Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik für Augenheilkunde

> Direktor Prof. Dr. med. Gisbert Richard

Einflussfaktoren auf die Hornhautdickenprogression vom dünnsten Punkt der Hornhaut bis in die Peripherie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von

Krister Kuhnhardt aus Wiesbaden

Hamburg 2014

Angenommen von der	
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:	08.12.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	Prof. Dr. med. Gispert Richard
Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:	PD Dr. med. Olaf Hellwinkel

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Ziel der Studie	7
2. Einleitung	
2.1 Anatomie des Auges und visuelles System	9
2.2 Anatomie und Funktion der Hornhaut	11
2.3 Die Pentacam	14
2.4.Stellenwert der Pachymetrie in der Augenheilkunde	19
2.4.1 Topographie und Tomographie	21
2.4.2 Zentrale Hornhautdicke	22
2.4.3 Dünnster Punkt der Hornhaut	24
2.4.4 Räumliches Dickenprofil und prozentuale Dickenzunahme	25
2.5 Der Keratokonus	29
3. Material und Methoden	
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	35
3.2 Statistische Analyse	36
4. Ergebnisse	
4.1 Deskriptive Daten des Hornhautdickenprofils	38
4.2 Pearson's Korrelationskoeffizient	39
4.3 Vergleich der CTSP- Werte mit der südamerikanischen Kohorte	40
4.4 Varianzanalyse	41
4.5 Interaktionen	42
4.5.1 Einfluss der Refraktion (Myopie/Hyperopie)	42
4.5.2 Einfluss der Keratometrie	44
4.5.3 Einfluss des Alters	45
4.5.4 Einfluss des Geschlechts	47

5. Diskussion	48
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
8. Abbildungsverzeichnis	69
9. Tabellenverzeichnis	71
10. Danksagung	72
11. Lebenslauf	73
12. Eidesstattliche Erklärung	75

## Abkürzungsverzeichnis

Abbildung

- BFS best-fit-sphere
- CCT Central Corneal Thickness, zentrale Hornhautdicke
- CTSP Corneal Thickness Spatial Profile, Hornhautdickenprofil
- CXL Collagen Crosslinking, Hornhautquervernetzung
- LASIK laser-assisted in situ keratomileusis
- MHz Megaherz
- Mm Millimeter
- OD Oculus dexter, rechtes Auge
- OS Oculus sinister, linkes Auge
- PRK photorefraktive Keratektomie
- PTI Percentage of Thickness Increase, prozentuale Dickenzunahme
- SE Sphärisches Äquivalent
- Tab Tabelle
- TPCT Thinnest Point of Corneal Thickness, dünnster Punkt der Hornhaut
- µm Mikrometer

#### 1. Einführung und Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die natürliche Hornhautdickenprogression ausgehend vom dünnsten gemessenen Punkt der Hornhaut zu untersuchen und eventuelle Einflussfaktoren auf diese zu finden. Die Arbeit soll dazu beitragen, das Verständnis der gesunden Hornhaut zu erweitern und bei der Unterscheidung zur pathologisch veränderten Hornhaut eine Hilfe zu sein.

Die Diagnose eines klinisch manifesten Keratokonus ist mit heutigen Diagnose-Systemen und für die Krankheit typischen Veränderungen nicht schwierig. Das Vorhandensein eines irregulären Astigmatismus, lokalisierte Hornhautverdünnung sowie eine lokalisierte Zunahme der Steilheit, Fleischer Ring oder Vogt'sche Striae sind charakteristische Kennzeichen dieser ektatischen Hornhautveränderung.

Das Erkennen von frühen und subklinischen Formen des Keratokonus ist jedoch nach wie vor eine Herausforderung. Es gibt keine einheitlichen Definitionen einer keratokonussuspekten Hornhaut sowie wenig exakte Methoden, Frühformen einer ektatisch veränderten Hornhaut von einer normalen Hornhaut zu unterscheiden.<sup>1</sup>

Gerade das Erkennen von subklinischen Keratektasien ist essentiell wichtig für die Evaluation vor refraktiv- chirurgischen Eingriffen. Patienten mit Hornhautektasien wie dem Keratokonus haben ein schlechteres Outcome sowie ein höheres Risiko für Komplikationen und einer Progression der Grunderkrankung.<sup>2,3</sup>

Insbesondere hier spielt die genaue Diagnostik eine so wichtige Rolle, da es in der refraktiven Chirurgie höhere Inzidenzen von ektatischen Hornhautveränderungen als in der Normalbevölkerung gibt.<sup>4</sup>

Vor einigen Jahren entwickelten Ambrósio et al. ein auf dem Pentacam-Scheimpflug- Prinzip basierendes Hornhautdickenprofil (Corneal Thickness Spatial Profile, CTSP) auf der Suche nach einer weiteren sensitiven und zuverlässigen Screening- Methode für Frühformen des Keratokonus.<sup>5</sup> Die Pentacam bietet die Möglichkeit, die Hornhaut dreidimensional abzubilden. Hierzu werden Vorder- und Rückseite vermessen sowie eine genaue pachymetrische Karte erstellt. Das CTSP bildet 22 konzentrische Ringe in aufsteigenden Durchmessern, ausgehend vom dünnsten Punkt der Hornhaut, in einem Graphen ab. Basierend auf diesem Dickenprofil definierten Ambrósio et al. die prozentuale Dickenzunahme (Percentage Thickness Increase, PTI), ein Screening- Index für die Keratokonus- Früherkennung. Hierzu analysierten sie 410 Augen in einer südamerikanischen Kohorte (46 mit mildem Keratokonus, 364 normale Augen). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Augen mit Keratokonus waren signifikant dünner und zeigten eine schnellere und steilere Dickenzunahme in Richtung der Peripherie. In einer Studie von Saad und Gatinel konnte dies bestätigt und eine Überlegenheit gegenüber dem klassischen Placidoscheiben basiertem Messsystem gezeigt werden.<sup>6</sup>

Der Zweck dieser Studie soll nun die Erweiterung der Arbeit von Ambrósio et al. mit dem Ausbau der normativen zentral europäischen Datenbank sein. Des weiteren wurde nach möglichen beeinflussenden biometrischen Faktoren gesucht, die die Interpretation der Messwerte einer gesunden Hornhaut erleichtern sollen. Das Sammeln und Zusammentragen normativer Daten soll dazu beitragen, das Verständnis der gesunden Hornhaut zu verbessern und somit die Sensitivität und Spezifität von Screening- Methoden zu optimieren.

### 2. Einleitung

#### 2.1 Anatomie des Auges und visuelles System

Das Auge dient dem Menschen als Eintrittsort und erster Verarbeitungsstelle von visuellen Reizen in Form von Licht als wichtiges sensorisches Organ. Es erfolgt die Umwandlung von Licht in elektrische Signale, die über die Sehbahn bis in den visuellen Cortex weitergeleitet werden und so eine dreidimensionale Darstellung der Umwelt ermöglichen. Erkrankungen dieses Organsystems können entsprechend zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.

Das Organsystem Auge ist als zusammengesetztes Linsensystem ein dioptischer Apparat und nahezu kugelförmig aufgebaut. Es hat einen Durchmesser von ca. 24,3mm und lässt sich in 3 Schichten gliedern.

Die Tunica fibrosa bulbi (äußere Augenhaut) bilden die weiße Sklera (Lederhaut) und die Cornea (Hornhaut), die im Limbus corneae ineinander übergehen.

Die Tunica vasculosa bulbi (mittlere Augenhaut oder Aderhaut) umfasst die Choroidea (Gefäßhaut), den Ziliarkörper und das Irisstroma (Regenbogenhaut). Die Iris wiederum bildet in Ihrem Zentrum die Pupille und entspricht der Blende des dioptischen Systems.

Die Tunica interna bulbi (innere Augenhaut) wird von der Retina (Netzhaut) gebildet. Diese entspricht dem sensorischen Teil des Augapfels, in dem die Fotosensoren liegen, die Licht in ein elektrisches Signal umwandeln. Dort liegt eine kleine Grube, die Fovea centralis, welche der Stelle des schärfsten Sehens entspricht. Medial verlässt der Nervus opticus den Bulbus und die Orbitahöhle. Von dort aus ziehen die Nervenfasern als Nervus opticus zum Chiasma opticum, in dem sich die nasalen Anteile kreuzen. Hinter dieser Sehnervenkreuzung ziehen die Fasern im Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale und im Anschluss als Sehstrahlung in den visuellen Cortex.

Die unterschiedlichen Abschnitte des Auges lassen sich weiterhin in den vorderen Augenabschnitt mit Lederhaut, Bindehaut, Hornhaut, Iris, Ziliarkörper, Linse sowie der Vorder- und Hinterkammer und in den hinteren Augenabschnitt mit dem Glaskörper, der Choroidea und der Netzhaut mit der Sehnervenpapille gliedern.



Abb. 1: Querschnitt durch das menschliche Auge. Abbildung eines vereinfachten Strahlenganges mit Gegenstand (G), Sehwinkel ( $\alpha$ ), Knotenpunkt (K) und umgekehrtem Bild (B) auf der Netzhaut. 1 Grad Sehwinkel entsprechen einem Bild von 0,3 mm. Außerdem abgebildet sind die Linse (L), die Fovea (F), die Papille (P) und der Nervus opticus (N.O.).<sup>7</sup>

Der dioptische Apparat entspricht einem zusammengesetzten Linsensystem, bei dem unterschiedlich brechende Medien hintereinander geschaltet sind. Es besteht, von anterior (vorne) nach posterior (hinten) aus Luft, Tränenfilm, der transparenten Cornea (Hornhaut), dem Kammerwasser in der vorderen und hinteren Augenkammer, der Linse und dem Glaskörpers. Abbildung 1 zeigt einen Querschnitt durch das Auge sowie den Strahlengang des Lichts bis zur Abbildung auf der Netzhaut, auf der ein verkleinertes und umgekehrtes Bild entsteht.

Die Brechkraft eines normalen Auges beträgt 58,8 dpt. Auf Grund der unterschiedlichen Dichten und Brechungsindices leisten die verschiedenen lichtbrechenden Medien einen unterschiedlichen Beitrag zur Gesamtbrechkraft. Im Medium Luft entspricht die Brechkraft (D) einer Linse dem Kehrwert ihrer Brennweite: D = 1/f (f=Brennweite in Meter, D=Brechkraft in Dioptrien).<sup>8</sup>

Die Hornhaut hat mit 43 dpt den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft. Die fernakkommodierte Linse leistet 19,5 dpt und die mit Kammerwasser gefüllte vordere Augenkammer 3,7 dpt.

#### 2.2. Anatomie und Funktion der Hornhaut

Die Hornhaut leistet durch ihre Eigenschaften als eine optische Einheit des Auges einen beträchtlichen Anteil zum Sehvorgang.

Die Hornhaut (Cornea) stellt ein rundliches, transparentes und hochspezialisiertes Gewebe dar. Am Limbus corneae geht sie in die Sklera über, ist stärker gekrümmt und wie ein Uhrglas in diese eingelassen. Die Hornhaut ist geringfügig queroval geformt, ihr horizontaler Durchmesser beträgt 11,0 mm, der vertikale beträgt 10,5 mm. Die gemessene Hornhautdicke hängt unter anderem von der ethnischen Herkunft, der Grunderkrankung und der Messmethode ab und weist eine hohe Variabilität auf. Sie beträgt im Zentrum etwa 550µm.<sup>22</sup> Ausgehend von der zentralen Hornhautdicke nimmt ihre Dicke in die Peripherie um 42,6 %<sup>10</sup> zu und erreicht etwa eine Dicke von 785 ± 48 µm<sup>10</sup>. Darüber hinaus weist die Hornhaut unterschiedliche Dicken auf. In der superioren Region ist sie am dicksten, gefolgt von der nasalen, der inferioren und der temporalen Region. Die dünnste Stelle der Hornhaut ist meist im inferiotemporalen Quadranten lokalisiert <sup>11,12,13,14</sup> und misst etwa eine Dicke von 535 µm.<sup>10</sup>

Wesentliche Funktion der Hornhaut ist es, Licht durchzulassen und Licht zu brechen. Die Krümmung der Vorder- und Rückseite, die Hornhautdicke sowie die Änderung der Brechungsindizes an den Grenzflächen haben entscheidenden Einfluss auf die corneale Funktion.<sup>15</sup> Durch ihre Lichtdurchlässigkeit und ihre Krümmung, stellt sie mit einer Brechkraft von 43dpt das wesentliche lichtbrechende Element des optischen Systems dar, wobei die Vorderseite am meisten zu dieser Brechkraft beiträgt.

Bis auf einen kleinen zentralen Bereich, weist die Vorderseite der Hornhaut keine sphärische Krümmung auf. Die Hornhaut zeigt in der Peripherie eine kontinuierliche Zunahme ihres Krümmungsradius. Dieses Phänomen wird als Aspährizität der Hornhaut bezeichnet und hat mit dem Q-Value einen eigenen Wert, der für die Planung von refraktivchirurgischen Eingriffen eine Rolle spielt.<sup>16</sup>

Die Brechung des Lichts erfolgt an Grenzflächen, an denen Medien unterschiedlicher Eigenschaften und somit unterschiedlichen Brechzahlen aufeinandertreffen. Die hohe Brechkraft entsteht durch die Übergänge der Medien Luft (n=1,000), Tränenflüssigkeit (n=1,336) und Hornhautstroma n=1,377) und somit besitzt die gekrümmte Grenzfläche zwischen Hornhaut (Tränenfilm) und Luft die größte optische Wirkung.

Im histologischen Präparat in Abbildung 2 erkennt man den mehrschichtigen Aufbau der Hornhaut. Die äußere Schicht wird vom dreischichtigen Tränenfilm, bestehend aus einer inneren Muzinschicht, einer mittleren wässrigen Schicht, sowie einer äußeren Lipidschicht, gebildet. Der Tränenfilm wirkt antibakteriell, bewahrt das Auge vor dem Austrocknen, hat eine Ernährungsfunktion und verbessert die optische Qualität durch die Bildung einer gleichmäßige Oberfläche.<sup>17</sup>



Abb. 2: Histologie der Hornhaut, HE- Färbung, 50fach <sup>18</sup>

Darunter befindet sich das Epithelium anterius (vorderes Epithel). Es ist ca 55µm dick<sup>19</sup> und besteht aus 5 bis 7 Schichten aus regenerationsfähigem unverhorntem Plattenepithel und geht am Limbus in das Epithel der Konjunktiva über. Die externe Epithelschicht besitzt einen Mikrovillisaum sowie Microplicae und ist zudem mit einem komplex aufgebauten Glykokalixsaum ausgestattet, um die Muzinschicht des Tränenfilms zu befestigen. Die obersten Zellen degenerieren nach und nach und werden in den Tränenfilm desquamiert. Die Zellerneuerung findet von basal nach apikal statt. Kleine Verletzungen und Epithelabschürfungen heilen schnell, des weiteren fehlen immunkompetente Zellen und Blutgefäße.<sup>20</sup>

Darunter sitzt die aus ungeordneten Kollagenfibrillen bestehende Bowman Membran. Vorherrschende Kollagentypen sind Kollagen I, III, und V. Die Kollagenfibrillen sind um etwa 1/3 kleiner als die des Stromas. Eine Regenerationsfähigkeit besitzt diese Schicht nicht, Wunden heilen nur unter Narbenbildung und subepithelialer Fibrosierung aus. Sie misst eine Dicke von etwa 18 µm.<sup>19,21</sup> Die genaue Funktion dieser kornealen Schicht ist bis heute unklar.

An die Bowman Membran schließt sich die Substantia propria (Hornhautstroma) an. Diese macht mit ca. 500 µm etwa 90% der Gesamtdicke der Hornhaut aus und besteht überwiegend aus Typ I und Typ III Kollagenfasern, extrazellulärer Matrix und Keratozyten. Die Kollagenfibrillen sind parallel zueinander und bilden sogenannte Lamellen, die wiederum parallel zur Hornhautoberfläche liegen und verleihen der Hornhaut so ihre Transparenz. Die Keratozyten entsprechen kornealen Fibroblasten. Ihre Aufgabe besteht in der Produktion von Kollagen und Extrazellulärmatrix.

Die darunter liegende Descemet Membran entspricht einer speziellen Basalmembran. Sie besteht vorwiegend aus Typ VIII Kollagen und ist eine regenerationsfähige Schicht der Hornhaut.

Die unterste Schicht bildet die einschichtige Endothelzellschicht und hat eine Dicke von etwa 5 µm. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Regulation des kornealen Wasserhaushaltes, indem sie Wasser aus dem Stroma in die vordere Augenkammer pumpt. Über Ionenpumpen folgt das Wasser indirekt dem osmotischen Gradienten in Richtung Vorderkammer. Um die Funktion aufrecht zu erhalten, ist eine minimale Endothelzelldiche von 400 bis 700 pro mm<sup>2</sup> nötig. Die normale Hornhaut eines Erwachsenen besitzt etwa eine Dichte von 3000 bis 4000 pro mm<sup>2</sup>.<sup>22,23</sup>

Ernährt wird die Hornhaut über das Kammerwasser, den Tränenfilm sowie das Randschlingennetz der konjunktivalen Gefäße.<sup>15,22</sup>

#### 2.3 Die Pentacam

Die Pentacam (Fa. Oculus, Dudenhofen, Deutschland) vermisst mit Hilfe einer automatisch rotierenden Scheimpflugkamera den vorderen Augenabschnitt.

Die von Theodor Scheimpflug (1865-1911) entwickelte und nach ihm benannte Scheimpflugregel hat eine große Bedeutung in der Optik und der Fotographie. Mit der Einführung des Scheimpflugprinzips in die bildgebende Diagnostik der Ophtalmologie war zum ersten Mal eine tiefenscharfe Abbildung des gesamten vorderen Augenabschnitts möglich.

Das vorherige Prinzip von Kameras beruhte auf zueinander parallel angeordneten Ebenen. Durch diese Parallelität der Bild-, Abbildungs- und Gegenstandsebene existierte kein gemeinsamer Schnittpunkt. Theodor Scheimpflug löste die Ebenen aus ihrer Parallelität und ordnete diese so an, dass ein gemeinsamer Schnittpunkt entstand.



Abb. 3: Das Scheimpflugprinzip. Gemeinsamer Schnittpunkt der Gegenstandsebene (Plane of sharp Focus), Bildebene (Film Plane) und Abbildungsebene (Lens Plane) und Treffen in der gemeinsamen Scheimpfluglinie, entlang dieser eine tiefenscharfe Abbildung möglich wird.<sup>25</sup>

Bei der Fotografie von geneigten Objekten wird nur der Teil des Bildes scharf gestellt, der in der Fokusebene liegt. Alle anderen Bereiche erscheinen verzerrt und unscharf. Kippt man nun die Darstellungsebene gegenüber der Bildebene, ergibt sich für Bild-, Abbildungs- und Gegenstandsebene ein gemeinsamer Schnittpunkt.<sup>26</sup> Hierdurch ergibt sich auch bei nicht parallel eingestellter Gegenstands-, Bild- und Abbildungsebene eine scharfe Abbildungsmöglichkeit, die ebenfalls eine scharfe Einstellung geneigter Objekte ermöglicht.

Auch eine tiefenscharfe und unverzerrte Abbildung war nun möglich. Dieses von Scheimpflug entwickelte Modell hat man sich in der Ophthalmologie zunutze gemacht. So konnte der vordere Augenabschnitt das erste Mal tiefenscharf abgebildet werden. Diese neue Technologie wurde in der Ophthalmologie seit 1972 zunächst in der Kataraktdiagnostik und –Forschung eingesetzt. Des weiteren fand sie ihren Einsatz in der Diagnostik der Kataraktentstehung mittels Densitometrie (Messung der Linsentrübung). Danach begann die Anwendung bei Verlaufskontrollen von Hornhautoperationen sowie der Kontrolle der Lage von Intraokularlinsen.<sup>27</sup>

Eine Schwäche der Scheimpflugbildgebung ist jedoch die teilweise reduzierte Abbildungsqualität bei getrübten Medien.<sup>28</sup>

Mit der auf dem Scheimpflugsystem beruhenden Pentacam ist eine kontaktfreie Messung des vorderen Augenabschnitts in sehr kurzer Zeit möglich. Dem Prinzip einer Spaltlampe entsprechend, werden Schnittbilder der vorderen Augenkammer erstellt. Es rotieren Spaltbeleuchtung und Scheimpflugkamera um 360° um die optische Achse und erstellen so eine Serie von Schnittbildern der Hornhaut und des vorderen Augenabschnitts, die im Anschluss präzise digital rekonstruiert werden.<sup>29</sup> Durch die Kombination der sagittalen Schichtaufnahmen und der Rotationsfähigkeit der Kamera kann der zentrale Bereich der Hornhaut besonders präzise vermessen werden.

In einer Dauer von 2 Sekunden können 50 Einzelaufnahmen mit je 500 Höhendaten aufgenommen werden. So können, je nach Modell, bis zu 138.000 Höhenwerte erfasst und ausgewertet werden. Während der eigentlichen Messung fixieren die Patienten eine zentrale Fixationsleuchte. Die Augenbewegungen werden durch eine zweite Kamera detektiert und entsprechend korrigiert. Die so ermittelten Daten bilden die Basis für ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts.

15

Von Limbus zu Limbus werden die Topographie und Pachymetrie der Hornhautvorder- und Rückfläche, die Kammerwinkel, das Kammervolumen und die Kammertiefe analysiert. Außerdem werden die Iris sowie die Vorder- und Rückseite der Linse berechnet. Weiterhin besteht die Möglichkeit, manuelle Messungen an beliebigen Positionen zu betätigen.<sup>30</sup>

Die aufgenommen Scheimpflugbilder, Pachymetrie- und Höhendaten werden im Anschluss an die Messung digitalisiert und auf einen PC übertragen. Letzten Endes erhält man einen ausführlichen Datensatz über die Vorderkammerstrukturen, entsprechende grafische und farblich kodierte Karten sowie ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts. Aus diesem Datensatz können nun alle benötigten Informationen abgeleitet werden.<sup>30</sup>



Abb. 4: Übersichtsdarstellung der Pentacam mit einer Pachymetriekarte, dreidimensionaler Abbildung der gemessenen Strukturen und einer Scheimpflugaufnahme.<sup>31</sup>

Abbildung 4 zeigt die Übersichtsdarstellung der Pentacam. Rechts unten im Bild (a) ist eine übersichtliche Pachymetriekarte der Hornhaut abgebildet. Links daneben befindet sich eine dreidimensionale Darstellung der vermessenen Strukturen (b). Darüber findet man exemplarisch ein Scheimpflugbild (c). Durch dieses Scheimpflugbild lässt sich die Anatomie des vorderen Augenabschnittes sehr gut nachempfinden. Es enthält Informationen über den Zustand der Linse, der Kammerwinkel und der Hornhaut.



Abb. 5: 4-Farbdarstellung-Refraktiv der Pentacam, mit individuell auswählbaren Farbkarten.<sup>32</sup>

Abbildung 5 zeigt den Abbildungsmodus "4-Farbdarstellung-Refraktiv" der Pentacam. Auf der rechten Seite findet man 4- Farb- Karten, die individuell auswählbar sind. Oben links und rechts sind die Höhendaten der Vorder- (d) und der Rückseite (e) der Hornhaut abgebildet. Unten links ist die Pachymetriekarte (f) mit der Verteilung der Hornhautdicke angezeigt. Rechts unten ist die sagittale Krümmung der Hornhautvorderseite (g), auch Topographie genannt, abgebildet. Im linken Teil des Bildes sind hingegen die absoluten Werte einiger ausgewählter Parameter wie die Lokalisation des dünnsten Punktes, das Hornhautvolumen oder die Werte der steilen und der flachen Achse. In diesem Beispielbild ist exemplarisch eine Hornhaut mit einem regulären Astigmatismus, gut erkennbar an der Sanduhrform in der Topographiedarstellung (g), sowie normalen Pachymetriewerten abgebildet.

Die Pentacam ist vielseitig einsetzbar und kann als gutes Standardverfahren zur Vermessung des vorderen Augenabschnittes gesehen werde. Durch die komplette und präzise Vorderkammeranalyse ist sie von großem Nutzen für Katarakt OP-Planung sowie für die Intraokularlinsen- Berechnung.<sup>33</sup> Es kann einerseits der Platz zwischen Endothel und Linsenvorderfläche berechnet werden, zum anderen kann ebenfalls der Platz an dem Punkt berechnet werden, an dem die Halterung an der Iris sitzen soll.

Auch für die Diagnostik und Verlaufskontrolle des Glaukoms findet die Pentacam als Analysegerät Verwendung. Es werden hierfür Kammervolumen, Kammertiefe und Kammerwinkel gemessen, die alle bei Glaukompatienten verringert sein können. Außerdem liefert die zentrale Hornhautdicke den Korrekturfaktor für den applanatorisch gemessenen Augeninnendruck.

Studien haben gezeigt, dass die Pentacam eine sehr gute Reproduzierbarkeit, besonders in der Messung der zentralen Hornhautdicke und der Höhendaten der kornealen Rückseite,<sup>34,35</sup> aufweist. Unter anderem deswegen zählt sie zu einem wichtigen diagnostischen Instrument in der refraktiven Chirurgie. Durch die präzise Vermessung der Hornhaut, insbesondere der Pachymetriewerte, ist sie ein wichtiges Screening- und Diagnostikelement geworden.<sup>36,37</sup>

Des weiteren hat die Pentacam ihren Stellenwert in der Diagnostik, Verlaufkontrolle und Therapieevaluation von Keratokonuspatienten. Auch hier spielen die genaue Vermessung der Höhen- und Pachymetriedaten der Hornhaut eine entscheidende Rolle. Neben der zentralen Hornhautdicke werden ebenso der dünnste Punkt, die Hornhautdickenprogression und eine eventuelle Dezentrierung des Hornhautapex angezeigt. Die mit der Pentacam gemessenen Höhendaten der cornealen Rückseite biometrischen eine erlauben, neben anderen Faktoren. weitere gute Unterscheidungshilfe zwischen normaler Hornhaut und Keratokonus.<sup>38</sup> Aus der

Summe dieser Parameter und grafischen Darstellungen kann die Diagnose einer ektatisch veränderten Hornhaut gestellt werden.<sup>39,40</sup>

### 2.4 Stellenwert der Pachymetrie in der Augenheilkunde

Die Messung der Hornhautdicke, die Pachymetrie, ist aus der ophthalmologischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken. Der große Nutzen von der Kenntnis der Hornhautdicke, besonders in der refraktiven Chirurgie, hat zur Entwicklung immer besser Systeme geführt und hat in der Vergangenheit enorme Fortschritte gemacht. Sie gehört heute zur gut durchführbaren und reproduzierbaren Diagnostik, OP-Evaluation und Verlaufskontrolle.

Die Pachymetrie findet Anwendung bei der Diagnostik von okulärer Hypertension und somit bei Glaukompatienten. Der applanatorisch gemessene intraokulare Druck (IOD, Augeninnendruck) ist unter anderem abhängig von der Hornhautdicke, da die Tonometer bloß auf eine Hornhautdicke kalibriert sind. So liefern dünne Hornhäute falsch niedrige Werte, dicke Hornhäute liefern falsch hohe Werte bei Messung des intraoculären Drucks und machen somit den Einsatz von Korrekturfaktoren nötig.<sup>41,42</sup> Des weiteren spielt die Hornhautdicke selbst als Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms eine Rolle. Menschen mit dünner Hornhaut haben ein höheres Risiko ein Glaukom zu entwickeln als Menschen mit dickerer Hornhaut.<sup>43</sup>

Auch für die Evaluation und Kontrolluntersuchungen in der refraktiven Chirurgie (z.B. LASIK = laser-in-situ-keratomileusis) spielt die Messung der Hornhautdicke eine essentielle Rolle. Die Hornhautektasie ist eine seltene, jedoch schwere Komplikation der LASIK- Behandlung.<sup>44</sup> Ektatische Hornhautveränderungen, wie zum Beispiel der Keratokonus, stellen eine Kontraindikation für die Durchführung eines refraktiv chirurgischen Eingriffs dar. Patienten mit Keratokonus oder pellucide marginale Degeneration (PMD) haben ein höheres Risiko für ein schlechteres Outcome nach einem LASIK- oder PRK- Eingriff (photorefraktive Keratektomie), sogar eine Progression ihrer Grunderkrankung ist beschrieben.<sup>45,46,47</sup> Das heißt, Patienten mit pathologischen Hornhäuten dürfen Verfahren derart sich keinem zur Gewebsabtragung unterziehen. Dies würde zu einer weiteren Schwächung der Hornhaut und in sehr vielen Fällen zu einer Ektasie im Verlauf führen. Daher sollte die Messung der Hornhautdicke in die Evaluation vor einem refraktiv- chirurgischen Eingriff zum Standard gehören.<sup>48</sup> Hier zeigt sich auch die Wichtigkeit des frühzeitigen Erkennens von ektatischen Hornhautveränderungen wie dem Keratokonus .<sup>49</sup>

Um die Funktion des Hornhautendothels beziehungsweise die Endothelzellzahl abzuschätzen spielt die Pachymetrie ebenfalls eine Rolle. Bei der Fuchs Endotheldystrophie, einer anlagebedingten Erkrankung, nimmt die Endothelzellzahl immer mehr ab. Nach Jahren kommt es zu einer Stromaquellung mit epithelialem Ödem was zu einem irreversiblen Visusverlust führt und eine Keratoplastik (Hornhauttransplantation) nötig macht. Patienten mit einem epithelialen Hornhautödem hatten eine signifikant dickere Hornhaut als Patienten ohne Ödem.<sup>50</sup>

Die Ultraschallpachymetrie basiert auf einer direkten Kontaktmessung und galt über Jahre als der Goldstandard und zählt heute noch in Studien als Referent für die zentrale Hornhautdickenmessung. Die Messung erfolgt mit Frequenzen ab 20 MHz. Aus den Laufzeitdifferenzen zwischen Hornhautvorder- und rückfläche wird die Dicke berechnet. Demgegenüber hat auch die Ultraschallpachymetrie ihre Nachteile. Die Messung kann hier nur punktuell und vereinzelt erfolgen und liefert kein für die refraktive Chirurgie so wichtiges Höhen- bzw. Dickenprofil. Des weiteren kann es durch die Kontaktmessung durch Impression der Hornhaut zu erheblichen Abweichungen der Hornhautdicke und sogar zu Infektion kommen.

#### 2.4.1 Korneale Topo- und Tomographie

Die Hornhaut- Topographie wurde für die Darstellung der Krümmungsradien der Hornhautvorderseite genutzt und beschreibt alles in allem die Darstellung der Hornhautvorderseite. Ein Großteil der aktuell erhältlichen Topographen basiert auf der Technik der Videokeratographie und der Placido- Scheiben- Topographie, was allerdings nur eine Analyse der Hornhautvorderfläche erlaubt.<sup>16,51</sup>

Von der Topographie muss die Hornhauttomographie unterschieden werden. Mit fortschreitender Technik und neuen Therapieoptionen wurde die immer genauere Abbildung und Vermessung der Hornhaut und des vorderen Augenabschnitts nötig. Analysetechniken wie die Scheimpflugmethode oder die optische Kohärenztomographie machten nun auch die Darstellung der Hornhautrückfläche möglich. So sollte der Terminus der Tomographie im Zusammenhang mit der Analyse der Hornhautvorder- und Rückseite, der Erstellung einer ausführlichen Pachymetrie- Karte sowie der dreidimensionalen Abbildung der untersuchten Strukturen Gebrauch finden.<sup>51</sup>

Für die kontaktfreie Vermessung der Hornhaut stehen heute verschiedenste Geräte mit unterschiedlichen Messmethoden zur Verfügung, die dem Benutzer umfassende, genaue und reproduzierbare Daten liefern. Hier seien Slit-scanning Systeme wie der Orbscan (Fa. Bausch & Lomb), die optische Kohärenztomographie (OCT, Fa. Visante) oder auf der Scheimpflugmethode basierende Systeme wie die Pentacam (Fa. Oculus) genannt.

Das erste System, mit dem die Vermessung der Vorder- und der Rückseite der Hornhaut möglich war, war der von der Firma Orbtek entwickelte Orbscan. Dieses Slit- Scanning- System kombiniert eine Spaltlampenuntersuchung mit einer Placidoscheibe. Die Spaltlampe analysiert dabei den vorderen Augenabschnitt, mit der Placidoscheibe wird die Hornhauttopographie erstellt. Jonuscheit und Doughty konnten in ihrer Studie Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieses Systems zeigen.<sup>52</sup>

Eine weitere Möglichkeit den vorderen Augenabschnitt zu vermessen, bietet das OCT (Fa. Visante). Die optische Kohärenztomographie ist ein weiteres

berührungsfreies optisches Messverfahren. Es erzeugt durch 4000 axiale Scans pro Sekunde mit einem Messstrahl von 1310 nm Wellenlänge in einem Interferometer ein hochauflösendes Querschnittsbild des vorderen Augenabschnitts. Dieser Messstrahl wird von der Hornhaut, beziehungsweise intraokulären Strukturen reflektiert und die Laufzeitdifferenzen entsprechend ihrer Eigenschaften, Dicken und Entfernungen gemessen.<sup>51,53</sup> Ponce et al.<sup>54</sup> konnten hingegen zeigen, dass im Falle eines keratokonussuspekten Befundes, das OCT die Hornhautdicke im Gegensatz zur Ultraschallpachymetrie zu niedrig misst.

Ein drittes Beispiel ist die von der Firma Oculus in Wetzlar entwickelte Pentacam. Wie bereits beschrieben kombiniert die Pentacam eine Spaltlampe und eine rotierende Scheimpflugkamera, um den vorderen Augenabschnitt zu vermessen. Auch hier erhält man ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts sowie detaillierte Informationen über Hornhautgeometrie und –dicke. Des weiteren hat sich die Pentacam als Standard für die Evaluation für Intraokularlinsen oder die Keratokonusklassifizierung nach Belin und Ambrosio etabliert.<sup>55</sup>

In einer aktuellen Meta- Analyse von Wu et al. konnte gezeigt werden, dass die Pentacam bei gesunden Probanden und bei dünnen Hornhäuten nach LASIK-Eingriffen ähnliche zentrale Hornhautdicken misst wie die Ultraschallpachymetrie. Bei Patienten mit Keratokonus wurden in der Studie jedoch dünnere Pachymetriewerte als mittels Ultraschall ermittelt.<sup>40</sup>

## 2.4.2 Zentrale Hornhautdicke

Die Messung der zentralen Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT) findet bei oben genannten Indikationen ihren Einsatz. Sie ist klinischer Parameter für die Glaukomdiagnostik und den Endothelstatus. Essentiell ist die Kenntnis der zentralen Hornhautdicke in der refraktiven Chirurgie. Sie bestimmt die OP- Planung und hilft Komplikationen wie postoperative Keratektasie oder eine Progression ektatischer Hornhauterkrankungen zu vermindern. Des weiteren spielt die Kenntnis der zentralen Hornhautdicke in der Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Keratokonus eine wichtige Rolle. Die gemessene zentrale Hornhautdicke hängt vom angewendeten Pachymetrieverfahren und dem Patientenstatus (normales Auge, nach LASIK-Prozedur oder ektatischen Hornhautveränderungen, intraokulärer Druck) ab. Alter und Refraktion haben keinen Einfluss auf die zentrale Hornhautdicke.<sup>9,14</sup>

Die Messung der zentralen Hornhautdicke steht noch immer im Mittelpunkt zahlreicher Studien. Mit der Pentacam wurden von Al- Ageel et al. 94 Augen eine zentrale Hornhautdicke von 552,6  $\mu$ m +/- 36  $\mu$ m gemessen, die Ultraschallpachymetrie zeigte eine Hornhautdicke von 533,3  $\mu$ m +/- 37,9  $\mu$ m. Dieser Unterschied zeigte sich als signifikant mit p=0,03.<sup>57</sup>

In einer aktuellen Metaanalyse von Wu et al.<sup>40</sup> konnten keine signifikanten Unterschiede in der zentralen Hornhautdicke bei normalen Augen zwischen der Pentacam und der Ultraschallpachymetrie gefunden werden (P=0,45). Auch konnten keine mittels Ultraschall und Pentacam ermittelten signifikanten Unterschiede in der zentralen Hornhautdicke bei Patienten nach LASIK- OP gefunden werden (P=0,64). Statistisch signifikant war jedoch der Unterschied, dass die Pentacam Keratokonus Augen dünner darstellte als die Ultraschallpachymetrie (P<0,001).

In einer Studie mit 379 Augen mit dem Orbscan II zeigte sich eine mittlere zentrale Hornhautdicke von 559  $\mu$ m +/- 18  $\mu$ m.<sup>56</sup>

Die OCT- Pachymetrie misst signifikant niedrigere Werte für die zentrale Hornhautdicke im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie.<sup>14</sup> Die OCT- Werte von Ishibazawa et al. ergaben 530  $\mu$ m +/- 33  $\mu$ m, wobei die Ultraschallmessung eine eine zentrale Hornhautdicke von 544  $\mu$ m +/- 34  $\mu$ m zeigte (P<0,001).<sup>58</sup>

Die Pentacam und die Ultraschallpachymetrie bei gesunden Augen scheinen vergleichbare Werte zu liefern.<sup>40</sup> Der Orbscan scheint höhere Werte für die Messung der Hornhautdicke zu liefern als die Ultraschallpachymetrie.<sup>41</sup>

Durch die stromale und epitheliale Ausdünnung der Hornhaut beim Keratokonus spielt die Messung der zentralen Hornhautdicke eine entsprechend wichtige Rolle. Viele Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Keratokonus signifikant dünnere zentrale Hornhautdicken als die gesunde Kontrollgruppe aufweisen. Hosseini et al.<sup>59</sup> haben eine signifikant geringere zentrale Hornhautdicke von 488 µm der Keratokonusgruppe im Vergleich zum Normalkollektiv mit 539.5 µm gemessen.

23

Li et al.<sup>24</sup> zeigten eine mittlere zentrale Hornhautdicke von 452,6 +/- 60,9  $\mu$ m beim Keratokonuskollektiv im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit einer zentralen Hornhautdicke von 546 +/- 23,7  $\mu$ m.

### 2.4.3 Dünnster Punkt der Hornhaut

Einige Studien konnten zeigen, dass es neben der zentralen Hornhautdicke einen weiter inferiotemporal gelegenen dünneren Punkt gibt, der von besonderem Interesse ist. <sup>12,13,14</sup>

Diesem dünnsten Punkt der Hornhaut kommt eine zentrale Bedeutung bei ektatischen Veränderungen der Hornhaut zu. Es steht zur Diskussion, dass ektatische Veränderungen wie der Keratokonus ihren Ursprung am dünnsten Punkt der Hornhaut haben. Des weiteren stellt der dünnste Punkt einen Basiswert für die refraktive Chirurgie dar und ist somit ein wichtiger Evaluationsparameter, denn ausgehend vom dünnsten Punkt sollte die operative Planung erfolgen, um das postoperative Risiko für ektatische Hornhautveränderungen zu minimieren. Um mögliche postoperative Komplikationen zu vermeiden, sollte immer eine sichere Resthornhautdicke von mindestens 250 µm<sup>60</sup> belassen werden.

Liu et al.<sup>13</sup> zeigten in ihrer Orbscan Studie, dass die mittlere Distanz des dünnsten Punktes vom kornealen Zentrum bei Normalaugen bei 0,9mm  $\pm$  0,51mm liegt. Auch in ihrem Kollektiv zeigte sich der Punkt inferiotemporal. Linke et al. konnten mit der Pentacam zeigen, dass bei Normalaugen der dünnste Punkt der Hornhaut 0,61  $\pm$ 0,28mm für das rechte Auge und 0,69  $\pm$  0,24mm für das linke Auge (P<0,001) im inferiotemporalen Quadranten liegt.<sup>61</sup>

Bei der Untersuchung von Keratokonuspatienten haben Hosseini et al. auch hier signifikante Unterschiede beim dünnsten Punkt der Hornhaut gemessen. In Ihrer Studie zeigte sich der dünnste Punkt bei den Keratokonuspatienten mit einer Dicke von 469.55  $\mu$ m. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte eine Dicke von 488.02  $\mu$ m.<sup>59</sup> Auch in einer Studie von Ambrósio et al.<sup>5</sup> zeigte sich der dünnste Punkt mit

428 ± 72  $\mu$ m signifikant dünner als die gesunde Vergleichsgruppe mit 536,5 ± 36,7  $\mu$ m.

Alter, Geschlecht, intraokularer Druck und Refraktion scheinen keinen Einfluss auf den dünnsten Punkt der Hornhaut zu haben.<sup>9,12,62</sup>

#### 2.4.4 Räumliches Dickenprofil und prozentuale Dickenzunahme der Hornhaut

Eine weitere und erst seit kurzem evaluierte Möglichkeit der Erkennung keratokonusverdächtiger Augen ist das von Ambrósio et al.<sup>5</sup> entwickelte räumliche Dickenprofil der Hornhaut (Corneal-thickness spatial profile, CTSP) sowie die daraus berechnete prozentuale Dickenzunahme (Percentage Thickness Increase, PTI). Die Studiengruppe von Ambrósio et al.<sup>5</sup> bestimmte zunächst die Hornhautdicke an der dünnste Stelle. Um diese Stelle wurden jeweils die Durchschnittswerte der Hornhautdicken von Punkten auf 22 konzentrischen Kreisen berechnet. Die Kreise wachsen jeweils in 0,4mm Schritten von der dünnsten Stelle in die Peripherie. Daraus entsteht eine graphische Darstellung des Hornhautdickenverlaufs von der dünnsten Stelle zur Peripherie.



Abb. 6: Entstehung des Hornhautdickenprofils mit den konzentrischen Ringen ausgehend vom dünnsten Punkt der Hornhaut. Die Pachymetriewerte entlang jedes Ringes werden gemittelt und daraus das räumliche Dickenprofil erstellt.<sup>65</sup>

Die Berechnung der prozentualen Dickenzunahme für jede Position des Dickenprofils erfolgt mit der Formel:

CT entspricht der durchschnittlichen Hornhautdicke auf jedem Ring, x beschreibt die Durchmesser der imaginären Ringe um die dünnste Stelle (TP, Thinnest Point), die steigende Durchmesser von 0,4 bis 8,8mm aufweisen.



Abb. 7: CTSP (corneal thickness spatial profile) und PTI (percentage of thickness increase). 66

Abbildung 7 zeigt die Darstellung des räumlichen Dickenprofils (CTSP) sowie die Abbildung der prozentuale Dickenzunahme (PTI). Die rote Kurve entspricht jeweils dem aktuell untersuchten Auge. Die oberen und unteren schwarzen Referenzlinien bilden die obere und untere doppelte Standardabweichung (mit 95% Konfidenzintervall) ab. Die mittlere schwarze Linie entspricht dem Mittel der Normalbevölkerung. Im hier verwendeten Beispiel zeigt sich jeweils ein Normalbefund der Dickenprogression.

Die graphischen Darstellungen der CTSP- und PTI- Werte erlauben eine schnelle Einschätzung einer normalen oder ektatisch veränderten Hornhaut. Des weiteren ermöglichen sie die klinische Unterscheidung zwischen einer dünnen oder ektatisch veränderten Hornhaut, sowie die Differenzierung einer ödematös veränderten von einer normal dicken Hornhaut.<sup>5</sup>

Ambrósio et al.<sup>5</sup> konnten in ihrer Studie zeigen, dass die tomographisch ermittelten CTSP- und PTI- Werte von Keratokonuspatienten sich signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Gezeigt wurde, dass Keratokonushornhäute signifikant dünner sind, sowie weniger Volumen aufweisen als normale Hornhäute. Ebenso haben sie einen inhomogeneren und stärkeren Anstieg der Hornhautdicke.

Im 0,4mm Durchmesser vom dünnsten Punkt zeigte sich ein mittlerer prozentualer Anstieg von 0,27%  $\pm$  0,29%. Normalen Augen hatten in diesem Bereich einen mittleren Anstieg von 0,07%  $\pm$  0,09%. Für den 4,8mm Durchmesser ergab sich für die Keratokonushornhäute ein mittlerer prozentualer Anstieg von 28,2%  $\pm$  21,4% im Gegensatz zu den normalen Hornhäuten mit 9,9%  $\pm$  1,9%. Im äusseren 8,8 mm Durchmesser maßen sie einen Anstieg von 67,7%  $\pm$  35,6% verglichen mit dem Normalkollektiv mit 33,0%  $\pm$  7,7%. Auch die homogenere Zunahme der Dickenprogression zeigte sich im räumlichen Dickenprofil.<sup>5</sup>



Abb. 8: CTSP und PTI bei einem fortgeschrittenen Keratokonus.68

Abbildung 8 zeigt zum Vergleich das Bild eines fortgeschrittenen Keratokonus. Die Hornhaut ist mit einer Dicke von ca 220 µm sehr dünn. Die inhomogene und starke Zunahme der Dickenprogression sind hier gut zu erkennen.

In eine Studie von Saad und Gatinel konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Es zeigte sich sogar eine Überlegenheit gegenüber dem Placidoscheiben-Verfahren, welches die frühen ektatischen Veränderungen der Hornhaut noch nicht erkannte.<sup>6</sup>

#### 2.5 Der Keratokonus

Unter einem Keratokonus versteht man eine nicht entzündliche Degeneration der Hornhaut, die sich in einer progredienten Verdünnung und kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut äußert. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einem irregulären myopen Astigmatismus sowie zu einer Trübung der Hornhaut. Meist sind beide Augen betroffen.<sup>69</sup> Die frühe Diagnose ist wegen unterschiedlicher Therapieoptionen und Vermeidung von Komplikationen von immenser Wichtigkeit. Diagnostiziert wird der Keratokonus meist im jungen Erwachsenenalter. In einer Studie von Lass et al. waren 70% der Patienten zwischen 21 und 40 Jahre alt, nur 10% waren älter als 50 Jahre.<sup>70</sup>

Die Prävalenz des Keratokonus beträgt etwa 54 pro 100.000 Einwohner.<sup>70</sup> Des weiteren spielt auch die ethnische Herkunft eine Rolle. Asiaten erkranken häufiger als Kaukasier.<sup>71</sup> Georgiou zeigte in seiner Studie eine Inzidenz von 25 pro 100.000 Asiaten pro Jahr. Bei der weißen Bevölkerung waren es lediglich 3,3 pro 100.000 pro Jahr.

Neben diesen ethnologischen Unterschieden zeigten sich auch familiäre Häufigkeiten. In 6-10% findet sich eine familiäre Häufung mit meist dominantem Erbgang.<sup>73,74</sup> Auch molekulargenetische Ursachen für die Entstehung eines Keratokonus wurden untersucht, jedoch war es bisher nicht möglich, ein spezifisches Gen ausfindig zu machen. Man ist sich bis heute einig, dass genetische Ursachen eine Rolle spielen, die Krankheit jedoch als multifaktorielle Genese zu betrachten ist.<sup>70,75,76</sup>

Außerdem konnten Assoziationen zu anderen Krankheiten und syndromalen Erkrankungen gefunden werden. Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis scheinen hier, auch im Zusammenhang mit Augenreiben, eine Rolle zu spielen. Hinzukommen die syndromalen Erkrankungen wie Trisomie 21, Turner oder Marfan Syndrom, bei denen der Keratokonus gehäuft auftritt.<sup>77,78</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Keratokonushornhäuten die im Stroma befindlichen Kollagenfibrillen vermindert und deutlich ungeordneter liegen sowie ihren Kontakt zur Bowman Membran verloren haben. Des weiteren zeigte sich eine Missverteilung zwischen proteolytischen und lysosomalen Enzymen zu Proteaseinhibitoren, was zu einer Störung der kornealen Homöostase führt.<sup>79,80</sup> Aufgrund der fortschreitenden Verdünnung verliert die Hornhaut nach und nach ihre Form und bildet den für die Krankheit typischen Konus (Kegelform) aus (Abbildung 9).



Abb 9: Keratokonus mit typischer kegelförmigen Protusion.<sup>81</sup>

Durch diese mikro- und makroskopischen Veränderungen kommt es zu einem fortschreitendem Astigmatismus und einer ausgeprägten Myopie mit zunehmender Verschlechterung des scharfen Sehens. Durch den zunehmenden irregulären Astigmatismus ist ein Ausgleich mit Brillengläsern schnell nicht mehr möglich.

In fortschreitenden Stadien sind typische Spaltlampenzeichen wie der Fleischer Ring, Vogt-Linien und Narbenbildung zu erkennen. Bei weiterem Progress kommt es zu Rissen in der Descemet Membran. Durch den folgenden stromalen Hydrops kommt es zum Hornhautödem mit Schmerzen und Visusverlust.<sup>82</sup>

Als Diagnostikverfahren eignen sich unter anderem die Strich- Skiaskopie, die Spaltlampenuntersuchung, das Reflexbild einer Placidoscheibe oder das Ophtalmometer. Es hat sich jedoch in den letzten Jahren die korneale Topographie in Kombination mit der Tomographie als Goldstandard etabliert.<sup>75</sup>

Die frühzeitige Erkennung von ektatischen Hornhautveränderungen ist von großer Bedeutung für den refraktiven Chirurgen. Bei frühen und subklinischen Keratokonusformen reicht jedoch die Darstellung der Vorderseite der Hornhaut allein nicht aus.<sup>83</sup> Da in dieser Studie die auf dem Scheimpflugprinzip arbeitende Pentacam zum Einsatz kam, soll hier auf Diagnose- und Screeningverfahren mit eben diesem Gerät eingegangen werden. Die Pentacam erlaubt mit ihrer Scheimpflug- Bildgebung die komplette Vermessung des vorderen Augenabschnitts, vor allem der Hornhautvorder- und rückfläche. Die mit der Pentacam erhobenen Parameter bieten den Vorteil, dass nicht nur ein einziger oder wenige Werte den Hinweis auf einen möglichen Keratokonus geben. Zusätzlich zu den Pachymetriewerten erhält man darüber hinaus Informationen über die Vorderkammertiefe, Hornhautvolumen, den dünnsten Punkt sowie die vom dünnsten Punkt ausgehende Hornhautdickenprogression.<sup>5,84,85</sup> Viele vorausgegangene Studien haben gezeigt, dass die zentrale und die am dünnsten Punkt gemessene Hornhautdicke signifikant dünner sind als in den Kontrollgruppen.<sup>5,24,62,</sup> Das gilt sowohl für die Diagnose des subklinischen Keratokonus, wie auch manifeste Formen der Erkrankungen.

Kovács et al.<sup>84</sup> konnten zeigen, dass sich auch die Vorderkammertiefe signifikant von normalen Augen unterscheidet. Es ergaben sich signifikant tiefere Werte für die Vorderkammertiefe an allen gemessen Punkten. Gemessen wurde im Zentrum, an der dünnsten Stelle, sowie im Abstand von 1,0, 2,0 und 3,0 mm parazentral. Bei Vorderkammervolumen und Vorderkammerwinkel konnten sie keinen Unterschied im Vergleich zum Normalkollektiv feststellen. Zu diesem Ergebnis kamen ebenso Uçakhan et al.<sup>85</sup>, die unter anderem auch das korneale Volumen untersuchten. Sie fanden heraus, dass das Hornhautvolumen bei Keratokonus signifikant niedriger ist als beim Normalkollektiv. Ambrósio et al.<sup>5</sup> konnten ebenso ein signifikant niedrigeres corneales Volumen aufzeigen. Sie ermittelten, dass Keratokonus Hornhäute im Mittel 0,943 mm<sup>3</sup> weniger Volumen haben.

Ein weiteres Merkmal des Keratokonus ist die übermäßige Elevation der kornealen Rückseite. Man nimmt ebenfalls an, dass diese Veränderungen die ersten nachweisbaren der ektatischen Hornhaut sind. De Sangtis et al.<sup>38</sup> konnten hier für die Erkennung eines klinisch manifesten Keratokonus eine Sensitivität von 97,3% und eine Spezifität von 96,9% messen. Mit einer Sensititvität und Spezifität von 68% und 90,8% ließ sich der subklinische Keratokonus jedoch nicht so gut von der normalen Hornhaut diskriminieren. Als Grenzwerte wurden hier für den Keratokonus 35 µm und für den subklinischen Keratokonus 29 µm gewählt.



Abb 10: Pentacam 4-Farbdarstellung-refraktiv am Beispiel eines Keratokonus.<sup>86</sup>

Abbildung 10 zeigt die Pentacam- Darstellungskarte ,4-Farbdarstellung-refraktiv' am Beispiel eines fortgeschrittenen Keratokonus mit typischen Veränderungsmustern. Man erkennt den dezentrierten Apex, eine verminderte zentrale Hornhautdicke und die Dicke am dünnsten Punkt der Hornhaut misst <400 µm. Auch auf der im rechten unteren Bild zu findenden Höhenkarte der Hornhautrückfläche ist die für den Keratokonus typische Erhöhungserscheinug zu finden.

Ein initialer Therapieversuch kann zunächst mit einer Brille versucht werden. Jedoch zeigen viele Patienten bei Diagnosestellung meist schon einen fortgeschrittenen Astigmatismus, der nicht mehr mit einer Brille korrigiert werden kann. Der Goldstandard der Keratokonuskorrektur ist jedoch die formstabile Kontaktlinse. Fortgeschrittene Stadien der Erkrankung machen jedoch das Anpassen einer individuellen Linsenform notwendig.

Als weitere Möglichkeit zur Korrektur des Keratokonus hat sich die Implantation von intracornealen Ringsegmenten bewährt. Einsatzgebiet ist hier der milde bis moderate Keratokonus. Diese Ringsegmente, auch Intacs (Fa. Intacs Addition Technology, Lombard, USA) sind synthetisch und bestehen aus PMMA (Polymethylmethacrylat). Diese wurden zunächst in der refraktiven Chirurgie zur Korrektur von leichten bis mäßigen Myopien eingesetzt, finden jedoch seit einiger Zeit auch ihren Einsatz in der Keratokonustherapie. Mit dem Femtosekundenlaser oder einer mechanischen Klinge wird ein Tunnel in das Stroma und darüber die Ringsegmente eingebracht. Mit den Segmenten wird eine Abflachung der Hornhautvorderfläche erreicht, was zu einer Verminderung der Myopie und des Astigmatismus und somit zu einer deutlichen Visusverbesserung führt. Vorraussetzung ist eine minimale Hornhautdicke von 450 µm.<sup>87,88</sup>

Vega-Estrada et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit 611 Keratokonusaugen zeigen, dass es zu einer signifikanten Verbessereung des Visus gekommen ist.<sup>82</sup>

Komplikationen treten sehr selten auf und sind teilweise nur vereinzelt beschrieben. Zu diesen gehören die Vorderkammerperforation, infektiöse Keratitis, Neovaskulariserung, oder Segmentdezentrierung.<sup>81</sup>

Die einzige Methode, die potentiell in der Lage ist, die eigentliche Krankheitsprogression zu stoppen, ist die Kollagenguervernetzung (Riboflavin-UVA-Crosslinking, CXL). Indiziert ist diese Methode, um eine weitere Progression der Erkrankung zu vermeiden und sie könnte auch bald zur prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.<sup>83</sup> Mit dem Riboflavin-UVA-Crosslinking soll eine Stabilisierung der Kollagenfasern in der Hornhaut erreicht werden. Dabei wird das Hornhautstroma zunächst mit einer Riboflavinlösung gesättigt. Anschließend erfolgt die Bestrahlung mit UVA- Licht. Die dadurch entstehenden freien Sauerstoffradikale führen zu kovalenten Verbindungen der Kollagenfibrillen und so insgesamt zu einer Stabilisierung der Hornhaut.<sup>89</sup>

Entscheidende Vorraussetzung für diese Therapiemethode ist auch hier wieder die Hornhautdicke, die mindestens 400 µm betragen sollte, um das Hornhautendothel zu schützen.<sup>90</sup> Als Ultima-Ratio-Therapie bei einer zentralen Hornhautvernarbung und einem Visus <0,1, hat sich die Keratoplastik (Hornhauttransplantation) mit guten Langzeitergebnissen bewiesen.<sup>91</sup> Hier werden hauptsächlich zwei Methoden angewendet, die perforierende Keratoplastik, sowie die tiefe lamelläre Keratoplastik (Deep anterior lamellar keratoplasty, DALK), bei der die Descemet- Membran und das darunterliegende Endothel des Empfängers belassen wird.

DALK scheint eine alternative Methode zur perforierenden Keratoplastik zu sein. Ein Vorteil ist die fehlende endotheliale Immunreaktion. Ein weiterer sehr großer Vorteil ist die Tatsache, dass das Auge im Rahmen der OP nicht eröffnet werden muss. Die gesamte Entfernung der Hornhaut und somit die Eröffnung des Auges birgt das große Risiko eines Bakterieneintritts sowie einer möglichen starken Blutung der Aderhaut. Ansonsten konnten in einer Studie von Reinhart et al. keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.<sup>92</sup>

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese Arbeit beruht auf einer multizentrischen und retrospektiven Studie, die sich aus einem Patientenkollektiv aus den privaten Care Vision Augenkliniken in Deutschland und Österreich, sowie der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf zusammenstellte.

Die Augen der Patienten (n = 4.184) wurden von medizinisch technischen Assistenten klinisch- ophtalmologisch untersucht. Die Datenerhebung erfolgte in Schwerpunktkliniken der refraktiven Chirurgie in Hannover, Köln, Berlin und Wien.

Für die Datenerhebung wurden die Augen der Patienten mit der Pentacam® untersucht.

Um ein möglichst gesundes Patientenkollektiv zu erhalten wurden die Augen von der Studie ausgeschlossen, bei denen die Pentacam automatisch einen "keratoconus classification grade >0", "abnormal", oder "post corneal surgery" erkannte. Des weiteren wurden Augen ausgeschlossen, die eine suspekte Erhöhung der Vorderseite (>10 µm) sowie der Rückseite (>15 µm), aufwiesen. Als Referenzfläche diente hier die best-fit-sphere (BFS, gemessen über den zentralen 8mm)<sup>31</sup>, in Kombination mit einer Dezentrierung des Apex und der Korneadicke am dünnsten Punkt <500 µm. Traf dies für ein Auge zu, so wurden beide Augen aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Augen ausgeschlossen, die Zeichen einer Infektion aufwiesen, pathologische Trockenheitszeichen im Sinne eines Sicca- Syndroms, korneale Narben aufwiesen, oder bereits einen refraktivchirurgischen Eingriff hatten.

War der Patient Kontaktlinsenträger, so musste er eine minimale Tragepause von 4 Tagen (weiche Linsen), beziehungsweise 14 Tagen (harte Linsen) einhalten.

Die Patienten mussten für die retrospektive Datenanalyse ihre schriftliche Zustimmung geben. Das lokale Ethikkomitte in Hamburg stimmte der Datenauswertung zu.

Für die statistische Analyse wurde jeweils ein Auge jedes Patienten randomisiert ausgewählt, sodass nach Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 4.184 Augen (2.101 rechte Augen [OD] und 2.083 linke Augen [OS]) in die statistische Datenanalyse eingeschlossen werden konnten.

Die Messungen wurden mit einem rotierenden Scheimpflug System (Pentacam, Firma Oculus, Dudenhofen, Deutschland) vorgenommen.

Aus der Pentacam Analysesoftware wurden folgende Daten ausgewählt und in eine Microsoft Excel ® Tabelle übernommen.

- Keratometrie- Werte der steilen (K2) und flachen Achse (K1)
- Hornhautvolumen
- Die Dicke der Hornhaut am dünnsten Punkt
- Die Zunahme der Hornhautdicke, ausgehende vom dünnsten Punkt in 2mm, 4mm, 6mm und 8mm Entfernung (entspricht dem corneal thickness spatial profile)
- Für jeden CTSP Parameter wurde die prozentuale Zunahme der Hornhautdicke (PTI) nach der Formel von Ambrosio et al.<sup>73</sup> (CT@x – TP)/TP berechnet. CT = mittlere Hornhautdicke an jedem Ring, x = Durchmesser der imaginären Ringe um die dünnste Stelle (TP, Thinnest Point)

## 3.1.2. Statistische Analyse

Die ausgewählten Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel®) übertragen und mit der SSPS- Software (Version 17; SPSS, Inc., Chicago, IL) ausgewertet. Alter, Refraktion, Brechkraft, corneales Volumen und Pachymetrie wurden als kontinuierliche Variablen gewählt. Außer der Refraktion folgten alle Variablen einer Normalverteilung.

Zunächst wurden die Korrelationen der unabhängigen Variabeln mit der Hornhautdickenprogression analysiert. Im Anschluss wurde eine einfach wiederholte
Varianzanalyse durchgeführt, um den Gesamteffekt auf die gemessenen Distanz vom dünnsten Punkt bis in die Peripherie hin zu beurteilen.

Danach erfolgte eine erneute Varianzanalyse mit wiederholten Messungen, um den Effekt der biometrischen Faktoren sphärisches Äquivalent, maximale Brechkraft (Kmax), Hornhautvolumen, Alter und Geschlecht, auf die Veränderung der Hornhautdicke in die Peripherie zu untersuchen.

Für die weitere Einteilung wurden die kontinuierlichen Variablen Alter, Refraktion und Brechkraft in weitere Untergruppen eingeteilt.

Der refraktive Status wurde in Myopie (SE = sphärisches Äquivalent < - 0,5 Dioptrien) und Hyperopie (SE> 0,5 Dioptrien) unterteilt. Die Keratometriegruppen wurden eingeteilt in  $\leq$ 42,74 D, 42,75 – 43,74 D, 43,75 – 44,75 D und  $\geq$ 44,75 D.

Die Altersgruppen wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: ≤ 29 Jahre;

Gruppe 2: 30 - 39 Jahre; Gruppe 3: 40 - 49 Jahre; Gruppe 4:  $\geq 50$  Jahre.

Die Vorraussetzung für dieses Test- Design ist Sphärizität, welche die Varianzen als Einhaltung der Homogenität erfüllen müssen. Die Vorraussetzung wurde nach der Durchführung des Mauchly's- Sphärizitäts- Tests nicht erfüllt. Um eine Ungenauigkeit des F- Tests zu vermeiden, wurde das Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser angewendet. Des weiteren wurde die Pillai - Spur für die Multivariate- Tests verwendet, da diese keine Sphärizität voraussetzt.

Mit dem T- Test wurde das Hornhautdickenprofil sowie die prozentuale Dickenprogression dieser Population mit der von Ambrosio's Studiengruppen<sup>5</sup> (normale und Keratokonusaugen) aus Rio De Janeiro, Brasilien, verglichen. Ein p- Wert bis <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

# 4.0 Ergebnisse

Die Studie beinhaltete 4.184 Augen (2101 rechte Augen und 2083 linke Augen) von 4.184 Patienten aus einem refraktivchirurgischen Patientenkollektiv. Die Studie zählte 1.737 männliche und 2.441 weibliche Personen. Das mittlere sphärische Äquivalent (SE) war -3,2 Dioptrien mit einer Standardabweichung (SD) von 2,9 D. Die mittlere Keratometrie ergab einen Wert von 43,7 D mit einer SD von 1,45 D. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer war 36 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren.

# 4.1 Deskriptive Daten des Hornhautdickenprofils

Tabelle 1 zeigt die deskriptiven Daten der gemessenen Pachymetriewerte. Des weiteren stellt sie das Hornhautdickenprofil (CTSP) mit den mittleren Pachymetriewerten der konzentrischen Ringe mit entsprechendem Abstand vom dünnsten Punkt der Hornhaut. Der dünnste Punkt präsentierte sich mit einer Dicke von 549  $\pm$  33 µm.

	CTSP						
Pachymetrie	TPCT	2mm	4mm	6mm	8mm		
Mittelwert (µm)	549	556	583	631	701		
SD (µm)	33	33	33	35	40		
Minimum (µm)	431	446	479	522	564		
Maximum (µm)	688	694	719	773	846		

Tab. 1: Deskriptive Daten des Hornhautdickenprofils (CTSP), SD = Standardabweichung, n = 4184

## 4.2 Pearson's Korrellationskoeffizient

Um den statistischen Zusammenhang der einzelnen Parameter auf das Hornhautdickenprofil zu überprüfen, wurde der Pearson's Korrelationskoeffizient berechnet. Statistisch signifikante Korrelationen zeigten sich bei fast allen mittleren Dicken der Hornhautdurchmesser des Dickenprofils (CTSP) und den untersuchten Faktoren in dieser Studie.

Signifikant waren das sphärische Äquivalent, die Keratometrie, das Hornhautvolumen und das Alter. Das Geschlecht korrelierte nur teilweise und die Augenseite zeigte keine statistische Relevanz in Bezug auf das CTSP. Es zeigte sich ein hoher linearer Zusammenhang zwischen dem Hornhautvolumen und dem CTSP (p<0,001). Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Biometrische	CTSP						
Faktoren	TPCT	2mm	4mm	6mm	8mm	10mm	
SE	0,08 ***	0,09 ***	0,11 ***	0,10 ***	NS	-0,06 ***	
Keratometrie	-0,1 ***	-0,09 ***	-0,07 ***	NS	0,09 ***	0,21 ***	
Hornhautvolumen	0,81 ***	0,82 ***	0,85 ***	0,91 ***	0,97 ***	0,91 ***	
Alter	0,04 *	0,05 **	0,06 **	NS	-0,17 **	-0,29 **	
Geschlecht (්)	NS	NS	NS	NS	-0,04*	-0,05 *	

Tab. 2: Pearson's Korrelationskoeffizient für die Korrelation der ausgewählten biometrischen Faktoren mit dem Hornhautdickenprofil (CTSP). SE = sphärisches Äquivalent, signifikant auf dem 0,05\*, 0,01\*\* und 0,001\*\*\* Niveau. N S = statistisch nicht signifikant.

## 4.3 Vergleich der CTSP- Werte mit der südamerikanischen Kohorte

Abbildung 11 zeigt das Hornhautdickenprofil unserer Studienpopulation, bestehend aus einer zentraleuropäischen Kohorte, die als Anwärter im Rahmen eines refraktivchirugischen Eingriffs randomisiert ausgewählt wurde. Gleichzeitig sind hier die Daten der Ambrósio- Studiengruppe<sup>67</sup> aufgetragen. Sie zeigen eine südamerikanische gesunde und eine Keratokonus Kohorte.



Abb 11: Vergleich der CTSP- Werte der südamerikanischen und zentraleuropäischen Kohorte. 0mm = dünnster Punkt (TPCT), 0mm – 8mm – Kreisdurchmesser mit steigender Entfernung vom dünnsten Punkt ergeben das CTSP, Werte in µm

Wie in Abbildung 11 deutlich zu sehen ist, präsentiert sich die Kohorte dieser Studie (zentral europäische) mit signifikant dickeren Hornhäuten an allen Durchmessern des Dickenprofils im Vergleich zur brasilianischen Gruppe von Ambrosio (p<0,001). Ebenso signifikant zeigte sich der Unterschied zwischen dieser Kohorte und Ambrósio's Keratokonus- Gruppe.

Die Auswertung des PTI- anstatt des CTSP Wertes zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte in dieser Studie und der von Ambrósio gemessenen PTI Werte.

## 4.4 Varianzanalyse

Im Rahmen der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Messpunkten in Bezug auf komplette Veränderung der Hornhautdicke (mittlere Hornhautdicke der 5 CTSP- Durchmesser) untersucht. Ein signifikanter Unterschied der gesamten Pachymetrieveränderung fand sich lediglich bei Patienten mit Myopie und Hyperopie, F(1.4174)=19,4 p<0,001  $\eta_2^2$ (Partial Eta squared)=0.005.

Um weitere beeinflussende Faktoren zu finden, führten wir eine erneute Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durch. Diese beinhaltete den mittleren Pachymetriewert jedes Durchmessers der Dickenprogression und die schrittweise Einbeziehung von potentiell beeinflussenden Faktoren wie die Augenseite, die Refraktion, die Keratometrie, das Alter und das Geschlecht (vergleiche Model 2-6; Tabelle 3).

Wegen der bereits dargestellten starken Korrelation des Hornhautvolumens mit der cornealen Dickenprogression (CTSP, Tabelle 2) wurde auf eine weitere Analyse von möglichen Interaktionen zwischen beiden Parametern verzichtet.

Wie in Tabelle 3 dargestellt zeigten, neben dem erwarteten hohen Einfluss des Abstandes vom dünnsten Punkt, die Refraktion und das Alter den höchsten Einfluss auf die Hornhautdickenprogression.

Einflussfaktoren	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
Abstand vom dünnsten Punkt (0/2/4/6/8 mm)	0,977 *	0,977 *	0,943 *	0,947 *	0,948 *	0,951 *
Abstand und zusätzliche Augenseite	-	NS	NS	NS	NS	NS
Zusätzlich Refraktion	-	-	0,020 *	0,03 *	0,002 *	0,002 *
Zusätzlich Alter	-	-	-	0,118 *	0,119 *	0,126 *
Zusätzlich Geschlecht	-	-	-	-	0,009 *	0,002 *
Zusätzlich Keratometrie	-	-	-	-	-	0,067 *
Fehler	1579065	1578319	1546406	1364330	1352184	1261323
Ν	4.184	4.184	4.184	4.184	4.184	4.184

Tab 3: Varianzanalyse mit wiederholten Messungen. Einfluss der allgemeinen Faktoren auf die Hornhautdickenprogression. Partial Eta berechnet aus Effekt / (Effekt+Fehler)

<sup>\* =</sup> signifikant auf 0,001 Niveau.

## 4.5 Interaktionen

Außer für die Augenseite wurden zwar kleine, jedoch statistisch relevante Einflüsse aller verwendeter Variablen in Bezug auf die zunehmende Hornhautdicke vom dünnsten Punkt bis in die Peripherie ermittelt.

# 4.5.1 Einfluss der Refraktion – Myopie und Hyperopie

Es zeigte sich ein sehr kleiner, jedoch statistisch relevanter Einfluss der Refraktion als Myopie und Hyperopie auf die mittlere Pachymetrie auf jedem CTSP- Ring [F (1.17,4875)=8.502 p=0,002  $\eta_2^2$ (Partial Eta squared)=0.002]. Die Multivariatetest bestätigte dieses Ergebnis mit V=0,029, F(4,4171)=31,668, p<0,001,  $\eta_2^2$ (Partial Eta squared)=0.029.

Um diese Effekte der Refraktion genauer zu untersuchen, wurden wiederholte Kontrastrechnungen zum Vergleich der einzelnen mittleren Pachymetriewerte zu den jeweils vorherigen durchgeführt. Diese Auswertung ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der Refraktion auf die mittleren Pachymetriewerte des CTSP [0mm to 2mm: F(1, 4174)=90.337, p<0.001,  $\eta_{2}^{2}$ =0.021; 2mm to 4mm: F(1, 4174)=63.178, p<0.001,  $\eta_{2}^{2}$ =0.001; 6mm to 8mm: F(1, 4174)=11.374, p=0.001,  $\eta_{2}^{2}$ =0.003].

Diese stufenweise untersuchten Effekte der myopen und hyperopen Augen auf die Hornhautdickenprogression sind in Abbildung 12 grafisch dargestellt.



Abb 12: Einfluss der Refraktion (Myopie, Hyperopie) auf die mittlere Hornhautdicke auf jedem Durchmesser des CTSP.

Myope und hyperope Augen unterschieden sich nur geringfügig bei der Betrachtung der pachymetrischen Werte und der Entfernung vom dünnsten Punkt der Hornhaut. Jedoch zeigten myope Augen eine signifikant dünnere Hornhaut als die hyperopen Augen. Obwohl eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte, zeigte die nur geringfügige Annäherung der beiden Graphen eine lediglich geringe Interaktion zwischen der Dickenprogression und der Refraktion.

#### 4.5.2 Einfluss der Keratometrie

Auch die Keratometrie zeigte einen statistisch signifikanten Effekt auf die zunehmende Hornhautdicke [F (3.5,4875)=100.23, p<0.001,  $\eta_{s}^{2}$ =0.067]. Wiederholte Kontrasttests ergaben statistisch signifikante Interaktionen bei der Betrachtung der Pachymetriewerte und den unterschiedlichen Keratometriegruppen an jedem Durchmesser des CTSP [0mm to 2mm: F(3,4174)=24.316, p<0.001,  $\eta_{s}^{2}$ =0.017; 2mm to 4mm: F(3, 4174)=40.547, p<0.001,  $\eta_{s}^{2}$ =0.028; 4mm to 6mm: F(3, 4174)=61.59, p<0.001,  $\eta_{s}^{2}$ =0.042; 6mm to 8mm: F(3,4174)=122.775, p<0.001,  $\eta_{s}^{2}$ =0.081].

Diese schrittweise getesteten Effekte der unterschiedlichen Keratometriemetriegruppen auf die Dickenprogression vom dünnsten Punkt in die Peripherie sind in Abbildung 13 dargestellt.



Abb. 13: Einfluss der Keratometriegruppen auf die Dickenprogression vom dünnsten Punkt in die Peripherie. Keratometriewerte in Dioptrien

Auch wenn sich innerhalb der 4mm Zone nur eine geringfügige Beziehung darstellt, so zeigen die sich kreuzenden Kurven einen deutlichen Effekt in Anbetracht der

zunehmenden Hornhautdicke und dem Grad der Keratometrie. Es zeigt sich weiterhin, dass Personen mit steileren Hornhäuten eine dünnere Hornhaut am dünnsten Punkt aufweisen sowie eine stärkere Dickenzunahme in die Peripherie haben als Personen mit flacherer Keratometrie.

#### 4.5.3 Einfluss des Alters

Auch in Bezug auf das Alter konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Hornhautdickenprogression dargestellt werden [F (3.5,4875)=200.483, p<0.001,  $\eta_2^2=0.126$ ]. Ebenso zeigten die wiederholten Kontrastrechnungen einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters [0mm to 2mm: F(3,4174)=60.566, p<0.001,  $\eta_2^2=0.044$ ; 2mm to 4mm: F(3, 4174)=5.666, p=0.001,  $\eta_2^2=0.004$ ; 4mm to 6mm: F(3, 4174)=122.935, p<0.001,  $\eta_2^2=0.081$ ; 6mm to 8mm: F(3,4174)=376.908, p<0.001,  $\eta_2^2=0.213$ ]. Die Resultate sind in Abbildung 14 grafisch dargestellt.



Abb. 14: Einfluss des Alters auf die Hornhautdickenprogression

Auch in der Beziehung zwischen Alter und der CTSP zeigt der Graph beinahe keinen Einfluss im Bereich des 0 bis 4mm Abstandes vom dünnsten Punkt.

Im weiteren Verlauf zeigt sich jedoch eine zunehmende Beziehung zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen und der fortschreitenden Pachymetrie. Mit zunehmendem Abstand vom dünnsten Punkt hat das Alter einen größeren Einfluss.

Die Analyse des Alters zeigt weiterhin, dass jüngere Personen eine dünnere Hornhaut am dünnsten Punkt aufweisen sowie eine stärkere Hornhautdickenprogression in die Peripherie im Vergleich zu älteren Personen haben.

#### 4.5.4 Geschlecht

Genau wie für die Refraktion, stellte sich eine statistisch signifikante, jedoch praktisch nur geringe Beziehung zwischen der zunehmenden Hornhautdicke an den wachsenden Durchmessern des CTSP und des Geschlechts (männlich, weiblich) dar [F (1.17,4875)=8.502 p=0.002,  $\eta_{e}^{2}$ (Partial Eta squared)=0.002]. Der Multivariatetest [V=0.010, F(4,4171)=10.027, p<0.001,  $\eta_{e}^{2}$ (Partial Eta squared)=0.010] und die wiederholten Kontrasttests [0mm to 2mm: F(1,4174)=12.969, p<0.001,  $\eta_{e}^{2}$ =0.003 [2mm to 4mm: F(1, 4174)=2.617, p=0.106,  $\eta_{e}^{2}$ =0.001; 4mm to 6mm: F(1, 4174)=9.285, p=0.002,  $\eta_{e}^{2}$ =0.002; 6mm to 8mm: F(1,4174)=15.003, p<0.001,  $\eta_{e}^{2}$ =0.004] bestätigten ebenfalls diese Ergebnisse.



Abb. 15: Einfluss des Geschlechts (männlich/weiblich) auf die Hornhautdickenprogression

Die sich nahezu nicht unterscheidenden Graphen zeigen den kaum erfassbaren, jedoch statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Hornhautdickenzunahme und dem Geschlecht genauso wie den geringen Effekt des Geschlechts auf das CTSP.

#### 5.0 Diskussion

Das Erkennen von ektatischen Hornhauterkrankungen wie dem Keratokonus ist entscheidend für das Screening und die Evaluation von Anwärtern in der refraktiven Chirurgie. Bei der Durchführung einer LASIK- Behandlung kann es bei nicht erkanntem subklinischen Keratokonus im postoperativen Verlauf zu einer Progression der Ektasie kommen.

Die Pachymetrie mit der Messung der zentralen Hornhautdicke wurde in der jüngeren Vergangenheit ausgiebig untersucht und ihr Stellenwert in der Augenheilkunde ist unantastbar.

Neben der zentralen Hornhautdicke existiert ein inferiotemporal gelegener dünnerer Punkt, der als möglicher Ausgangspunkt ektatischer Hornhauterkrankungen gilt. Rüfer et al.<sup>12</sup> zeigten in einer Studie mit dem Orbscansystem, dass dieser Punkt in rechten Augen zu 59,2% und in linken Augen zu 66,6% im inferiotemporalen Quadranten liegt. Khoramnia et. al. zeigten eine inferiotemporale Lage von über 92% auf.<sup>14</sup> Diese Tatsache könnte die inferiotemporale Lage der post- LASIK- Ektasie und die Lage der Protusionsspitze beim Keratokonus erklären.<sup>43</sup>

Ambrósio et al.<sup>5</sup> maßen für den dünnsten Punkt einen Wert von 536,5 ± 36,7 µm. Hosseini et al.<sup>59</sup> zeigten in ihrer Studie für den dünnsten Punkt eine Dicke von 539 ± 35,08 µm. Die Ergebnisse sind deutlich niedriger als die hier gemessene Dicke am dünnsten Punkt mit 549 ± 33 µm, was mit der unterschiedlichen ethnischen Herkunft der Probanden zu erklären ist (Ambrósio: Südamerika, Hosseini: Asien).

Ausgehend vom dünnsten Punkt der Hornhaut lässt sich das Hornhautdickenprofil (CTSP) sowie die prozentuale Dickenzunahme (PTI) ableiten. Dieses hat in der jüngeren Vergangenheit eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von frühen Formen des Keratokonus gezeigt.

Ambrósio et al.<sup>5</sup> verglichen in einer Studie 46 Augen mit dem subklinischen Bild eines Keratokonus mit 364 normalen Augen und maßen den dünnsten Punkt der Hornhaut und davon ausgehend die Hornhautdickenprogression sowie die prozentuale Dickenzunahme. Es zeigten sich signifikante Unterschiede auf allen Positionen der gemessen Hornhautdicke und die Studiengruppe zeigte so eine sensitive und spezifische Methode auf, Keratokonusaugen von normalen zu unterscheiden. In der gesunden Gruppe wurde der dünnste Punkt mit 537  $\pm$  36,7  $\mu$ m gemessen. Für den 4,8 mm Kreisdurchmesser zeigte sich eine Dicke von

589 ± 36,9 µm und für den 8,8 mm Kreisdurchmesser eine Dicke von 712,2 ± 50,0 µm. Keratokonusaugen waren an allen Messstellen dünner und zeigten eine höhere prozentuale Dickenzunahme in die Peripherie. In der normalen Gruppe zeigten sie eine PTI für den 0,4 mm Kreisdurchmesser von 0,07% ± 0,09%. Für den 4,8 mm Kreisdurchmesser zeiget dich ein Wert von 9,9% ± 1,9% und für den 8,8mm Durchmesser maßen sie eine mittlere Dickenzunahme von 33,0% ± 7,7%. Hosseini et al.<sup>62</sup> kamen zu dem gleichen Ergebnis. Sie untersuchten das CTSP und die PTI in einer asiatischen Population. In der normalen Kontrollgruppe wurde der dünnste Punkt mit 539 ± 35,08 µm gemessen. Ausgehend von diesem maßen sie für die 2, 4, 6, und 8 mm Kreisdurchmesser eine Dicke von 551.83 ± 31.27 µm, 574.98 ± 35.39 µm, 627.75 ± 34.72 µm, 703.29 ± 38.18 µm. Für die PTI ermittelten sie Werte für die 2, 4, 6 und 8 mm Kreisdurchmesser von 1.38 ± 0.49%, 6.50 ± 1.00%, 15.87 ± 1.99%, 28.88 ± 3.74%. Diese Studie zeigte ebenso signifikante Unterschiede im Vergleich zum subklinischen Keratokonus auf.

Bühren et al.<sup>93</sup> untersuchten mit dem Orbscan (Fa. Bausch & Lomb) in einem zentraleuropäischen Patientenkollektiv ebenfalls das Hornhautdickenprofil sowie die prozentuale Dickenzunahme ausgehend vom dünnsten Punkt und konnten ähnliche Ergebnisse aufzeigen. In der gesunden Kontrollgruppe mit 123 Augen zeigte sich die dünnste Stelle der Hornhaut 561  $\pm$  29 µm. In einem Kreisdurchmesser von 2,10 mm und 4,41 mm maßen sie Werte von 609  $\pm$  26 µm und 699  $\pm$  34 µm.

In der Vergangenheit basierte die Keratokonusdiagnostik auf der Analyse der cornealen Vorderfläche. Mit fortschreitenden technologischen Möglichkeiten im Bereich der cornealen Topo- und Tomographie ist es immer besser möglich, die Frühformen von ektatisch veränderten Hornhäuten von gesunden Hornhäuten zu unterscheiden. Seit kurzem erlauben Slit-Scanning- und Scheimpflugsysteme auch die Vermessung der Hornhautrückseite, der Dicke im Zentrum und in der Peripherie. Daraus ergaben sich neue diagnostische Möglichkeiten. So konnten auf den neuen pachymetrischen Daten bestehend neue intelligente Systeme entwickelt werden. So auch das von Belin und Ambrósio auf dem Pentacam- System beruhende Enhanced Ectasia Display (BAD), dass die Höhendaten der Hornhautvorder- und rückfläche

49

und dem pachymetrischen Datensatz kombiniert. Auch das von Ambrósio et al. entwickelte CTSP und PTI zeigte eine neue, sensitive und spezifische Möglichkeit, Frühformen von ektatisch veränderten Hornhäuten zu entdecken.

Da noch immer Uneinigkeit über die genauen Trennwerte besteht, ist die Unterscheidung von normaler Hornhaut zum subklinischen Keratokonus nach wie vor schwierig.<sup>5,61,63</sup>

Gegenwärtig existieren nur wenige Studien über die Hornhautdickenprogression und die prozentuale Dickenzunahme. Infolgedessen ist das Erstellen normativer Datensätze von großer Wichtigkeit, um bei der Unterscheidung von gesunder und erkrankter Hornhaut zu helfen.

Diese Studie präsentiert die bisher größte Kohorte bei der Gewinnung normativer Daten der Hornhautdickenprogression (corneal thickness progression) und den Einfluss von Keratometrie, Refraktion, Hornhautvolumen, Alter, Geschlecht und Augenseite. Die Analyse ergab eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Refraktion, Keratometrie, Hornhautvolumen, Alter und dem Hornhautdickenprofil (corneal thickness spatial profil, CTSP).

Trotz der zu erwarteten hohen Korrelation zwischen CTSP und dem Hornhautvolumen (höheres Volumen resultiert in einer höheren Pachymetrie) waren alle anderen statistisch signifikanten Korrelationen nur gering ausgeprägt. Die sich verändernden Korrelationen (Richtung und Stärke) zwischen der mittleren Pachymetrie eines jeden Durchmessers der konzentrisch aufsteigenden Ringe im CTSP und den analysierten Variabeln deuten auf interagierende Faktoren der Variabeln auf das CTSP hin.

Um diese Faktoren zu finden, wurden die Faktoren der dazu beitragenden Variabeln auf die Hornhautdickenprogression von einem zu anderen Kreisdurchmesser mit wiederholten Kontrastmessungen durchgeführt.<sup>94</sup> Infolgedessen konnte gezeigt werden, dass, bis auf die Augenseite, statistisch signifikante Interaktionen für alle untersuchten Faktoren mit der Hornhautdickenprogression bestehen.

Refraktion und Geschlecht zeigten einen statistisch signifikanten, jedoch nur geringen Zusammenhang mit dem CTSP. An dieser Stelle ist die Arbeit von Rüfer et al.<sup>12</sup> zu erwähnen, die ebenfalls den Einfluss der Refraktion auf die dünnste Stelle der

Hornhaut untersuchten. Sie zeigten in ihrer Studie, dass die Refraktion keinen Einfluss auf den dünnsten Punkt der Hornhaut zu haben scheint. Es konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden p=0,29. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass myope Augen signifikant dünnere Hornhäute im Verlauf des Hornhautdickenprofils aufweisen, sowie ein ebenso signifikanter Einfluss der Refraktion auf die Hornhautdicke am dünnsten Punkt und in die Peripherie p=0,002.

Das Alter und die Keratometrie andererseits zeigten einen starken Zusammenhang mit der zunehmenden Hornhautdicke. Die Analyse zeigte weiterhin die Relevanz der Distanz zum dünnsten Punkt der Hornhaut bei der Interpretation der Ergebnisse. Das Alter und die Keratometrie, die biometischen Faktoren mit dem stärksten Zusammenhang, zeigten einen wechselnden Effekt: Während die Beziehung von beiden Parametern auf das CTSP innerhalb der zentralen 4mm Ringdurchmesser nahezu vernachlässigbar war, nahm die Stärke der Interaktion mit zunehmender Hornhautdicke signifikant zu. In Bezug auf die Keratometrie messen Individuen mit steileren Hornhäuten eine dünnere Hornhaut am dünnsten Punkt (thinnest point of corneal thickness, TPCT) und eine stärkere Zunahme der Hornhautdicke in die Peripherie als Individuen mit flachen Hornhäuten und flacher Keratometrie.

Die negative Korrelation von niedrigen TPCT- Werten mit hohen Keratometriewerten der Hornhaut wurde bereits in anderen Studien analysiert. Linke et al. zeigten in einer großen Kohorte die 9031 Augen analysierte, für die flache Hornhaut (K<42,4D) eine mittlere Dicke von 552,59 µm, für die steile Gruppe (K> 47,5D) eine mittlere Hornhautdicke 542,95 µm.<sup>95</sup> Auch Prakash et al. kamen zu diesem Ergebnis. In ihrer Studie zeigte sich eine mittlere Hornhautdicke für die steile Hornhaut (hier >44D) 539.9 µm, die flache Hornhaut (<44D) 542.5 µm.<sup>96</sup>

Die Analyse des Alters zeigte, dass jüngere Individuen dünnere Hornhäute sowie eine stärkere Zunahme der Hornhautdicke in die Peripherie im Vergleich zu älteren Individuen aufweisen. Dieses Resultat ist ebenfalls vereinbar mit einer Orbscan basierten Studie von Linke et al.<sup>95</sup> mit der Analyse von Alter und TPCT. Rüfer et al. teilten in einer Studie seine Population in 2 Altersgruppen (10 bis 40 Jahre und 40 bis 80 Jahre). Auch hier zeigte sich, dass die jüngere Gruppe dünnere Hornhäute aufwies (534 µm) als die ältere Gruppe (541 µm).<sup>12</sup> Im Gegensatz hierzu, scheint die zentrale Hornhautdicke in keinem Zusammenhang mit dem Alter zu stehen.<sup>9</sup> Daneben haben einige Studien zeigen können, dass es mit zunehmendem Alter zu mikrostrukturellen Änderungen der Hornhaut kommt. Im Vergleich zur zentralen Hornhaut stellten Amann et al. eine zunehmende Endothelzellzahldichte parazentral und in der Peripherie fest.<sup>97</sup> Andere Studiengruppen zeigten eine nicht-enzymatische Zunahme des kollagenen Crosslinkings<sup>98</sup> zwischen den Kollagenmolekülen, zunehmende Kollagenfibrillendurchmesser und eine Abnahme des interfibrillären Abstandes,<sup>99</sup> was zu einer Erhöhung der Steifigkeit in Hornhäuten des älteren Menschen führt.<sup>100,101</sup>

Das Resultat dieser Studie demonstriert, dass die beobachteten Parameter Alter, sphärisches Äquivalent, Keratometrie, Augenseite und Geschlecht innerhalb des 4mm Ringdurchmessers vom dünnsten Punkt der Hornhaut ausgehend nicht mit der Hornhautdickenprogression interagieren. Relevant werden diese Ergebnisse für das frühe Keratokonus- Screening: Bereits in frühen Stadien der Erkrankung nimmt die Hornhautdicke ab. Dies führt zu einer Zunahme der cornealen Dickenprogression vom dünnsten Punkt der Hornhaut in die Peripherie. Ambrósio et al. proklamierten nun, dass die prozentuale Dickenzunahme (Percentage Thickness Increase, PTI) einen zuverlässigen Parameter für das Keratokonus- und Ektasie- Screening darstellt. Dieser Index beruht auf dem Hornhautdickenprofil (CTSP). Die PTI präsentiert die prozentuale Dickenzunahme vom dünnsten Punkt der Hornhaut in die Peripherie und erlaubt die gleichzeitige Analyse der Dickenprogression in Beziehung zum dünnsten Punkt der Hornhaut (TPCT).<sup>5</sup>

Somit bieten die auf die PTI bezogenen Analysen einen entscheidenden Vorteil: Wenn man eine prozentuale Dickenzunahme berechnet, passt sich der Index der Veränderung der Dicke der gesamten Population an. Infolgedessen lassen sich auch verschiedene ethnische Populationen einfach vergleichen und dies trotz bekannter unterschiedlicher absoluter Pachymetriewerte. In einem Artikel über die Genetik der zentralen Hornhautdicke werden die ethnischen Unterschiede der zentralen Hornhautdicke aufgezeigt.<sup>102</sup> Dieser Review- Artikel beschreibt einen deutlichen Unterschied der zentralen Hornhautdicke zwischen kaukasischen Patienten und indischen Patienten. Afrikaner zeigten dünnere Hornhäute im Vergleich zu den kaukasischen Populationen. Die Autoren folgerten, dass spezifische genetische Varianten in verschiedenen Populationen auftreten und dass diese eine zentrale Rolle des Ausmaßes der zentralen Hornhautdicke spielen. Diese aktuelle Analyse vergleicht die CTSP- Werte und die prozentuale Dickenzunahme zwischen Zentral- Europäern und der brasilianischen Kohorte von Ambrósio et al., was zu einer Unterstreichung dieser Postulierung führt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der CTSP- Werte, jedoch keine die prozentuale Dickenzunahme betreffend.

In Bezug auf die Analyse zwischen den einzelnen kornealen Messpunkten auf der Suche nach beeinflussenden Faktoren, zeigte sich nur eine geringfügige Wirkung auf die CTSP. Bei der Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten sich beeinflussende Effekte ab einem Kreisdurchmesser >4mm ausgehend vom dünnsten Punkt der Hornhaut.

Die Studie demonstriert statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Hornhautdickenprofil (CTSP) und den hier analysierten Variablen. Es zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen (p<0,001) zwischen dem CTSP und den eingeschlossenen Variablen Refraktion, Keratometrie, Alter und Geschlecht in Bezug auf die Hornhautdickenprogression. Neben dem hohen Einfluss des Abstandes vom dünnsten Punkt zeigten Alter und Geschlecht zeigten den stärksten Einfluss auf die Hornhautdickenprogression, gefolgt von Keratometrie und Refraktion. Bei der Anwendung von Progressionsindices, um zwischen einer normalen und einer pathologischen Hornhaut zu unterscheiden, beziehungsweise eine pathologische Dickenzunahme zu erkennen, ist die Kenntnis der Zunahme der interagierenden Effekte ab dem 4mm Ringdurchmesser vom dünnsten Punkt der Hornhaut relevant. Kein relevanter wechselwirkender Effekt zeigte sich in den zentralen 4mm Durchmesser, wohingegen sie mit zunehmender Entfernung vom dünnsten Punkt zunahmen.

Technologische Fortschritte haben in der jüngeren Vergangenheit die Entwicklung von intelligenten Systemen ermöglicht, die eine frühe, sensitive und auch spezifische Diagnostik der ektatischen Hornhauterkrankungen ermöglichen und so operative und postoperative Komplikationen zu minimieren vermögen. Des weiteren ist das frühe Erkennen wichtig und hilfreich für das adäquate Management und die Erhaltung der Lebensqualität.<sup>103</sup>

Im Hinblick auf die refraktive Chirurgie und das frühzeitige Erkennen ektatischer Hornhauterkrankung wie dem Keratokonus, spielt die corneale Tomographie mit der Vermessung der Hornhautvorder und –rückfläche sowie die Erstellung einer exakten Pachymetriekarte die zentrale Rolle. Um postoperative Komplikationen zu vermeiden sollte präoperativ eine Hornhautdicke von 450 µm sichergestellt sein, wobei der dünnste Punkt der Hornhaut, auch als möglicher Ausgangspunkt von Hornhautektasien, wie auch die zentrale Hornhautdicke die entscheidende Rolle spielen.

Aktuell scheint es kein einheitliches und definitives Diagnosesystem zu geben, sodass heute noch die Kombination von mehreren Untersuchungsparametern und biometrischen Faktoren diagnoseweisend sind. Die von de Sanctis et al. gemessene Sensitivität und Spezifität von 97,3% und 96,9% für die Erhöhung der cornealen Rückseite für den klinisch manifesten Keratokonus, konnte keine so gute Effektivität für die Diskriminierung des subklinischen Keratokonus zur normalen Hornhaut zeigen (68% und 90,8%). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Vermessung der Hornhautrückseite zwar sehr hilfreich ist, jedoch nicht als alleiniges diagnostisches Instrument für die Unterscheidung zwischen normaler Hornhaut und frühen Keratokonusstadien geeignet ist.<sup>38</sup> Neben einer Dezentrierung des kornealen Apex, der Erhöhung der kornealen Rückfläche und einer progressiven Verdünnung existiert mit räumlichen Dickenprofil der Hornhaut sowie der prozentualen dem Dickenzunahme eine weitere sensitive Methode ektatische Hornhautveränderungen in ihren Frühformen zu erkennen.

Das Ergebnis dieser Studie soll dazu beitragen, die normative Datenbank zu erweitern um das Verständnis der gesunden Hornhaut zu verbessern. Hierauf aufbauend werden neue allgemeine Trennwerte für das Erkennen von ektatischen Hornhäuten und das Keratokonus- Screening gefunden und somit die Unterscheidung zwischen gesunder und erkrankter Hornhaut zu erleichtert.

## 6. Zusammenfassung

Anhand eines großen Patientenkollektivs (n = 4184 Augen) konnte diese Studie zeigen, dass okuläre und allgemeinen Faktoren (vornehmlich das Alter und die Keratometrie) mit der Hornhautdickenprogression interagieren und dass diese Effekte insbesondere peripher des 4 mm Kreisdurchmesser zunehmen.

Es zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen Alter, Refraktion, Hornhautvolumen, Keratometrie und dem Hornhautdickenprofil (CTSP). Das Hornhautvolumen zeigte die stärkste positive Korrelation mit dem Hornhautdickenprofil (höheres Volumen – dickere Hornhaut), jedoch korrelierten alle anderen statistisch signifikanten Parameter mit dem CTSP nur geringfügig.

Es fanden sich statistisch hoch signifikante Interaktionen (p<0,001) zwischen den Variablen Refraktion, Keratometrie, Alter und Geschlecht und dem Hornhautdickenprofil. Alter und Geschlecht zeigten die stärksten Effekte gefolgt von Keratometrie und Refraktion. Limitierend bleibt anzumerken, dass die gezeigten Effekte nur gering ausgeprägt sind und die klinische Relevanz durch weitere gezielte Untersuchungen beleuchtet werden muss. Innerhalb des 4mm Kreisdurchmessers zeigten sich beinahe keine messbaren Effekte, diese nahmen erst mit zunehmender Entfernung vom dünnsten Punkt der Hornhaut zu.

Der dünnste Punkt der Hornhaut (TPCT) war im Mittel 549  $\pm$  33 µm dick. Die Hornhäute dieser zentraleuropäischen Studienpopulation präsentierten sich mit signifikant dickeren Hornhäuten im Vergleich zu Ambrósio's Keratokonus- und der Kontrollgruppe (p<0,001). Kein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der prozentualen Hornhautdickenzunahme (PTI) gezeigt werden.

Das Ergebnis dieser Studie soll dazu beitragen, die normative Datenbank zu erweitern und darauf aufbauend allgemeine Trennwerte für das Erkennen von ektatischen Hornhäuten und das Keratokonus- Screening zu finden um somit die Unterscheidung von gesunder und erkrankter Hornhaut weiter zu verbessern.

# 7. Literaturverzeichnis

- 1 Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. (2008) Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. J Cataract Refract Surg. May;34(5):789-95
- 2 Binder PS. (2007) Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. J Cataract Refract Surg. Sep;33(9):1530-8
- Binder PS. (2003) Ectasia after in situ keratomileusis. J Catarct Refract Surg
   Dec . 29(12) 2419-2429
- 4 Wilson SE, Klyce SD. (1994) Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. Ophthalmology. Jan;101(1):147-52.
- 5 Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. (2006) Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. J Cataract Refract Surg. Nov;32(11):1851-9.
- 6 Saad A, Gatinel D. (2010) Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov;51(11):5546-55.
- Querschnitt durch das menschliche Auge.
   Schmidt, Schaible (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Verlag, 5.
   Auflage, Kapitel Sehen, S. 243-286
- Schmidt, Schaible (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Verlag, 5.
   Auflage, Kapitel Sehen, S. 243-286
- 9 Prasad A, Fry K, Hersh PS. (2011) Relationship of age and refraction to central corneal thickness. Cornea. May;30(5):553-5.

- 10 Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. (2012) Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. Cont Lens Anterior Eye. Feb;35(1):39-45
- 11 Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. (2008) Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. Cornea. Aug;27(7):776-81.
- 12 Rüfer F, Sander S, Klettner A, Frimpong-Boateng A, Erb C. (2009) Characterization of the thinnest point of the cornea compared with the central corneal thickness in normal subjects.

Cornea. Feb;28(2):177-80

- Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. (1999) Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system.
   Br J Ophthalmol. Jul;83(7):774-8.
- 14 Khoramnia R, Rabsilber TM, Auffarth GU. (2007) Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg. May;33(5):830-6.
- Remington LA (2012) Clinical anatomy of the visual system,
   Elsevier Butterworth Heinemann Verlag, 3. Auflage, Kapitel 2 Cornea and
   Sclera, S. 10-39
- 16 Herrmann C, Ludwig U, Duncker G (2008) Korneale Topographie Oberflächenanalyse der Hornhaut. Ophthalmologe 05:193–206
- 17 Chen HB, Yamabayashi S, Ou B, Tanaka Y, Ohno S, Tsukahara S. (1997) Structure and composition of rat precorneal tear film. A study by an in vivo cryofixation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Feb;38(2):381-7.

18 Histologie der Hornhaut

Eagle (2011) Eye Pathology: An Atlas and Text, Lippincott Williams&Wilki, 2. Auflage Kapitel An Introduction to Ocular Anatomy and Histology, S. 1-13

- Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, Le T, Stingl A, Leitgeb R. (2012)
   Precise thickness measurements of Bowman's layer, epithelium, and tear film.
   Optom Vis Sci. 2012 May;89(5):E795-802.
- 20 Zuberbuhler B, Tuft S, Gartry D, Spokes D (2013) Corneal Surgery, Springer Verlag, 1. Auflage, Kapitel 1 Introduction – Anatomy of the Cornea and Conjunctiva, S. 1-28
- 21 Wilson SE, Hong JW. (2000) Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. Cornea. Jul;19(4):417-20.
- 22 Grehn F (2012) Augenheilkunde. Springer Verlag, 31. Auflage, Kapitel 8 Hornhaut, S. 87-108
- 23 Basak SK (2004) Low endothelial cell count and clear corneal grafts. Indian J Ophthalmol. Jun;52(2):151-3.
- Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, Huang D. (2008)
   Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry
   mapping. Ophthalmology. Dec;115(12):2159-66 ZUORDNUNG???
   (S:23oben)
- Das Scheimpflugprinzip.
   Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage
   Kapitel 17 The Use of Pentacam in a Cataract Practice S. 230

- Auffarth GU, Borkenstein AFM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer
   MP. (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen
   Diagnostik. Ophthalmologe. Sep;105:810–817.
- 27 Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio R, Elevation Based Corneal Tomography,
  2. Auflage, Jaypee Highlights 2012, S. 229 245
- 28 Wegener A, Laser H (2001) Optische Schnittbildvermessung des vorderen Augenabschnittes nach Scheimpflug: Möglichkeiten und Grenzen – eine Übersicht. Klin Monatsbl Augenheilkd 218: 67–77
- Lackerbauer C, Kampik A (2006) Scheimpflug-Imaging Neue diagnostische
   Möglichkeiten in der refraktiven Chirurgie. Klin Monatsbl Augenheilkd 223
   Supplement S2:3
- 30 Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Occulus
- 31 Übersichtsdarstellung der PentacamInterpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Occulus
- 4-Farbdarstellung- Refraktiv der Pentacam, Interpretaionsleitfaden,Pentacam, Fa. Occulus
- Saad E, Shammas MC, Shammas HJ. (2013) Scheimpflug corneal power measurements for intraocular lens power calculation in cataract surgery. Am J Ophthalmol. 2013 Sep;156(3):460-7.e2.
- Chen D, Lam AK. (2007) Intrasession and intersession repeatability of the
   Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye.
   J Cataract Refract Surg. Mar;33(3):448-54.

- Ruiz Simonato Alonso, Bruno Machado Fontes, Marcelo Palis Ventura,
   Renato Ambrósio Jr (2012) Repeatability of central corneal thickness
   measurement with the Pentacam HR system. Rev Bras Oftalmol; 71 (1): 14-7
- 36 Hashemi M, Falavarjani KG, Aghai GH, Aghdam KA, Gordiz A. (2013) Anterior segment study with the Pentacam Scheimpflug camera in refractive surgery candidates. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013 Jul-Sep;20(3):212-6.
- Kim SW, Byun YJ, Kim EK, Kim TI (2007) Central corneal thickness
   measurements in unoperated eyes and eyes after PRK for myopia using
   Pentacam, Orbscan II, and ultrasonic pachymetry. J Refract Surg 23: 888–894
- de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. (2008)
   Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by
   Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus.
   Ophthalmology. Sep;115(9):1534-9.
- 39 Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M. (2013) Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. J Ophthalmic Vis Res. Jul;8(3):213-9.
- 40 Wu 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. Jan;252(1):91-9
- Copt RP, Thomas R, Mermoud A (1999) Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma.
   Arch Ophthalmol. Jan;117(1):14-6.

- 42 Iliev ME, Meyenberg A, Buerki E, Shafranov G, Shields MB. (2007) Novel pressure-to-cornea index in glaucoma. Br J Ophthalmol. Oct;91(10):1364-8.
- 43 Brandt JD (2004) Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. Curr Opin Ophthalmol. Apr;15(2):85-9.
- 44 Jonsson M, Behndig A (2005) Pachymetric evaluation prior to laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. Apr;31(4):701-6.
- 45 Seiler T, Quurke AW (1998) latrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. J Cataract Refract Surg. Jul;24(7):1007-9.
- 46 Kremer I, Shochot Y, Kaplan A, Blumenthal M. (1998) Three year results of photoastigmatic refractive keratectomy for mild and atypical keratoconus. J Cataract Refract Surg. Dec;24(12):1581-8.
- 47 Buzard KA, Tuengler A, Febbraro JL. (1999) Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis.
   J Cataract Refract Surg ;25:1600-1609.
- Ambrósio R Jr, Nogueira LP, Caldas DL, Fontes BM, Luz A, Cazal JO, Alves
   MR, Belin MW (2011) Evaluation of corneal shape and biomechanics before
   LASIK. Int Ophthalmol Clin. Spring;51(2):11-38.
- Gherghel D, Hosking SL, Mantry S, Banerjee S, Naroo SA, Shah S. (2004)
   Corneal pachymetry in normal and keratoconic eyes: Orbscan II versus ultrasound. J Cataract Refract Surg. Jun;30(6):1272-7
- 50 Oh KT, Weil LJ, Oh DM, Mathers WD. (1998) Corneal thickness in Fuchs' dystrophy with and without epithelial oedema. Eye (Lond). ;12 ( Pt 2):282-4.

- 51 Swartz T, Marten L, Wang M. (2007) Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. Curr Opin Ophthalmol. Jul;18(4):325-33.
- 52 Jonuscheit S, Doughty MJ. (2007) Regional repeatability measures of corneal thickness: Orbscan II and ultrasound. Optom Vis Sci. Jan;84(1):52-8.
- Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D, Westphal V, Dueker DK, Rollins
   AM, Izatt JA, Smith SD. (2005) Comparison of optical coherence tomography
   and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles.
   Arch Ophthalmol. Aug;123(8):1053-9.
- 54 Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR, (2009) Central and peripheral corneal thickness measured with opcal coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultra sound pachymetry in normal, keratoconussuspect, and post–laser in situ keratomileusis eyes J Cataract Refract Surg Jun;35(6):1055-62
- 55 Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. (2011) Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. J Refract Surg. Oct;27(10):753-8.
- Al-Ageel S, Al-Muammar AM. (2009) Comparison of central corneal thickness measurements by Pentacam, noncontact specular microscope, and ultrasound pachymetry in normal and post-LASIK eyes. Saudi J Ophthalmol. Oct;23(3-4):181-7.
- 57 Sanchis-Gimeno JA, Sanchez-Zuriaga D, Martinez-Soriano F. (2012) White-towhite corneal diameter, pupil diameter, central corneal thickness and thinnest corneal thickness values of emmetropic subjects. Surg Radiol Anat. 2012 Mar;34(2):167-70.

- 58 Ishibazawa A, Igarashi S, Hanada K, Nagaoka T, Ishiko S, Ito H, Yoshida A. (2011) Central corneal thickness measurements with Fourier-domain optical coherence tomography versus ultrasonic pachymetry and rotating Scheimpflug camera. Cornea. Jun;30(6):615-9.
- 59 Ahmadi Hosseini SM, Abolbashari F, Niyazmand H, Sedaghat MR. (2014) Efficacy of corneal tomography parameters and biomechanical characteristic in keratoconus detection. Cont Lens Anterior Eye. Feb;37(1):26-30
- 60 Kim TH, Lee D, Lee HI. (2007) The safety of 250 microm residual stromal bed in preventing keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK). J Korean Med Sci. Feb;22(1):142-5. (S:23 250mym)
- 61 Linke SJ, Ceyrowski T, Steinberg J, Kuhnhardt K, Richard G, Katz T. (2013) Central versus thinnest pachymetry of the cornea and thinnest point vector length: impact of ocular side, refractive state, age, and sex. Cornea. May;32(5):e127-35
- 62 Ashwin PT, Shah S, Pushpoth S, Wehbeh L, Ilango B. (2009) The relationship of Central Corneal Thickness (CCT) to Thinnest Central Cornea (TCC) in healthy adults. Cont Lens Anterior Eye. Apr;32(2):64-7
- Pflugfelder SC, Liu Z, Feuer W, Verm A (2002) Corneal Thickness Indices
   Discriminate between Keratoconus and Contact Lens-induced Corneal
   Thinning. Ophthalmology. 2002 Dec;109(12):2336-41.
- Entstehung des Hornhautdickenprofils.
   Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage Kapitel 7 Comprehensive Pachymetric Evaluation S. 83

- 66 CTSP (corneal thickness spatial profile) und PTI (percentage of thickness increase). Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage, Kapitel 7 Comprehensive Pachymetric Evaluation S.85
- 68 CTSP und PTI bei einem fortgeschrittenen Keratokonus
   Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based corneal
   tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage
   Kapitel 4 The Importance of Understanding the Reference Surface S.55
- 69 Rabinowitz YS. (1998) Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998 Jan-Feb;42(4):297-319
- 70 Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E (2012) The Epidemiology and Etiology of Keratoconus. Int J Keratoco Ectatic Corneal Dis 1(1): 7-15
- 71 Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Conor R. (2004) Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. Eye (Lond). Apr;18(4):379-83.
- Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, Alitalo
  T. (2002) A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3q23.1 in Finnish families. Invest Ophthalmol Vis Sci. Oct;43(10):3160-4.
- 74 Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G (2005) Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. Invest Ophthalmol Vis Sci. Apr;46(4):1239-46.

- Goebels S, Seitz B, Langenbucher A (2013)
   Diagnostik und stadiengerechte Therapie des Keratokonus,
   Ophthalmologe September 110 pp 808–809
- 76 Alió JL, Shabayek MH. (2006) Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. J Refract Surg. Jun;22(6):539-45.
- 77 McMonnies CW. (2009) Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea. Jul;28(6):607-15.
- Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. (2008) The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. Eye (Lond). Apr;22(4):534-41.
- 79 Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. (2011) Corneal biomechanics and biomaterials. Annu Rev Biomed Eng. Aug 15;13:269-95.
- Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. (2005)
   Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas.
   Invest Ophthalmol Vis Sci. Jun;46(6):1948-56.
- Keratokonus mit typischer kegelförmigen Protusion.
   Levin, Albert (2010) Ocular Disease Mechanisms and Management, Elsevier
   Verlag S. 42-48
- S. Goebels, T. Eppig, B. Seitz, A. Langenbucher (2013) Früherkennung des Keratokonus – systemassistierte Screening-Verfahren heute Klin Monatsbl Augenheilkd; 230: 998–1004

- 82 Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. (2013) Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. Am J Ophthalmol. Mar;155(3):575-584.
- 83 Wollensak G. (2006) Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol. Aug;17(4):356-60.
- Kovacs I, Mihaltz K, Nemeth J, Nagy ZZ. (2010) Anterior chamber
   Characteristics of keratoconus assessed by rotating Scheimpflug imaging. J
   Cataract Refract Surg. Jul;36(7):1101-6.
- 85 Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. (2011) Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. J Cataract Refract Surg. Jun;37(6):1116-24.
- 86 Pentacam 4-Farbdarstellung-refraktiv am Beispiel eines Keratokonus, Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Kurian M (2013) Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. Figur 4 Pre- operative pentacam map showing partially decentered cone, Indian J Ophthalmol. Aug;61(8): 451-455
- 87 Piñero DP, Alio JL. (2010) Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease a review. Clin Experiment Ophthalmol. Mar;38(2):154-67
- 88 Vazirani J, Basu S. (2013) Keratoconus: current perspectives. ClinOphthalmol. ;7:2019-2030
- Maier P, Reinhard T, (2013) Riboflavin-UVA-Crosslinking beim Keratokonus.Ophtalmologe September, Volume 110, Issue 9, pp 818-822

- 90 Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. (2009) Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. J Cataract Refract Surg. Apr;35(4):621-4.
- 91 Buzard KA, Fundingsland BR. (1997) Corneal transplant for keratoconus: results in early and late disease. J Cataract Refract Surg. Apr;23(3):398-406.
- 92 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM.
   (2011) Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology.
   Ophthalmology. Jan;118(1):209-18
- Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T (2010) Detection of Subclinical
   Keratoconus by Using Corneal Anterior and Posterior Surface Aberrations and
   Thickness Spatial Profiles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 51, 3424-3432
- 94 McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K (2011) Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology. Ophthalmic Physiol Opt. Jul;31(4):330-8
- 95 Linke SJ, Steinberg J, Eddy MT, Richard G, Katz T (2011) Relationship between minimum corneal thickness and refractive state, keratometry, age, sex, and left or right eye in refractive surgery candidates. J Cataract Refract Surg. Dec;37(12):2175-80.
- Prakash G, Agarwal A, Mazhari AI, Kumar G, Desai P, Kumar DA, Jacob
   S, Agarwal A (2012) A new, pachymetry-based approach for diagnostic cutoffs
   for normal, suspect and keratoconic cornea. Eye (Lond). May;26(5):650-7.

- 97 Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF (2003) Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. Am J Ophthalmol. May;135(5):584-90.
- 98 Malik NS, Moss SJ Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek Km (1992) Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. Biochim Biophys Acta, 1992. 1138(3): p. 222-8.
- 99 Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P (1998) Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. Mar;39(3):644-8.
- Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D (2007)
   Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age.
   Curr Eye Res. Jan;32(1):11-9.
- Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK (2005)
   Ocular rigidity in living human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005
   Feb;46(2):409-14.
- 102 Dimasi, D.P., K.P. Burdon, and J.E. Craig, The genetics of central corneal thickness. Br J Ophthalmol, 2010. 94(8): p. 971-6.
- 103 Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO (2008) Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. Am J Ophthalmol. 2008 Apr;145(4):611-617

# 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Querschnitt durch das menschliche Auge.					
	Schmidt, Schaible (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie.					
	Springer Verlag, 5. Auflage Kapitel Sehen, 243-286					
Abbildung 2	Histologie der Hornhaut					
	Eagle (2011) Eye Pathology: An Atlas and Text, Lippincott					
	Williams&Wilki, 2. Auflage Kapitel An Introduction to Ocular					
	Anatomy and Histology, S. 1-13					
Abbildung 3	Das Scheimpflugprinzip.					
	Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based					
	corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage					
	Kapitel 17 The Use of Pentacam in a Cataract Practice S. 230					
Abbildung 4	Übersichtsdarstellung der Pentacam					
	Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Occulus					
Abbildung 5	4-Farbdarstellung- Refraktiv der Pentacam,					
	Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Occulus					
Abbildung 6	Entstehung des Hornhautdickenprofils.					
	Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based					
	corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage					
	Kapitel 7 Comprehensive Pachymetric Evaluation S. 83					
Abbildung 7	CTSP (corneal thickness spatial profile) und PTI (percentage of					
	thickness increase). Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio					
	(2012) Elevation based corneal tomography Jaypee Brothers					
	Medical Pub, 2. Auflage, Kapitel 7 Comprehensive Pachymetric					
	Evaluation S.85					

- Abbildung 8 CTSP und PTI bei einem fortgeschrittenen Keratokonus Belin, Khachikian, Stephen, Ambrósio (2012) Elevation based corneal tomography Jaypee Brothers Medical Pub, 2. Auflage Kapitel 4 The Importance of Understanding the Reference Surface S.55
- Abbildung 9 Keratokonus mit typischer kegelförmigen Protusion. Levin, Albert (2010) Ocular Disease - Mechanisms and Management, Elsevier Verlag S. 42-48
- Abbildung 10 Pentacam 4-Farbdarstellung-refraktiv am Beispiel eines Keratokonus, Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Kurian M (2013) Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. Figur 4 Pre- operative pentacam map showing partially decentered cone, Indian J Ophthalmol. Aug;61(8): 451-455
- Abbildung 11 Vergleich der CTSP- Werte der südamerikanischen und zentraleuropäischen Kohorte.
- Abbildung 12 Einfluss der Refraktion (Myopie, Hyperopie) auf die mittlere Hornhautdicke auf jedem Durchmesser des CTSP.
- Abbildung 13 Einfluss der Keratometriegruppen auf die Dickenprogression vom dünnsten Punkt in die Peripherie
- Abbildung 14 Einfluss des Alters auf die Hornhautdickenprogression
- Abbildung 15 Einfluss des Geschlechts (männlich/weiblich) auf die Hornhautdickenprogression

# 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Deskriptive Daten des Hornhautdickenprofils (CTSP)							
Tabelle 2	Pearson's ausgewählt Hornhautdio	Korre en ckenpro	latio bio ofil ((	nskoeffizient metrischen CTSP)	für Fak	die toren	Korrelation mit	der dem
Tabelle 3	Varianzana allgemeiner	lyse r n Fakto	nit oren	wiederholten auf die Hornha	Mes autdic	sunge kenpro	n. Einfluss ogression.	der

## 10. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gisbert Richard für die Möglichkeit und das Vertrauen an der Klinik für Augenheilkunde in Hamburg Eppendorf meine Promotionsarbeit verfassen zu dürfen.

Besonderes bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. Stephan Linke und Herrn Dr. Johannes Steinberg für die Überlassung des Themas sowie die motivierende Unterstützung und Betreuung während der Datenerhebung und – Analyse sowie die detaillierte Einführung in die refraktive Chirurgie und das Mitwirken an der refraktiven Datenbank.

Außerdem möchte ich mich ausdrücklich bei Vasyl Druchkiv für die Hilfe und Überwachung der statistischen Datenanalyse bedanken.

Ausdrücklicher Dank gebührt der Firma Care Vision in Deutschland und Österreich sowie den Patienten für die Bereitstellung der refraktiven Daten. Vor allem danken möchte ich hier den Mitarbeitern des Care Vision Sitzes in Hamburg für die Nutzung der Räumlichkeiten, die Offenheit für Fragen und den immer freundlichen Umgang.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren liebevolle Unterstützung, Motivation und Rückhalt ich heute nicht an diesem Punkt meines Lebens stände.

Von Herzen danke ich meiner Frau Christin für ihr Verständnis, Durchhaltevermögen und das "Rückenfreihalten" während meines Studiums und dieser Arbeit.
# 11. Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name	Krister Kuhnhardt
Geburtsdatum	29.01.1984 in Wiesbaden
Wohnort	Hoheluftchaussee 115
	20253 Hamburg
Familienstand	Verheiratet mit Christin Kuhnhardt
Schulbildung	
1994 bis 2003	Oraniengymnasium in Wiesbaden
	mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
Zivildienst	
2003 bis 2004	Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz in Wiesbaden
Ausbildung und Beruf	
2003 bis 2004	Staatl. Geprüfter Rettungssanitäter
2005 bis 2006	Malteser Wiesbaden, Rettungssanitäter
2007 bis 2009	Malteser Wiesbaden, Rettungssanitäter
2011 bis 2013	Malteser Hamburg, Rettungssanitäter
Studium	
Seit 10/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
08.10.2010	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2009/2010	Teilnahme am Exzellenzprogramm Cardio-Vascular Research Center
2011/2012	Stud. Tutor Histologie am anatomischen Institut Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
04/2013 bis 07.2013	Wahlblock Anästhesie Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg

# Famulaturen

2011	Zentrale Notaufnahme Asklepios Klinik St. Georg
	Hamburg
2012	Innere Medizin Gastroenterologie, Endokrinologie und
	Diabetologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
2012	Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Praxis Dr. med. Helmer
	Kuhnhardt, Wiesbaden
2012	Innere Medizin Gastroenterologie und Hepatologie,
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

# Praktisches Jahr

08/2013 bis 12/2013	Innere Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
12/2013 bis 03/2014	Chirurgie Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
03/2014 bis 07/2014	Pädiatrie Helios Mariahilf Klinik, Hamburg

#### 12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Krister Kuhnhardt