwischen den US Werten und den CCT Werten des VAA-OCT feststellen, wobei auch in diesen beiden Studien die US Werte über denen der VAA-OCT lagen. Allgemein finden sich in der Literatur hohe Korrelationen zwischen CCT Messungen der verschiedenen Messmethoden. Ein Grund für die sehr ähnlichen, aber deutlich geringeren Korrelationskoeffizienten zwischen der US-Pachymetrie und der Pentacam HR bzw. der Casia 2 OCT ($r = 0,710$ bzw. $r = 0,761$) in unserer Studie könnten die unterschiedlichen Messzeitpunkte sein. Während die Werte für die US-Pachymetrie im OP nach Applikation von Lokalanästhetika-AT bestimmt wurden, fanden die CCT Messungen mit beiden anderen Geräten mindestens einen Tag vor A-CXL statt. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die CCT Messung mittels US könnten die zuvor applizierten Lokalanästhetika-AT sein, die eine leichte Schwellung der Hornhaut induzieren könnten. Ebenfalls ist unklar, ob die Geschwindigkeit, die im US als Basis für die Berechnung der Hornhautdicke verwendet wird, wirklich die reale Schallgeschwindigkeit im Hornhautstroma widerspiegelt.

Zusammenfassend führt die aktuelle Datenlage zu dem Schluss, dass alle drei Messmodalitäten insbesondere in gesunden Hornhäuten sehr gut vergleichbare Messwerte liefern, diese allerdings bei KK Patienten mit zunehmender Schwere der Erkrankung immer weiter voneinander abweichen. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass die CCT Werte der einzelnen Geräte nicht untereinander austauschbar sind, insbesondere da die absoluten Werte trotz hoher Korrelationen voneinander abweichen können [44, 95].

6.4 Demarkationslinie

Die Demarkationslinie, die eine Art Übergang zwischen dem vorderen, CXL-behandelten und dem hinteren, unbehandelten Hornhautstroma darstellt und somit auf die Eindring- bzw. Quervernetzungstiefe des CXL hinweist, galt insbesondere anfangs oft als Marker für die Effektivität der durchgeführten Therapie [77].

Erste Auswertungen dieser Eindringtiefe fanden unter Verwendung des S-CXL Protokolls, also einer Bestrahlungsdauer von 30 Minuten mit $3,0 \text{ mW/cm}^2$, eine Demarkationslinie, die im Mittel $300 \text{ }\mu\text{m}$ tief lag [94]. Dem Bunsen-Roscoe Gesetz folgend, erwartete man, dass bei einer höheren Strahlenintensität eine reziprok geringere Bestrahlungsdauer mit letztendlich gleicher Gesamtdosis zum gleichen biologischen Effekt führen würde. Beim A-CXL mit einer Bestrahlungsdauer von 10 Minuten mit einer Intensität von 9 mW/cm^2 lag die Demarkationslinie in mehreren Studien im Schnitt nur $200 - 250 \text{ }\mu\text{m}$ tief, also etwas oberflächlicher als im Standardprotokoll [79]. Ng et al. [59, 60] fanden die Demarkationslinie nach S-CXL bei $295 \pm 62 \text{ }\mu\text{m}$ bzw. $282,9 \pm 66,9 \text{ }\mu\text{m}$, während sie nach A-CXL lediglich $203 \pm 45 \text{ }\mu\text{m}$ bzw. $209,1 \pm 49,6 \text{ }\mu\text{m}$ tief lag. Dies entspricht einer prozentualen Tiefe von $55,4 \%$ bei S-CXL und $40,6 \%$ bei A-CXL [60]. Bei Pircher et al. [66] war der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Protokollen noch größer. Hier lag die Tiefe der Demarkationslinie bei $326,57 \pm 76,64 \text{ }\mu\text{m}$ nach S-CXL und lediglich bei $168,74 \pm 73,15 \text{ }\mu\text{m}$ nach A-CXL. Unsere Ergebnisse bestätigen die bisherigen Beobachtungen, da die Demarkationslinie in unserer Patientenkohorte mit $210,7 \pm 47,8 \text{ }\mu\text{m}$ eine Tiefe von $45,2 \%$ der CCT erreichte.

Hammer et al. [34] untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Lichtintensitäten auf die Demarkationslinie und fanden heraus, dass höhere UV-Leistungen, die beispielsweise auch beim A-CXL ($9 - 18 \text{ mW/cm}^2$) im Vergleich zum S-CXL (3 mW/cm^2) verwendet werden, zu einer geringeren Tiefe der Demarkationslinie führten, insbesondere bei kürzeren Bestrahlungszeitfenstern. Dies deutet darauf hin, dass die Quervernetzungstiefe im beschleunigten Protokoll etwas geringer ist und das Bunsen-Roscoe-Gesetz in vivo nicht uneingeschränkt anwendbar ist. Es muss also neben der Intensität und der Dauer der Bestrahlung noch weitere Einflussfaktoren auf die Eindringtiefe geben. So wird für die photochemischen Reaktionen während des CXL Sauerstoff benötigt, der insbesondere bei einer UV-A-Bestrahlung mit hoher Lichtintensität für nur kurze Zeit schnell verbraucht wird, wodurch die Quervernetzungstiefe geringer ausfällt. Dieser Limitierung der Eindringtiefe durch Sauerstoffmangel kann durch pulsierte Bestrahlung entgegengewirkt werden. So konnten in Studien mit pulsierter Bestrahlung im CXL Protokoll auch bei höheren Lichtintensitäten tiefere Demarkationslinien gemessen werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in den kurzen Bestrahlungspausen wieder Sauerstoff in das Hornhautstroma

dringt, welcher dann für die weiteren CXL-Reaktionen auch in tieferen stromalen Hornhautbereichen zur Verfügung steht.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Tiefe der Demarkationslinie ist die Trägerlösung des Riboflavins. Am weitesten verbreitet sind eine 1,1 % HPMC-Lösung und eine 20 % DX-Lösung. Malhotra et al. [53] haben bei ansonsten gleichen CXL-Bedingungen den Einfluss der Trägerlösung untersucht und konnten die Demarkationslinie bei $308,22 \pm 84,19 \mu\text{m}$ in der HPMC-Gruppe und bei $235,33 \pm 64,87 \mu\text{m}$ in der DX-Gruppe messen. Die Demarkationslinie war bei Verwendung von HPMC-Lösung signifikant tiefer. Dies kann zu Teilen damit erklärt werden, dass die Hornhaut durch die Ausdünnung bei Verwendung DX-haltiger AT insgesamt dünner wird und dadurch selbst bei gleicher relativer Eindringtiefe eine absolut geringere Tiefe der Demarkationslinie in der DX-Gruppe resultiert. Allerdings bietet HPMC als Trägerlösung zusätzlich den Vorteil, dass es die Diffusion des Riboflavins auch in tiefere Hornhautschichten erleichtert und beschleunigt, was auch die verkürzte Applikationszeit von HPMC-haltigen Lösungen im A-CXL-Protokoll erlaubt. Thorsrud et al. [87] sprechen sich sogar für eine verkürzte Applikationsdauer bei Verwendung von HPMC-haltigen Riboflavinlösungen aus, da eine zu tiefe Riboflavinsättigung der Hornhaut möglicherweise zu einem höheren Risiko für Endothelschädigung bei der anschließenden UV-A-Bestrahlung führen kann [87].

Dadurch eignen sich insbesondere HPMC-haltige RF-AT sehr gut für die Verwendung in A-CXL-Protokollen, da durch die erleichterte Diffusion des Riboflavins verglichen mit DX-haltigen AT bereits in kürzerer Zeit eine für ein effektives CXL ausreichend tiefe Sättigung des Hornhautstromas erreicht werden kann, ohne die Hornhaut dabei durch Dehydratation auszudünnen.

Die Aussagekraft der Demarkationslinie ist jedoch nicht abschließend geklärt. Während sie einen wichtigen Anhaltspunkt für die Eindringtiefe und Quervernetzung des CXL liefert, lassen sich durch ihre absolute Tiefe nur bedingt Rückschlüsse auf den klinischen Erfolg der Therapie ziehen. Neuere Studien konnten zeigen, dass die Tiefe der Demarkationslinie alleine kein verlässlicher Prädiktor für klinischen Erfolg darstellt und auch mit A-CXL Protokollen ähnlich gute Langzeitergebnisse in Bezug auf Visus und Hornhautkrümmungsparameter wie K_{max} erzielt werden können, auch wenn die Demarkationslinie in beschleunigten CXL-Protokollen tendenziell oberflächlicher liegt, als bei CXL-Protokollen mit längerer Einwirk- und Bestrahlungszeit [57].

6.5 Densitometrie

Die Densitometrie nahm in unserer Studie in den anterioren 120 μm der Hornhaut sechs Wochen nach A-CXL signifikant um 10,1 GSU zu, was sich mit den Ergebnissen aus vorherigen Studien deckt [52]. Stein et al. [84] beobachteten einen Anstieg um 5,67 GSU sechs Wochen nach A-CXL, während Badawi et al. [9] drei Monate nach A-CXL eine signifikante Densitometriezunahme von 5,27 GSU beschreiben [9, 84]. Eine erhöhte Densitometrie wird oft mit kornealem Haze in Verbindung gebracht, der häufig nach oberflächlichen Eingriffen an der Hornhaut beobachtet werden kann. So resultieren die erhöhte Densitometrie und die Haze-Bildung nach A-CXL möglicherweise aus den komplexen Heilungsprozessen der Hornhaut. Dabei sind vermutlich entzündliche Reaktionen beteiligt, die zu einer Aktivierung von Myofibroblasten und einer erhöhten Produktion extrazellulärer Matrix führen und für eine erhöhte Lichtstreuung innerhalb der Hornhaut sorgen [9].

Im Gegensatz zu den Beobachtungen unserer Studie stellten Prinz et al. [67] lediglich nach konventionellem CXL einen signifikanten Anstieg der kornealen Densitometrie fest, nicht jedoch nach A-CXL. Dieser Anstieg lag bei 14,91 GSU drei Monate nach konventionellem CXL im zentralen anterioren Stroma und die Zunahme blieb signifikant bis 24 Monate mit 5,9 GSU im Vergleich zu den präoperativen Werten bestehen.

Auch Greenstein et al. [29] berichteten in ihrer Studie von einem Anstieg der CD einen Monat nach S-CXL ($23,4 \pm 4,40$ GSU, $p < 0,001$) mit anschließendem Abfall drei bis 12 Monate postoperativ. Allerdings fanden sich auch in ihrer Patientenkohorte noch ein Jahr nach CXL erhöhte CD-Werte ($17,0 \pm 3,82$ GSU, $p < 0,001$) im Vergleich zum präoperativen Niveau ($14,9 \pm 1,93$ GSU).

Im Gegensatz dazu kam es in der Studie von Alnawaiseh et al. [3] zu einem initialen CD-Anstieg in den ersten postoperativen Monaten, allerdings verringerte sich die CD nach einem Jahr auf das präoperative Niveau und lag nach zwei Jahren sogar unterhalb des Ausgangsniveaus, die Hornhäute waren im Mittel also sogar klarer als im unbehandelten, präoperativen Zustand.

Akkaya Turhan et al. [2] verglichen die Densitometrieentwicklung nach zwei verschiedenen A-CXL-Protokollen, wobei sie von einem präoperativen Ausgangswert von $13,02 \pm 1,96$ GSU nach $9 \text{ mW/cm}^2/10\text{min}$ A-CXL ein Maximum der CD nach einem Monat ($16,34 \pm 3,8$ GSU, $p = 0,006$), mit anschließender Plateauphase bis sechs Monate postoperativ ($14,62 \pm 1,71$ GSU, $p = 0,041$) und anschließendem Abfall der CD mit Erreichen präoperativer Werte nach einem Jahr ($12,32 \pm 1,80$ GSU, $p = 1$) beobachten konnten. Im strahlungsintensiveren $30 \text{ mW/cm}^2/4\text{min}$ A-CXL Protokoll kam es ausgehend von einer CD von $14,00 \pm 2,32$ GSU ebenfalls zu einem Maximum nach einem Monat ($20,90 \pm 2,81$ GSU, $p \leq 0,0001$) mit anschließend kontinuierlicher Abnahme der Densitometriewerte. Nach einem

Jahr ($14,47 \pm 1,81$ GSU, $p = 1$) hatten sich auch in dieser Gruppe die CD-Werte an die präoperativen Werte angeglichen. Auf Grundlage dieser Beobachtungen kamen Akkaya Turhan et al. [2] zum Schluss, dass eine höhere Strahlenintensität tendenziell zu einer stärkeren Haze-Bildung in der frühen postoperativen Phase führt.

Badawi [9] hingegen konnte einen verzögerten Rückgang des kornealen Haze nach A-CXL im Vergleich zum konventionellen CXL beobachten und stellte nach einem Maximum drei Monate nach A-CXL ($+ 5,27$ GSU, $p < 0,001$) noch immer leicht erhöhte CD-Werte nach einem Jahr ($+ 0,24$ GSU, $p = 0,047$) in der A-CXL-Gruppe fest.

Das passt wiederum zu unseren Ergebnissen, in denen sich erhöhte Densitometriewerte sogar bis zu über einem Jahr nach A-CXL zeigten [46]. Dabei fanden sich die größten Densitometrieänderungen in den anterioren $120\ \mu\text{m}$ der Hornhaut, was sich dadurch erklären lässt, dass das CXL seinen größten Effekt in den vorderen $200\ \mu\text{m}$ der Hornhaut hat [12]. In der Studie von Peskina et al. [65] erreichten die Densitometriewerte im anterioren zentralen Stroma erst 24 Monate nach A-CXL ($29,9$ GSU) wieder das präoperative Niveau ($25,01$ GSU), nachdem sie zuvor sechs Wochen nach A-CXL ein Maximum ($40,7$ GSU) erreicht hatten. Die Densitometriewerte blieben insbesondere in den stromalen Anteilen lange erhöht, die zuvor den stärksten Anstieg nach A-CXL gezeigt hatten, während sich die Densitometriewerte der posterioren Bereiche bereits nach drei bis sechs Monaten wieder dem Ausgangsniveau näherten.

Prinz et al. [67] konnten in ihrer Studie postoperativ signifikant niedrigere CCT Werte mittels Pentacam in der konventionellen CXL (S-CXL) Gruppe beobachten, in der ebenfalls ein CD-Anstieg messbar war. Diese beiden Beobachtungen zeigten sich jedoch nicht in der A-CXL Gruppe. Greenstein et al. [30] beobachteten im frühen postoperativen Verlauf nach S-CXL ebenfalls eine Abnahme der CCT in den Messungen des Scheimpflug-Tomographen, während die Densitometriewerte zu diesen Messzeitpunkten erhöht waren. Allerdings wurde in beiden Studien keine Korrelation zwischen den gemessenen CCT und CD Werten untersucht. Antonios et al. [6] konnten in ihrer Studie eine inverse Korrelation ($r = 0,8$, $p < 0,001$) zwischen der mittels Galilei Dual Scheimpflug Analyzer gemessenen Densitometrie und den CCT Werten finden. Bei Hazezunahme im frühen postoperativen Verlauf beobachteten sie erniedrigte CCT Messwerte in der Scheimpflug-Bildgebung, welche weder in den OCT Messungen noch in den Ultraschallmessungen reproduzierbar waren [6]. Im Gegensatz dazu konnten wir zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen den Densitometriewerten und den absoluten CCT Messwerten der Pentacam HR zeigen. Dennoch war auch in unseren Ergebnissen ein Maximum der Densitometriewerte sechs Wochen nach A-CXL zu beobachten, während zu diesem Zeitpunkt die mittels Pentacam HR gemessenen CCT Werte am niedrigsten waren. Allerdings zeigten sich in unserer Analyse mit Ausnahme sechs Monate nach A-CXL leichte, positive Korrelationen zwischen der CCT

Messdifferenz der Pentacam HR und der Casia 2 OCT und den postoperativen Densitometriewerten in den zentralen, anterioren Hornhautbereichen. Am höchsten war die Korrelation sechs Wochen nach A-CXL in den anterioren 120 μm der Hornhaut ($r = 0,458$, $p < 0,001$). Dies deutet darauf hin, dass die postoperative Haze-Entstehung, die sich in Densitometrieänderungen innerhalb des kornealen Stromas zeigt, durchaus einen Einfluss auf die mittels Scheimpflug-Technik gemessenen CCT Werte hat. Allerdings sind die Beobachtungen in verschiedenen Studien eher heterogen und scheinen auch vom verwendeten Scheimpflug-Tomographen abzuhängen. Da die Korrelation zu keinem Zeitpunkt sehr stark war, scheint die mit einer Densitometrieerhöhung einhergehende Haze-Entstehung zwar einen Einflussfaktor auf etwaige Messunterschiede zwischen Pentacam HR und Casia 2 OCT darzustellen. Sie erklärt aber vermutlich nicht als alleiniger Einflussfaktor die Messunterschiede der beiden Geräte. Es kann also bei postoperativer Haze-Entstehung nicht systematisch von erhöhten oder erniedrigten CCT Werten in der Scheimpflug-Bildgebung ausgegangen werden. Dennoch sollte die postoperative Haze-Entwicklung mit korrespondierender Densitometrieerhöhung insbesondere im frühen postoperativen Verlauf als möglicher Einflussfaktor auf die mittels Scheimpflug-Technik gemessene CCT bedacht werden und gegebenenfalls eine vergleichende OCT Messung durchgeführt werden. Die postoperative Haze-Entwicklung nach CXL scheint durchaus mit dem verwendeten Protokoll in Verbindung zu stehen, allerdings zeigte sich in allen Studien ein ähnlicher Verlauf mit frühem postoperativem Anstieg der CD, der oftmals gut mit einer transienten Haze-Entwicklung korreliert. Im Anschluss nahm die CD im Verlauf wieder ab, näherte sich oder unterschritt sogar teilweise das präoperative Ausgangsniveau. Allerdings scheinen sich diese CD-Unterschiede nicht in der bestkorrigierten Sehschärfe widerzuspiegeln [2, 9].

6.6 Limitationen

Da es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische, retrospektive Studie handelt, beruht die Qualität der Analysen auf der Vollständigkeit und Güte der zugrunde liegenden Daten. Insbesondere die longitudinale Beobachtung über mehrere Jahre, die mit mehreren Untersuchungsterminen einherging, führte dazu, dass nicht von jedem eingeschlossenen Patienten zu jedem Zeitpunkt qualitativ hochwertige Messwerte vorhanden waren. Außerdem war eine nachträgliche Verifizierung grenzwertiger Messwerte nicht mehr möglich.

Das Verhältnis eingeschlossener Frauen zu Männern, welches hier bei fast 1:5 liegt, spiegelt nur teilweise die klinische Situation wider. KK wird zwar häufiger bei Männern diagnostiziert, allerdings liegt das Verhältnis zwischen Frauen und Männern in der Regel maximal bei 1:3. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich nicht sagen, inwiefern das Geschlecht relevant für die post-A-CXL Entwicklung der Hornhaut ist, da hierzu die Studienlage noch nicht ausreichend ist.

Insbesondere bei der separaten Betrachtung der einzelnen TKC-Stadien lassen sich aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur bedingt allgemeingültige Rückschlüsse ableiten. Darüber hinaus stellt die Bestimmung des Hornhautzentrums in der US-basierten Pachymetriebestimmung eine mögliche Fehlerquelle dar, da dessen exakte Position vom Untersucher nur ungefähr bestimmt werden kann.

Gleiches gilt für die Messung der Demarkationslinie, deren exakte Lage im VAA-OCT je nach Ausprägung und Untersucher zu einem gewissen Grad variieren kann.

6.7 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Messungen der Hornhautdicke insbesondere im frühen postoperativen Verlauf nach A-CXL von der verwendeten Messmethode abhängig sind, sodass Werte verschiedener Messgeräte nicht untereinander austauschbar sind. Speziell die in den Pentacam HR Messungen beobachtete Abnahme der Hornhautdicke im Anschluss an A-CXL ließ sich nicht in den Casia 2 VAA-OCT Messungen reproduzieren. Dies legt nahe, dass es sich dabei eher um messmethodische Artefakte handelt, die vermutlich auf postoperativen Umbauprozessen im kornealen Stroma beruhen und die Messgenauigkeit der Scheimpflug-Bildgebung negativ beeinflussen, und weniger eine tatsächliche postoperative Verdünnung der Hornhaut darstellen. So zeigte sich eine leichte positive Korrelation mit größeren CCT Messdifferenzen der Pentacam HR und Casia 2 OCT bei einer erhöhten Densitometrie. Diese Transparenzminderung der Hornhaut ist mit einer transienten postoperativen Haze-Formation assoziiert und scheint anteilig einen Einfluss auf die Genauigkeit der Messungen der Scheimpflug-Bildgebung zu haben. Eine systematische Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Hornhautdicke lässt sich aus unseren Ergebnissen allerdings nicht ableiten.

Da wir außerdem von einer niedrigeren Reliabilität der Scheimpflug-Bildgebung in fortgeschrittenen KK-Stadien ausgehen können, erscheint eine ergänzende OCT Messung bei auffälligen Messwerten in der Pentacam HR Messung insbesondere im Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Densitometrie sinnvoll.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine differenzierte Interpretation der CCT sowie TCT Messwerte nach A-CXL essentiell ist. Postoperative Umbauprozesse sowie Densitometrieänderungen der Hornhaut können die Hornhautdickemessungen maßgeblich beeinflussen und sollten neben anderen kornealen Messparametern in der klinischen Bewertung berücksichtigt werden, um einen möglichen Krankheitsprogress beurteilen zu können und Fehlschlüsse zu vermeiden.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Abrishamchi R, Abdshahzadeh H, Hillen M, Hafezi N, Torres-Netto EA, Aslanides IM, Chen S, Randleman JB, Hafezi F (2021) High-Fluence Accelerated Epithelium-Off Corneal Cross-Linking Protocol Provides Dresden Protocol-Like Corneal Strengthening. *Transl Vis Sci Technol* 10:10
- 2 Akkaya Turhan S, Toker E (2017) Changes in Corneal Density After Accelerated Corneal Collagen Cross-linking With Different Irradiation Intensities and Energy Exposures: 1-Year Follow-up. *Cornea* 36:1331–1335
- 3 Alnawaiseh M, Rosentreter A, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L (2015) Changes in Corneal Transparency After Cross-linking for Progressive Keratoconus: Long-term Follow-up. *J Refract Surg* 31:614–618
- 4 Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD (2017) Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther* 6:245–262
- 5 Angelo L, Gokul Boptom A, McGhee C, Ziaei M (2022) Corneal Crosslinking: Present and Future. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 11:441–452
- 6 Antonios R, Fattah MA, Maalouf F, Abiad B, Awwad ST (2016) Central Corneal Thickness After Cross-linking Using High-Definition Optical Coherence Tomography, Ultrasound, and Dual Scheimpflug Tomography: A Comparative Study Over One Year. *Am J Ophthalmol* 167:38–47
- 7 Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F (2019) Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF (Hrsg) *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Springer International Publishing: Cham, 59–85
- 8 Aust G, Engele J, Kirsch J, Mayerhofer A, Mense S, Salvetter J, Schulte E, Schultz C, Wennemuth G, Wolff W, Wurzing LJ, Zilch H-G (2025) *Duale Reihe Anatomie*. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart
- 9 Badawi AE (2021) Corneal Haze and Densitometry in Keratoconus after Collagen Cross-Linking by Three Different Protocols. *J Curr Ophthalmol* 33:422–430
- 10 Belin MW, Duncan JK (2016) Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:701–707
- 11 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
- 12 Chai D, Gaster RN, Roizenblatt R, Juhasz T, Brown DJ, Jester JV (2011) Quantitative Assessment of UVA-Riboflavin Corneal Cross-Linking Using Nonlinear Optical Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4231–4238
- 13 Deshmukh RS, Das AV, Vaddavalli PK (2025) Evolving Trends in the Diagnosis and Management of Keratoconus Over 3 Decades. *Cornea* 44:575–580
- 14 Dietze H (2015) *Die optometrische Untersuchung*. 2. Auflage. Thieme: Stuttgart
- 15 D’Oria F, Puzo P, Incandela C, Sborgia A, Gigliola S, Boscia F, Alessio G (2021) Evaluation of Demarcation Line after Epithelium-Off Iontophoresis Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *J Clin Med* 10:3295
- 16 Drexler W, Fujimoto JG (2015) *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*. 2. Auflage. Springer, Cham
- 17 Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M (2016) Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis* 3:6
- 18 Ehmke T, Seiler TG, Fischinger I, Ripken T, Heisterkamp A, Frueh BE (2016) Comparison of Corneal Riboflavin Gradients Using Dextran and HPMC Solutions. *J Refract Surg* 32:798–802
- 19 Ercin U, Aribas YK, Tefon Aribas AB, Bilgihan A, Bilgihan K (2021) Singlet oxygen formation during accelerated and hyperaccelerated corneal cross-linking: in vitro study. *Eye* 35:3147–3151
- 20 Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS (2012) Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye* 35:39–45

- 21Flockerzi E, Elzer B, Daas L, Xanthopoulou K, Eppig T, Langenbucher A, Seitz B (2021) The Reliability of Successive Scheimpflug Imaging and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Measurements Decreases With Increasing Keratoconus Severity. *Cornea* 40:1433–1439
- 22Flockerzi E, Xanthopoulou K, Goebels SC, Zemova E, Razafimino S, Hamon L, Jullien T, Klühspies U, Eppig T, Langenbucher A, Seitz B (2021) Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center. *Br J Ophthalmol* 105:1069–1075
- 23Flockerzi E, Xanthopoulou K, Munteanu C, Daas L, Langenbucher A, Seitz B (2023) The Biomechanical E-Staging: In Vivo Biomechanics in Keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd* 240:761–773
- 24Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus. Berlin: GBA. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5138/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonius_ZD.pdf (Zugriff am: 05.01.2026)
- 25Ghassemi H, Zarei-Ghanavati M, Khastavan M, Atighehchian M, Azimi Khorasani A, Latifi G (2023) Agreement Between Swept-source Optical Coherence Tomography and Rotating Scheimpflug Camera in Measurement of Corneal Parameters in Normal and Keratoconic Eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 18:386–395
- 26Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL (2017) Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol* 175:169–172
- 27Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbucher A (2017) Keratokonusprogression im Seitenvergleich. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234:1010–1014
- 28Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio RJ, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS, the Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases (2015) Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea* 34:359
- 29Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS (2010) Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 36:2105
- 30Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS (2011) Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 37:691–700
- 31Grehn F (2019) *Augenheilkunde*. 32. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg
- 32Hagem AM, Thorsrud A, Sæthre M, Sandvik G, Kristianslund O, Drolsum L (2024) Dramatic Reduction in Corneal Transplants for Keratoconus 15 Years After the Introduction of Corneal Collagen Crosslinking. *Cornea* 43:437–442
- 33Hall JE, Hall ME, Guyton AC (2021) *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14. Auflage. Elsevier, Philadelphia
- 34Hammer A, Richoz O, Mosquera SA, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F (2014) Corneal Biomechanical Properties at Different Corneal Cross-Linking (CXL) Irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:2881–2884
- 35Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M (2020) The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* 39:263–270
- 36Herber R, Lenk J, Pillunat LE, Raiskup F (2022) Comparison of corneal tomography using a novel swept-source optical coherence tomographer and rotating Scheimpflug system in normal and keratoconus eyes: repeatability and agreement analysis. *Eye Vis* 9:19
- 37Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ (1982) The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 100:1942–1947
- 38Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D (2012) Photochemical Kinetics of Corneal Cross-Linking with Riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2360–2367
- 39Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013) Comparison of high-resolution Scheimpflug and high-frequency ultrasound biomicroscopy to anterior-segment OCT corneal thickness measurements. *Clin Ophthalmol* 7:2239–2247

- 40Kanski JJ (2015) *Klinische Ophthalmologie*. 7. Auflage. Urban & Fischer in Elsevier, München
- 41Khattak A, An-Nakhli F (2020) Incidence and quantification of corneal haze by Pentacam Scheimpflug densitometry following photorefractive keratectomy for myopia in virgin and post corneal transplant eyes with dark irides. *Saudi J Ophthalmol* 34:8–12
- 42Kim HY, Budenz DL, Lee PS, Feuer WJ, Barton K (2008) Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography vs Ultrasound Pachymetry. *Am J Ophthalmol* 145:228-232.e1
- 43Kobashi H, Tsubota K (2020) Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea* 39:172–180
- 44Kosekahya P, Koc M, Yalcinsoy KO, Kocabas DO, Toker MI (2020) Comparative Evaluation of Central Corneal Thickness in Cross-Linked Keratoconic Eyes. *Cornea* 39:1080–1085
- 45Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA (2012) Corneal Collagen Cross-linking With Riboflavin and Ultraviolet-A Irradiation in Patients With Thin Corneas. *Am J Ophthalmol* 153:24–28
- 46Lang A, Seitz B, Munteanu C, Flockerzi E (2025) Comparison of corneal pachymetry evolution after accelerated corneal crosslinking in keratoconus eyes using anterior segment optical coherence tomography and Scheimpflug imaging. *Int Ophthalmol* 46:9
- 47Lang SJ, Lang GE, Esser J, Gareis O, Lang GK, Spraul CW, Wagner P (2024) *Augenheilkunde*. 7. Auflage. Thieme, Stuttgart
- 48Lenk J, Herber R, Raiskup F, Pillunat LE, Spörl E (2022) Grundlagen des kornealen Crosslinking. *Ophthalmologie* 119:332–341
- 49Lensation GmbH (o. J.) Scheimpflug-Prinzip | OptoWiki Wissensdatenbank. Verfügbar unter: <https://www.optowiki.info/de/glossar/scheimpflug-prinzip/> (Zugriff am: 05.01.2026)
- 50Li Y, Tang M, Zhang X, Salaroli CH, Ramos JL, Huang D (2010) Pachymetric Mapping with Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *J Cataract Refract Surg* 36:826–831
- 51Lüllmann-Rauch R, Asan E (2024) *Taschenlehrbuch Histologie*. 7. Auflage. Thieme, Stuttgart
- 52Mahdavi Fard A, Daei Sorkhabi R, Khazaei M, Nader ND (2019) The effects of collagen cross-linking on corneal density: a comparison between accelerated and conventional methods. *Int Ophthalmol* 39:1559–1566
- 53Malhotra C, Jain AK, Gupta A, Ram J, Ramatchandirane B, Dhingra D, Sachdeva K, Kumar A (2017) Demarcation line depth after contact lens-assisted corneal crosslinking for progressive keratoconus: Comparison of dextran-based and hydroxypropyl methylcellulose-based riboflavin solutions. *J Cataract Refract Surg* 43:1263–1270
- 54Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N (2017) A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 62:770–783
- 55Mazzotta C, Raiskup F, Hafezi F, Torres-Netto EA, Armia Balamoun A, Giannaccare G, Bagaglia SA (2021) Long term results of accelerated 9 mW corneal crosslinking for early progressive keratoconus: the Siena Eye-Cross Study 2. *Eye Vis* 8:16
- 56Mendes Baiao T, Wendelstein J, Seiler TG (2023) Comparison of Corneal Thickness Measurements After Customized Corneal Crosslinking Using High-Resolution Optical Coherence Tomography and Scheimpflug Tomography. *Cornea* 42:1104–1109
- 57Mesen A, Bozkurt B, Kamis U, Okudan S (2018) Correlation of Demarcation Line Depth With Medium-Term Efficacy of Different Corneal Collagen Cross-Linking Protocols in Keratoconus. *Cornea* 37:1511–1516
- 58Nakagawa T, Maeda N, Higashiura R, Hori Y, Inoue T, Nishida K (2011) Corneal topographic analysis in patients with keratoconus using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 37:1871–1878
- 59Ng ALK, Chan TCY, Lai JSM, Cheng ACK (2015) Comparison of the Central and Peripheral Corneal Stromal Demarcation Line Depth in Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking. *Cornea* 34:1432

- 60Ng ALK, Chan TC, Cheng AC (2016) Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 44:8–14
- 61Nicula CA, Nicula D, Rednik AM, Bulboacă AE (2020) Comparative Results of “Epi-Off” Conventional versus “Epi-Off” Accelerated Cross-Linking Procedure at 5-year Follow-Up. *J Ophthalmol* 2020:e4745101
- 62Ocak SY, Mangan MS, Elçioğlu MN (2021) The Intraoperative Corneal Pachymetry Changes during Accelerated Corneal Cross-linking in Progressive Keratoconus Patients with Thin Corneas. *Korean J Ophthalmol* 35:438–442
- 63OCULUS Optikgeräte GmbH (2022) Gebrauchsanweisung Pentacam® / Pentacam® HR (G/70700/DE 0322 Rev02). OCULUS Optikgeräte GmbH: Wetzlar. Verfügbar unter: <https://documents.oculus.de/G-70700-0807-DE-02.pdf> (Zugriff am: 05.01.2026)
- 64Oltulu R, Satirtav G, Donbaloglu M, Kerimoglu H, Özkagnici A, Karaibrahimoglu A (2014) Intraoperative Corneal Thickness Monitoring During Corneal Collagen Cross-Linking With Isotonic Riboflavin Solution With and Without Dextran. *Cornea* 33:1164–1167
- 65Peskina M, Kaufman DA, O'Brien C, Miele A, Lym C, Kruh J (2024) Densitometry Changes After Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UVA Light in Patients With Keratoconus. *Cornea Open* 3:e0047
- 66Pircher N, Gschliesser A, Donner R, Lammer J, Schmidinger G (2016) Correlation between central stromal demarcation line depth and flattening of the cornea after corneal cross-linking comparing two different treatment protocols. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:2920
- 67Prinz J, Kuerten D, Schellhase H, Koutsonas A, Djalali-Talab Y, Walter P, Fuest M (2024) Clinical, Anatomical, and Densitometric Changes following Dresden vs. Accelerated Corneal Cross-Linking in Progressive Keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd* 241:209–220
- 68Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR (2009) Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg* 35:1055
- 69Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatziofas Z, Spörl E (2018) Keratokonus: heutige Therapieoptionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 235:1148–1158
- 70Ramesh PV, Jha KN, Srikanth K (2017) Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography Versus Ultrasound Pachymetry. *J Clin Diagn Res* 11:NC08-NC11
- 71Rapuano PB, Mathews PM, Florakis GJ, Trokel SL, Suh LH (2018) Corneal collagen crosslinking in patients treated with dextran versus isotonic hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) riboflavin solution: a retrospective analysis. *Eye Vis* 5:23
- 72Rechichi M, Mazzotta C, Daya S, Mencucci R, Lanza M, Meduri A (2016) Intraoperative OCT Pachymetry in Patients Undergoing Dextran-Free Riboflavin UVA Accelerated Corneal Collagen Crosslinking. *Curr Eye Res* 41:1310–1315
- 73Roberts CJ, DeGroff A, Nuñez FM, Hendershot AJ, Yuhas PT (2026) Corneal Cross-Linking Induces Increased Corneal Refractive Index, Which Generates Measurement Error of Central Corneal Thickness. *Ophthalmology Science* 6:100904
- 74Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, González-Méijome J-M (2013) The thinnest, steepest, and maximum elevation corneal locations in noncontact and contact lens wearers in keratoconus. *Cornea* 32:332–337
- 75Rosenblat E, Hersh PS (2016) Intraoperative corneal thickness change and clinical outcomes after corneal collagen crosslinking: Standard crosslinking versus hypotonic riboflavin. *J Cataract Refract Surg* 42:596–605
- 76Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS (2022) Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye* 45:101559
- 77Seiler T, Hafezi F (2006) Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 25:1057–1059
- 78Seitz 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

- 79Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T (2019) Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 97:e22–e35
- 80Sideroudi H, Flockerzi E, Daas L, Jullien T, Xanthopoulou K, Hamon L, Seitz B (2023) Baseline Characteristics of 1976 Patients With Ectatic Corneal Disorders at a Single Center From 2010 to 2021: A Cross-Sectional Study of the Homburg Keratoconus Center. *Eye Contact Lens* 49:392
- 81Snell RS, Lemp MA (2013) *Clinical Anatomy of the Eye*. Wiley-Blackwell, 2. Aufl.
- 82Spira C, Grigoryan A, Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, Eppig T (2015) Vergleich der Spezifität und Sensitivität verschiedener gerätegestützter Keratokonusindizes und -klassifikatoren. *Ophthalmologe* 112:353–358
- 83Spoerl E, Huhle M, Seiler T (1998) Induction of Cross-links in Corneal Tissue. *Experimental Eye Research* 66:97–103
- 84Stein R, Ong Tone S, Lebovic G, Singal N, Hatch W (2023) Subjective and objective evaluation of corneal haze after accelerated corneal crosslinking for corneal ectasias. *Acta Ophthalmol* 101:568–574
- 85Stürmer J (2018) Nicht nur für Glaukomspezialisten, sondern für alle Ophthalmologen interessant. *ophta* 24:289–294, 381–386
- 86Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módos L (2012) Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 38:485–494
- 87Thorsrud A, Hagem AM, Sandvik GF, Drolsum L (2019) Superior outcome of corneal collagen cross-linking using riboflavin with methylcellulose than riboflavin with dextran as the main supplement. *Acta Ophthalmol* 97:415–421
- 88Tomey Corporation (2003) Pachymeter SP-3000 Information Sheet. Tomey Corporation: Nagoya, Japan. Verfügbar unter: https://spectrum.com.uy/sitio/wp-content/uploads/2016/11/SP-3000_Pachymeter.pdf (Zugriff am: 05.01.2026)
- 89Tomey Corporation (2023) Instruction Manual Cornea/Anterior Segment OCT – Casia 2. Tomey Corporation: Nagoya, Japan. Verfügbar unter: <https://viewlightusa.com/wp-content/uploads/2023/03/tomey-CASIA2-manual.pdf> (Zugriff am: 05.01.2026)
- 90Vinciguerra R, Belin MW, Borgia A, Piscopo R, Montericcio A, Confalonieri F, Legrottaglie EF, Rosetta P, Vinciguerra P (2021) Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg* 47:33–39
- 91Wang H, Zhu L-S, Pang C-J, Fan Q (2024) Repeatability assessment of anterior segment measurements in myopic patients using an anterior segment OCT with placido corneal topography and agreement with a swept-source OCT. *BMC Ophthalmol* 24:182
- 92Wegener A (2014) Scheimpflug-Verfahren. *Ophthalmologe* 111:912–913
- 93Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S (2010) Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 36:114–120
- 94Wollensak G, Spoerl E, Seiler T (2003) Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 135:620–627
- 95Wu W, Wang Y, Xu L (2014) Meta-analysis of Pentacam vs. ultrasound pachymetry in central corneal thickness measurement in normal, post-LASIK or PRK, and keratoconic or keratoconus-suspect eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252:91–99
- 96Xanthopoulou K, Milioti G, Daas L, Munteanu C, Seitz B, Flockerzi E (2022) Accelerated corneal crosslinking causes pseudoprogression in keratoconus within the first 6 weeks without affecting posterior corneal curvature. *Eur J Ophthalmol* 32:2565–2576
- 97Xanthopoulou K, Milioti G, Daas L, Munteanu C, Seitz B, Flockerzi E (2023) Accelerated Corneal Crosslinking for Treatment of Keratoconus in Children and Adolescents under 18 Years of Age. *Klin Monbl Augenheilkd* 240:1131–1142
- 98Yam JCS, Chan CWN, Cheng ACK (2012) Corneal Collagen Cross-linking Demarcation Line Depth Assessed by Visante OCT After CXL for Keratoconus and Corneal Ectasia. *J Refract Surg* 28:475–481

99Zaheer N, Khan WA, Khan S, Khan MAM (2018) Comparison of Changes in Central Corneal Thickness During Corneal Collagen Cross-Linking, Using Isotonic Riboflavin Solutions With and Without Dextran, in the Treatment of Progressive Keratoconus. *Cornea* 37:340–346

8. Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Tomographische Beispielmessung Pentacam HR.....	14
Abb 2: Schematische Einteilung der Densitometriemessung der Pentacam HR	15
Abb 3: Tomographische Beispielmessung Casia 2 OCT	16
Abb 4: Beispielmessung Demarkationslinie in der Casia 2 OCT	17
Abb 5: Foto Pachymeter SP-3000	18
Abb 6: Zeitliche Entwicklung der mittleren dünnsten Hornhautdicke (TCT), gemessen mit Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), mit 95 % Konfidenzintervall, angegeben in μm , präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und zur letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.....	21
Abb 7: Zeitliche Entwicklung der mittleren zentralen Hornhautdicke (CCT), gemessen mit Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), mit 95% Konfidenzintervall, angegeben in μm , präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und zur letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.....	23
Abb 8: Mittelwert $\pm 1,96$ SD der Messunterschiede, angegeben in μm , (Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT) der dünnsten Hornhautdicke (TCT) präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL in Bland-Altman-Diagrammen.....	26
Abb 9: Mittelwert $\pm 1,96$ SD der Messunterschiede, angegeben in μm , (Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT) der zentralen Hornhautdicke (CCT) präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL in Bland-Altman-Diagrammen.....	27
Abb 10: Mittlere Messunterschiede der dünnsten Hornhautdicke (TCT) zwischen Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), unterteilt in die einzelnen Stadien 1-4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), angegeben in μm mit 95 %-Konfidenzintervall.....	28
Abb 11: Mittlere Messunterschiede der zentralen Hornhautdicke (CCT) zwischen Pentacam HR und Casia 2 (VAA-OCT), unterteilt in die einzelnen Stadien 1-4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), angegeben in μm mit 95 %-Konfidenzintervall.....	30
Abb 12: Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall der zentralen Hornhautdicke (CCT), angegeben in μm , intraoperativ vor Epithelabtragung (1), nach Epithelabrasio (2), nach Riboflavin-Applikation (3) und nach UV-A Bestrahlung (4) mittels Ultraschall (Pachymeter SP-3000) gemessen. * steht für eine signifikante ($p \leq 0,05$, ANOVA) CCT-Veränderung im	

Vergleich zur vorangegangenen Messung, † steht für eine signifikante CCT-Änderung im Vergleich zu (1).	32
Abb 13: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Ultraschallpachymeter (y-Achse) und Casia 2 (x-Achse) darstellt.	34
Abb 14: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Ultraschallpachymeter (y-Achse) und Pentacam HR (x-Achse) darstellt.	34
Abb 15: Streudiagramm mit Regressionsgerade, das die Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Casia 2 (y-Achse) und Pentacam HR (x-Achse) darstellt.	34
Abb 16: Mittlere Tiefe der Demarkationslinie in μm sowie gesamte zentrale Hornhautdicke (CCT) in μm , mit Standardabweichung, bei 138 Augen, sechs Wochen nach A-CXL in der Casia 2 VAA-OCT Messung.	35
Abb 17: Die mittlere korneale Densitometrie der zentralen 0,0 – 2,0 mm in Graustufeneinheiten (GSU) ist im zeitlichen Verlauf (PreOP, 6W, 6M, 1Y, Latest) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI), getrennt für die vordere 120 μm Schicht der Hornhaut (blau), die zentrale Schicht (grün), die hintere 60 μm Schicht (violett) und für die gesamte Hornhaut (rot) dargestellt.	36

9. Tabellenverzeichnis

Tab 1: Mittlere dünnste Hornhautdicke (TCT) $\pm$ SD mit Anzahl der Augen für beide Geräte (Pentacam HR und Casia 2) zu verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL), sowie mittlere Differenz und relative Abnahme zwischen den Messungen vor CXL und den Messungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit p-Werten gemäß ANOVA mit Test auf geringste signifikante Unterschiede (LSD). * entspricht Signifikanz auf einem Niveau von 0,05.....	22
Tab 2: Mittlere zentrale Hornhautdicke (CCT) $\pm$ SD mit Anzahl der Augen für beide Geräte (Pentacam HR und Casia 2) zu verschiedenen Zeitpunkten (präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der letzten Nachuntersuchung (Latest) nach CXL), sowie mittlere Differenz und relative Abnahme zwischen den Messungen vor CXL und den Messungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mit p-Werten gemäß ANOVA mit Test auf geringste signifikante Unterschiede (LSD). * entspricht Signifikanz auf einem Niveau von 0,05.	24
Tab 3: Differenz der Messungen der dünnsten Hornhautdicke (TCT) (Mittelwert $\pm$ SD) mittels Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT in μm , unterteilt in die Stadien 1 bis 4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), ermittelt durch die Pentacam HR Software, präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der aktuellsten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.	29
Tab 4: Differenz der Messungen der dünnsten Hornhautdicke (TCT) (Mittelwert $\pm$ SD) mittels Pentacam HR – Casia 2 VAA-OCT in μm , unterteilt in die Stadien 1 bis 4 der topographischen Keratokonusklassifikation (TKC), ermittelt durch die Pentacam HR Software, präoperativ (PreOP), sechs Wochen (6W), sechs Monate (6M), ein Jahr (1Y) und in der aktuellsten Nachuntersuchung (Latest) nach A-CXL.	31
Tab 5: Pearson-Korrelation zwischen der präoperativ gemessenen zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Pentacam HR und Pachymeter SP-3000, Pentacam HR und Casia 2 OCT, sowie Pachymeter SP-3000 und Casia 2 OCT mit Angabe der Anzahl an betrachteten Augen, * entspricht zweiseitiger Signifikanz auf einem 0,05 Niveau.	33
Tab 6: Pearson-Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke (CCT) mittels Pentacam HR und der zentralen 0,0 - 2,0 mm kornealen Densitometrie (CD), unterteilt in anteriore 120 μm , zentrale Schicht, posteriore 60 μm und Gesamthornhautdicke, * entspricht Signifikanz auf einem 0,05 Niveau.	38

Tab 7: Pearson-Korrelation zwischen der Messdifferenz der Pentacam HR – Casia 2 OCT der zentralen Hornhautdicke (Δ CCT (Pentacam HR – Casia 2)) und der zentralen 0,0 - 2,0 mm kornealen Densitometrie (CD), unterteilt in anteriore 120 μ m, zentrale Schicht, posteriore 60 μ m und Gesamthornhautdicke, * entspricht Signifikanz auf einem 0,05 Niveau. 39

10. Publikationen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bei International Ophthalmology - The International Journal of Clinical Ophthalmology and Visual Sciences im Dezember 2025 unter dem Titel „Comparison of corneal pachymetry evolution after accelerated corneal crosslinking in keratoconus eyes using anterior segment optical coherence tomography and Scheimpflug imaging“ veröffentlicht. DOI :10.1007/s10792-025-03763-4

11. Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz danke ich herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch meinem Betreuer Herr PD Dr. med. Elias Flockerzi, der mich stets unkompliziert und hilfsbereit während der gesamten Promotionsarbeit unterstützt hat. Vielen Dank für die vielen hilfreichen Anregungen, die fachliche Unterstützung und Geduld.

Außerdem danke ich Herrn Cristian Munteanu, der maßgeblich an der Datenauswertung und Erstellung von Graphiken und Tabellen beteiligt war und ohne den die statistische Analyse in diesem Maße nicht möglich gewesen wäre.

Auch bei Frau Theresia Julien aus dem HKC möchte ich mich bedanken, die mir stets bei Fragen zur Verfügung stand auch bei organisatorischen Problemen sehr geholfen hat.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Kassandra Xanthopoulou, die mich bei der Messung der Demarkationslinie unterstützt und angeleitet hat und mir für Rückfragen in diesem Themengebiet stets zur Verfügung stand.

Danken möchte ich auch allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde am UKS, die mich im Verlauf meiner Promotion unterstützt haben und mir bei Fragen stets hilfsbereit zur Seite standen.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, und Freunden, die mich durch ihre liebevolle Unterstützung stets motiviert und in meiner kompletten Studienzeit und Promotionsphase begleitet und bestärkt haben.

12. Lebenslauf

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