

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Augenheilkunde

Direktor

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Spitzer

## **Früherkennung des Keratokonus mittels biomechanischer und tomographischer Analysen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von: Kristina Lücke

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.04.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Lars Wagenfeld**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Stephan Linke**

## Inhaltsverzeichnis

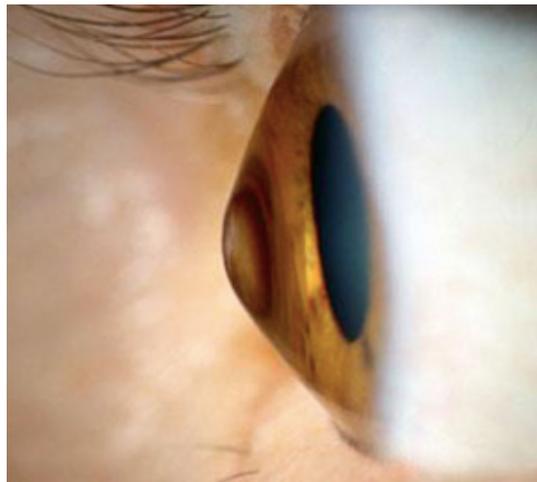
	Seite
<b>1 Einleitung</b> .....	5
1.1 Definition des Keratokonus .....	5
1.2 Klinische Einteilungen und Klassifikationen des Keratokonus.....	7
1.3 Therapieoptionen des Keratokonus.....	11
1.4 Diagnostik des Keratokonus .....	14
1.4.1 Spaltlampe .....	14
1.4.2 Ophthalmometer bzw. Keratometer .....	17
1.4.3 Placido-Ringe bzw. -Scheibe.....	17
1.4.4 Videokeratographie.....	19
1.4.5 Hornhauttopographie und -tomographie mit Beispielen.....	19
1.4.6 Biomechanische Untersuchungen.....	24
1.4.7 Diagnostisches Fazit.....	27
<b>2 Material &amp; Methoden</b> .....	30
2.1 Studienaufbau und Studienkollektiv.....	31
2.2 Untersuchungsmethoden.....	35
2.2.1 Pentacam.....	35
2.2.2 Corvis ST.....	38
2.3 Statistische Analyse.....	45
<b>3 Ergebnisse</b> .....	47
<b>4 Diskussion</b> .....	55
4.1 Überblick und Diskussion der weiteren Entwicklung der kornealen In-vivo- biomechanischen-Analysen von Keratokonus-Patienten/-innen nach Beendigung unserer Studie .....	64
4.2 Fazit .....	70
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	72
<b>6 Summary</b> .....	74
<b>7 Anhang</b> .....	76
7.1 Literaturverzeichnis.....	76
7.2 Abbildungsverzeichnis .....	84
7.3 Tabellenverzeichnis.....	86
7.4 Abkürzungsverzeichnis.....	87

7.5	Danksagung.....	90
7.6	Lebenslauf.....	91
7.7	Publikationen .....	93
7.8	Eidesstattliche Versicherung.....	94

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition des Keratokonus

Die ersten Beschreibungen des Keratokonus gehen zurück auf das Jahr 1736, in dem Benedict Duddell erstmals eine prominente Vorwölbung der Hornhaut bei einem 14-jährigen Jungen entdeckte. [1] [2] Aktuell wird das Krankheitsbild des Keratokonus als eine progressive, degenerative und nicht entzündliche Erkrankung der Hornhaut definiert. [3] Als aus dem Griechischen „κέρκον“ (Horn) und dem Lateinischen „conus“ (Kegel) zusammengesetzter Begriff definiert er die zunehmende Torizität und Veränderung der Kornea hin zur Konusform. Damit einher gehen eine apikale Ausdünnung des kornealen Stromas, die meist einen konsekutiven progredienten irregulären Astigmatismus sowie eine Myopisierung nach sich zieht. [4] In den meisten Fällen tritt diese Form der Ektasie beidseitig auf [5], allerdings mit meist asymmetrischer und intraindividuellere Ausprägung. [6]



**Abbildung 1:** Keratokonus in der Seitenansicht (Abbildung aus der Fachzeitschrift „Der Ophthalmologe“, Band 118, Heft 10, Oktober 2021, S. 1070)

Aufgrund der lokalisierten konischen Hornhautprotrusion und der häufig zentral entstehenden Hornhautvernarbung leidet der/die betroffene Patient/-in in erster Linie an anfänglich leichtem und später deutlichem Visusverlust, der sich vor allem in häufigem Brillenwechsel, Metamorphopsien, Halos, Photophobien und eingeschränktem Dunkelheits- und Dämmerungssehen äußert. [5]

Das Krankheitsbild beginnt häufig schon unbemerkt in der frühen Adoleszenz und tritt dann bei klinischer subjektiver Sehverschlechterung zum ersten Mal zwischen der 2.-4. Lebensdekade in Erscheinung. Danach verläuft die Erkrankung häufig schubweise und sistiert in aller Regel zwischen dem 40.-60. Lebensjahr. [7] Männer sind mit 60% deutlich häufiger betroffen als Frauen. [5]

Die Prävalenzangaben in der Literatur variieren stark nach geographischer Lage und ethnischer Herkunft, werden aber im Mittel zwischen 1,4-20:100000 angegeben. Die Inzidenz wird im Durchschnitt auf 1:2000 geschätzt. [3] Asiaten sind wesentlich mit bis zu 7,5-mal häufiger betroffen als Kaukasier, wie bei Georgiou et al. 2004 belegt werden konnte. [8] Die Ätiologie ist immer noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Man geht im Allgemeinen von einem autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz aus, der zu einer familiären Häufung führen kann und einen Erklärungsansatz für die Bilateralität der Erkrankung zulässt. [9]

Bei vielen Betroffenen hat man verschiedene Gendefekte gefunden, die als mögliche Ursache in Frage kommen. Allerdings wurden auch bei Gesunden diese Gendefekte nachgewiesen, ohne dass diejenigen auch tatsächlich einen Keratokonus hatten. So konnte also bislang kein wirklich spezifischer Gendefekt festgestellt werden. Ein gehäuftes Auftreten bei Genpooling im Rahmen von Verwandtenehen wurde deutlich. [8]

Assoziationen zu verschiedenen Erkrankungen werden beschrieben: Down-Syndrom [5], Hypothyreose [10], kongenitale Leber-Amaurose [11], Atopien, vor allem Neurodermitis [5], Mitralklappenprolaps [3], Ullrich-Turner-Syndrom [5], Ehlers-Danlos-Syndrom [5], Osteogenesis imperfecta u. a. [7] [12]

Nach der „Zwei-Treffer“-Hypothese von McGhee et al. kommen neben der genetischen Prädisposition auch Umweltfaktoren, wie insbesondere Augenreiben und schlecht angepasste Kontaktlinsen, als mechanischer Stress hinzu, die den Krankheitsausbruch protrahieren. [13] [14]

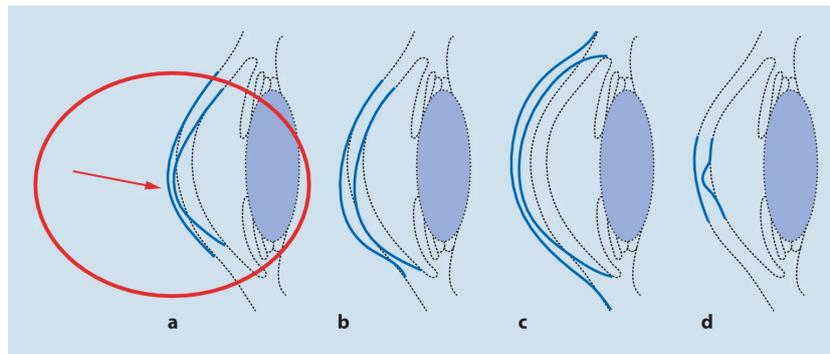
Pathophysiologisch kommt es beim Keratokonus zu einem veränderten Gehalt und auch einer veränderten Zusammensetzung an Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen [15], was letztendlich zu einer Desorganisation der Kollagenlamellen innerhalb der Hornhautstruktur führt. [16]

Es findet ein immer wiederkehrender Zyklus aus erhöhter Dehnung, Spannungsumverteilung und anschließender fokaler Steigung und Ausdünnung statt. [17] Die korneale Homöostase ist immer mehr gestört, weshalb es zu einem Ungleichgewicht zwischen proteolytischen und lysosomalen Enzymen und Proteaseinhibitoren kommt. [16] [18] Das fehlende Vorhandensein von Verankerungslamellen hat konsekutiv eine geringere mechanische Belastbarkeit und Widerstandskraft zur Folge. [19]

Neuere Studien nutzen die konfokale Mikroskopie und zeigen beim Keratokonus reproduzierbare strukturelle Veränderungen des subepithelialen Nervenplexus auf. [20]

Aktuellere Forschungsergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass bei der Pathogenese des Keratokonus, neben den bekannten Faktoren – anders als bisher in der Literatur beschrieben – doch wohl auch zum Teil entzündliche bzw. immunologische Einflüsse eine Rolle spielen. [21] [22]

Verwandt mit dem Keratokonus bzw. von ihm differentialdiagnostisch zu unterscheiden sind die pelluzide marginale Degeneration (PMD), der Keratoglobus und die iatrogene Keratektasie. [6]



**Abbildung 2:** Differenzierung der verschiedenen kornealen Ektasien (Auge in Seitenansicht): a) Keratokonus, b) pelluzide marginale Degeneration, c) Keratoglobus, d) Keratokonus posticus circumscriptus (Abbildung aus der Fachzeitschrift „Der Ophthalmologe“, Band 118, Heft 10, Oktober 2021, S. 1071)

Die PMD ist eher durch eine exzentrische, limbusnahe Verdünnung gekennzeichnet, die sich im Gegensatz zum Konus eher band- oder halbmondförmig gestaltet und in der Topographie als sog. Kissing-Birds-Phänomen erscheint. [12]

Der Keratoglobus ist häufig mit einem generell vergrößerten Hornhautdurchmesser verbunden und zumeist kongenital schon vorhanden. [12]

Die iatrogene Keratektasie kann eine Folge eines refraktiv-chirurgischen Eingriffs sein, gerade wenn subklinische Formen nicht präoperativ entdeckt worden sind. [23]

## 1.2 Klinische Einteilungen und Klassifikationen des Keratokonus

Zur genaueren klinischen Stadieneinteilung des Keratokonus wurden früher die Klassifikationssysteme nach Amsler und Krumeich genutzt. Schon im Jahre 1950 teilte Marc Amsler den Keratokonus in vier verschiedene Stadien ein. [24]

Hier im Folgenden ist die um die Hornhautexzentrizität erweiterte Tabelle von Dieter Muckenhirn dargestellt, die seit der Sagittalradienmessung (mit dem Ophthalmometer) dazu kam.

**Tabelle 1:** Klassifikationsschema nach Amsler (1950) erweitert um die Exzentrizität nach Muckenhirn (1984) (geänderte Version), Legende: KL = Kontaktlinse

<b>Grad</b>	<b>Amsler-winkel</b>	<b>Zentrale Radien</b>	<b>Visus Brille</b>	<b>Visus mit KL</b>	<b>Transparenz</b>	<b>Hornhautdicke</b>	<b>Exzentrizität</b>
<b>1</b>	0° - 3°	> 7,5	1,0 – 0,8	> 1	Normal	0,5 mm	< 0,8
<b>2</b>	4° - 9°	7,5 – 6,5	0,8 – 0,2	1,0 – 0,8	Normal	0,5 mm	< 0,8
<b>3</b>	> 9°	6,5 – 5,8	0,2 – 0,1	0,8 – 0,4	leicht trüb	0,25 mm	1,2 – 1,5
<b>4</b>	nicht messbar	< 5,8	< 0,1	0,4 – 0,2	stark trüb	< 0,2 mm	> 1,5

Der Keratokonus wird nach Amsler in 4 Stadien eingeteilt. Der Amslerwinkel wird ebenso wie die zentralen Hornhautradien mittels Ophthalmometer bestimmt. Während der Amsler-Winkel mit fortschreitender Erkrankung immer größer wird, nehmen die zentralen Hornhaut-Radien gemäß der zunehmenden Konusbildung immer mehr ab. Damit einher geht die abnehmende Visusentwicklung, die mittels Kontaktlinsen im Vergleich zum Brillenvisus etwas weniger stark ausfällt. Entsprechend der voranschreitenden Konusbildung und Vorwölbung mit Dehnung des kornealen Kollagengerüsts kommt es immer mehr zur Hornhautausdünnung bzw. Dickenabnahme und korrespondierend zur Stromaquellung, was sich in einer abnehmenden Transparenz manifestiert.

Mithilfe der durch Dieter Muckenhirn hinzugefügten zentralen Exzentrizität lässt sich die periphere Abflachung an der kornealen Vorderfläche beschreiben, die beim Keratokonus, an Stadien gebunden, zunimmt und sich immer weiter vom Normbereich, der zwischen 0,4-0,7 liegt, entfernt.

Eine leicht abgewandelte Form dieser klinischen Klassifikation formulierte Jörg Krumeich, der auch 4 Stadien unterteilte. Seine Kriterien waren die Refraktion, die Hornhautradien, die Hornhautdicke, die sich auf die am dünnsten gemessene Stelle bezog, aber im Unterschied zu Amsler auch klinische Keratokonuszeichen wie Narben beinhaltete, was Amsler in seiner Klassifikation mit Transparenzminderung schon indirekt angedeutet hatte.

**Tabelle 2:** : Klassifikationsschema nach Krumeich

<b>Stadium</b>	<b>Klinische Kriterien</b>
<b>Stadium 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– exzentrische Hornhautversteilung</li> <li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>\leq 5</math>dpt</li> <li>– Hornhautradien <math>\leq 48</math>dpt</li> <li>– Vogt'sche Linien, keine Hornhautnarben</li> </ul>
<b>Stadium 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>&gt; 5</math>dpt bis <math>\leq 8</math>dpt</li> <li>– Hornhautradien <math>\leq 53</math>dpt</li> <li>– Hornhautdicke <math>\geq 400 \mu\text{m}</math></li> <li>– keine zentralen Hornhautnarben</li> </ul>
<b>Stadium 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>&gt; 8</math>dpt bis <math>\leq 10</math>dpt</li> <li>– Hornhautradien <math>&gt; 53</math>dpt</li> <li>– Hornhautdicke <math>200-400 \mu\text{m}</math></li> <li>– keine zentralen Hornhautnarben</li> </ul>
<b>Stadium 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Refraktion nicht messbar</li> <li>– Hornhautradien <math>&gt; 55</math>dpt</li> <li>– Hornhautdicke <math>\leq 200 \mu\text{m}</math></li> <li>– zentrale Hornhautnarben</li> </ul>

Aus heutiger Sicht scheinen beide Klassifikationssysteme eine Grundbasis darzustellen, die allerdings für die Beurteilbarkeit im klinischen Alltag ihre Grenzen hat.

So sind die Amsler-Winkel mit kaum genügender und reproduzierbarer Genauigkeit objektiv zu messen, die zentralen Hornhautradien beziehen sich nur auf das Zentrum der Vorderseite und nicht auf die Peripherie oder die Hornhaurückfläche, die Visusangaben beziehen sich nicht eindeutig auf die maximal bestkorrigierte Sehleistung und die Transparenzangaben und klinischen Zeichen sind sehr untersucherabhängig und subjektiv. [12] Klassifiziert man den Keratokonus noch differenzierter, sollte man den von Marc Amsler 1961 eingeführten Begriff des „Forme-fruste-Keratokonius“ nennen. [25] Er definiere eine „unvollständige oder ungewöhnliche Form eines Syndroms oder einer Krankheit“. [26] In späteren Veröffentlichungen etablierte sich der Begriff des „subklinischen Keratokonus“ mit gleicher Bedeutung.

Übersetzt für die klinische Diagnostik bedeutet dies: Es handelt sich um das klinisch noch unauffällige Partnerauge eines manifesten, bisher noch als unilateral definierten Keratokonus-Auges.

[26] Topographische Veränderungen oder Visusbeeinträchtigungen sind dabei noch nicht vorhanden. In Bezugnahme auf die o. g. Klassifizierungsschemata nach Amsler und Krumeich würde man dieses Vorstadium vor Grad 1 bzw. vor Stadium 1 einordnen. In Abgrenzung dazu spricht man bei verdächtiger bzw. auffälliger Hornhaut-Topographie z. B. in Form von inferiorer Versteilung oder irregulärem Astigmatismus ohne beidseits vorhandene klinische Auffälligkeiten von einem „Verdacht auf Keratokonus“ oder „Keratokonussuspekten Befund“. [27]

Eine Sonderform des subklinischen Keratokonus stellt der Keratokonus posticus da, der sich durch einen leichten Beginn morphologischer Veränderungen an der kornealen Rückfläche charakterisieren lässt, während sich die Vorderfläche klinisch noch völlig unauffällig darstellt. [9] Hier werden zwei wesentliche Formen unterschieden:

der Keratokonus generalis bzw. posticus totalis, der sich durch eine komplette Stromaverdünnung und beginnende Konusbildung an der Rückfläche auszeichnet, und der Keratokonus posticus circumstrictus, dessen Versteilung, Ausdünnung und Konusbildung an der Rückfläche lokalisiert und umschrieben sind. [28] [12]

Ein manifester Keratokonus kann sowohl klinisch als auch topographisch diagnostiziert werden und bildet dazu im Vergleich die geringste Herausforderung.

Einen etwas neueren Ansatz bietet die ABCD-Klassifikation nach Belin und Duncan, die der übersichtlichen und verbesserten Verlaufsdokumentation der Keratokonus-Entwicklung dienen soll. [29]

**Tabelle 3:** ABCD-Klassifikation nach Belin/Duncan (Tabelle aus der Fachzeitschrift „Der Ophthalmologe“, Band 118, Heft 10, Oktober 2021, S. 1073)

Tab. 1 ABCD-Grading System nach Belin und stadiengerechte Therapieoptionen						
ABCD-Kriterien	A	B	C	D		Stadiengerechte Therapie
	Vorderflächenkrümmung (3-mm-Zone)	Rückflächenkrümmung (3-mm-Zone)	Dünnste Pachymetrie	Bestkorrigierter Brillenvisus	Vernarbung	
Stadium 0	> 7,25 mm (< 46,5 dpt)	> 5,90 mm (< 57,25 dpt)	> 490 µm	≥ 20/20 (≥ 1,0)	–	KL, (CXL)
Stadium I	> 7,05 mm (< 48,0 dpt)	> 5,70 mm (< 59,25 dpt)	> 450 µm	< 20/20 (< 1,0)	–, +, ++	KL, CXL, (ICRS)
Stadium II	> 6,35 mm (< 53,0 dpt)	> 5,15 mm (< 65,5 dpt)	> 400 µm	< 20/40 (< 0,5)	–, +, ++	KL, CXL, ICRS
Stadium III	> 6,15 mm (< 55,0 dpt)	> 4,95 mm (< 68,5 dpt)	> 300 µm	< 20/100 (< 0,2)	–, +, ++	KL, (CXL), ICRS, DALK
Stadium IV	≤ 6,15 mm (≥ 55,0 dpt)	≤ 4,95 mm (≥ 68,5 dpt)	≤ 300 µm	< 20/400 (< 0,05)	–, +, ++	DALK, PKP, KS-Plastik

*KL* Kontaktlinsen, *CXL* Crosslinking, *ICRS* intrakorneale Ringsegmente, *DALK* „deep anterior lamellar keratoplasty“, *PKP* perforierende Keratoplastik, *KS-Plastik* Korneoskleralplastik

Dieses Klassifizierungssystem richtet sich nach den engl. Begriffen (A) “Anterior radius of curvature”, (B) “Back surface”, (C) “Corneal pachymetry at thinnest point” und (D) “Distance best-corrected vision.“ [4]

Erstmals kam mit dieser eine Klassifikation zum Einsatz, die tomographisch sowohl die Vorder- als auch die Rückfläche miteinbezieht, die Hornhautdicke nicht außer Acht lässt und dennoch klinische Aspekte integriert. So unterscheidet man die Schweregrade 0 bis 4.

Je nach vorliegendem klinischem Befund werden keine vorhandenen Narben mit „-“, Narben, die die Irisdetails nicht verdecken, mit „+“ und Narben, die die Iris verdecken, mit „++“ gekennzeichnet. [4]

Sinn und Ziel dabei ist es, bei einem Patienten/-in in der Langzeitbeobachtung mittels einer genauen, auf Stadien bezogenen Zahlen-Buchstaben-Kombination eine spezifische und individualisierte Verlaufsdokumentation zu generieren und so gerade im Rahmen der Frühdiagnostik und Progressionsentwicklung rechtzeitig Informationen zu erhalten, um auf diese Weise genauer über Progression oder Stabilität eines Keratokonus urteilen zu können. [29]

### **1.3 Therapieoptionen des Keratokonus**

Historische Schriften belegen, dass es im Laufe des 19. Jahrhunderts zu zahlreichen verschiedenen Versuchen kam, die Erkrankung zu therapieren.

So ist die Rede von einer Neupositionierung der Pupille, einer Irisinkarzeration mit Schaffung einer schlitzförmigen Pupille, einer gezielten Verätzung der Hornhaut zur Narbeninduktion und konsekutiven Stabilitätsgewinnung sowie einer kompletten ellipsenförmigen Exzision des konisch verformten Hornhautkegels. [1]

Einfalls- wie komplikationsreich gestalteten sich diese therapeutischen Ansätze. So ist man heutzutage in der Kenntnis über therapeutische Optionen wesentlich weiter.

Übereinstimmend ist der Keratokonus bislang noch nicht kausal heilbar, sondern lediglich das Fortschreiten der Erkrankung aufhaltbar. Es gilt: Je früher die Diagnosestellung erfolgt, desto besser und stabiler entwickelt sich die Langzeitprognose, v. a. in Bezug auf Visuserhalt und Lebensqualität. [30] Das therapeutische Management richtet sich nach dem jeweiligen Stadium, in dem der Patient/-in sich gerade befindet.

Die leichten Myopie- und Astigmatismus-bedingten Refraktionsprobleme werden zunächst mit Brillengläsern ausgeglichen. Bei nicht mehr zufriedenstellenden Visusergebnissen sollte unbedingt ein Versuch der Anpassung formstabiler Kontaktlinsen erfolgen. Bei fehlendem Tragekomfort oder Intoleranz kann ein Huckepacksystem versucht werden, bei dem eine weiche Kontaktlinse unter der harten als Puffer dient. [5] [24] Bei Problemen mit Kontaktlinsenverlust können Sklerallinsen ausprobiert werden, deren Durchmesser größer ist und die dadurch nicht

so schnell aus dem Auge fallen. Generell sollte bei der Wahl der passenden Kontaktlinse immer auf eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit geachtet werden, da zusätzlicher oxidativer Stress die Progression über vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine fördern kann. Zeigt sich in der Verlaufsbeobachtung der Erkrankung eine Progression, die sich nicht unbedingt auch in einer subjektiv wahrnehmbaren Visusabnahme darstellen muss, ist es sinnvoll, diesen Verlauf so früh wie möglich aufzuhalten, um den Visus für den/die Patienten/-in auf einem möglichst hohen Niveau zu halten und damit die Lebensqualität für den/die Patienten/-in zu bewahren. [30]

Als Methode der Wahl dient in diesem Fall das Riboflavin-UVA-Crosslinking (CXL). Nach Erstbeschreibung von Spoerl et al. 1998 wurde dieses Verfahren zunächst an Schweineaugen erfolgreich erprobt und dann an der Dresdner Universität eingeführt. Auch heute noch wird diese Methode nach dem „Dresdner Protokoll“ an den meisten Instituten durchgeführt. [31]

So wird nach vorheriger Oberflächenanästhesie das zentrale Hornhautepithel mit einem Durchmesser von 9 mm abradiert. Danach wird alle 2-3 Minuten jeweils eine Lösung bestehend aus dem Photosensibilisator 0,1%iges Riboflavin (Vitamin B2) gemischt mit 20%igem Dextran über einen Zeitraum von 30 Minuten auf die Hornhautoberfläche getropft. Hiernach erfolgt die Bestrahlung mit UVA-Licht der Wellenlänge um 365nm bei  $3\text{mW/cm}^2$  für ebenfalls 30 Minuten, was einer Gesamtenergie von  $5,4\text{ J/cm}^2$  entspricht. [6] Postoperativ wird eine Verbandskontaktlinse aufgesetzt und antibiotisch lokaltherapiert.

Voraussetzung für diese Behandlung ist eine minimale Hornhautdicke von  $400\mu\text{m}$ , da sonst – wie bei Hafezi et al. Beschrieben – das Hornhautendothel zu viel UV-Strahlung aufnimmt und dies zu großem Gewebeschaden führt. [32]

Das Ziel dieser Art der Behandlung ist die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, eine vermehrte Quervernetzung der Kollagenfasern und damit konsekutiv eine erhöhte mechanische Steifigkeit und Stabilität. [6] Durch die so erreichte Erhöhung der Hornhautrigidität kann eine weitere Progression aufgehalten werden. [33] Bei erfolgreicher Anwendung wird durch die Stabilisierung des Konus die Progression gestoppt. [34] Im besten Fall kann sich dies auch an einem Rückgang des Astigmatismus und an einer Visusstabilisierung abzeichnen [35].

Als Modifikation des „Dresdner Protokolls“ ist in diesem Zusammenhang das nach Seiler et al. 2016 beschriebene sog. „Customized-CXL“ zu nennen.

Hier wird gezielt lokal hochintensiv mit UV-Licht bestrahlt, um möglichst eine sich auch in Visus- und Astigmatismusstabilisierung abzeichnende Regression zu induzieren. Seiler et al. nennen dabei in ihrer Studie eine maximal applizierte Gesamtenergie von  $10\text{ J/cm}^2$ , welche fast dem doppelten Wert im Vergleich zum „Dresdner-Protokoll“ entspricht. [36]

Die Methode des sog. „angepassten Crosslinkings“ wurde 2014 von Kanellopoulos als eine refraktive Prozedur für die Myopie- und Astigmatismuskorrektur sowohl in Normal- als auch in Keratokonus-Augen vorgeschlagen. [37] Nach Seiler et al. bestehen die Vorteile bei diesem modifizierten Verfahren in einer kürzeren epithelialen Heilungszeit, einem stärkeren Abflachungseffekt und einer insgesamt besseren kornealen Regularisierung im Vergleich zu dem Standard-CXL-Verfahren. [36] Die Notwendigkeit weiterer Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl und damit einhergehend größerer Reliabilität lässt die Studiengruppe um Seiler et al. dabei nicht unerwähnt. [36]

Dennoch muss der/die Patient/-in bei beiden Verfahren im Vorfeld über mögliche postoperative Risiken, wie die Entwicklung einer infektiösen Keratitis, zentrale Epitheldefekte oder Vernarbung und Einschmelzung sowie eine trotz CXL stattfindende weitere Progression, aufgeklärt werden.

Kontraindikationen des CXL sind eine ungenügende Hornhautdicke, zentrale Hornhautnarben, Kollagenosen, schwere Neurodermitis, eine stattgehabte Herpeskeratitis oder ein akuter Keratokonus. [6]

Wenn die Visusreduktion für einen reinen Erhalt der Visusleistung für den/die Patienten/-in bereits zu stark ist, kann als weitere mögliche Therapieoption die von Kanellopoulos et al. 2011 im sog. „Athen-Protokoll“ genannte und entwickelte Kombination aus CXL und Excimerlasierung erfolgen. Dabei wird die Hornhaut zunächst mittels Excimerlaser vorbehandelt, was im ersten Schritt der Regularisierung dienen soll, worauf der zweite Schritt, ein anschließendes CXL, zur Stabilisierung erfolgt. [38] [39]

Als weitere therapeutische Option kommt auch die Implantation sog. Intacs/ICRS (intrakornealer Ringsegmente) infrage. Dabei werden ein oder mehrere Ringsegmente in das Hornhautstroma eingesetzt. [24] Die häufig den Visus verbessernde Wirkung besteht in einer Abflachung im Hornhautzentrum, was letztlich einem hyperopisierenden Effekt gleichkommt. [40] Eine neuere ähnliche Methode besteht im operativen Einsatz des sog. MyoRinges, der nicht aus Einzelsegmenten besteht, sondern ein kontinuierliches Ring-Konstrukt darstellt. Hierbei soll die Hornhaut und deren Oberfläche stabilisiert und der Visus so verbessert werden. [41] Allerdings muss der/die Patient/-in darüber aufgeklärt werden, dass beide Implantationsverfahren häufig lediglich der Regularisierung der Hornhautoberfläche dienen, aber meist weiterhin ein Brillenbedarf bestehen bleibt. Ziel ist somit eine Verbesserung des brillenkorrigierten Visus insbesondere bei Patienten/-innen, die Kontaktlinsen nicht vertragen.

Bei noch weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium mit erheblichem Visusverlust und zentralen Narben bleibt als therapeutische Ultima Ratio meist nur noch die Hornhauttransplantation.

Hier wird je nach Narbentiefe entweder nur eine “Deep Anterior Lamellar Keratoplasty” (DALK) oder eine perforierende Keratoplastik (pKPL) durchgeführt. Vorteil der DALK ist, dass durch Erhalt des eigenen Endothels, sofern dieses von dem Keratokonus noch unberührt ist, das postoperative Abstoßungsrisiko minimiert wird. [20]

Allerdings ist im fortgeschrittenen Stadium meist die Narbenbildung schon so tiefgreifend, dass diese Behandlungsoption oft gar nicht mehr zur Verfügung steht und eine perforierende Keratoplastik die einzige therapeutische Option ist. Diesen „worst case“ gilt es möglichst zu vermeiden und die Diagnose zuverlässig so frühzeitig zu stellen, dass es für den/die Patienten/-in gar nicht erst so weit kommt.

Hierzu stehen viele verschiedene Verfahren und apparative Diagnosemöglichkeiten zur Verfügung, die ihrer Historie folgend näher erläutert werden.

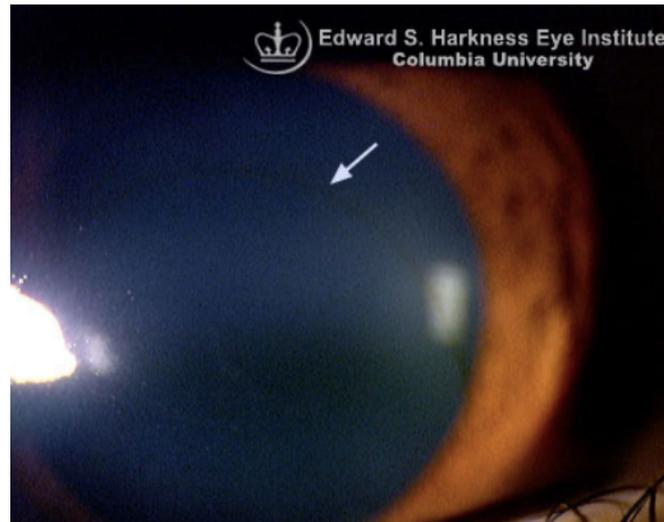
## **1.4 Diagnostik des Keratokonus**

### **1.4.1 Spaltlampe**

Die Spaltlampe erfordert bei der Diagnostik des Keratokonus ein geübtes Untersucherauge und stellt eigentlich erst bei weiter fortgeschrittenem Keratokonus eine suffiziente Methode dar.

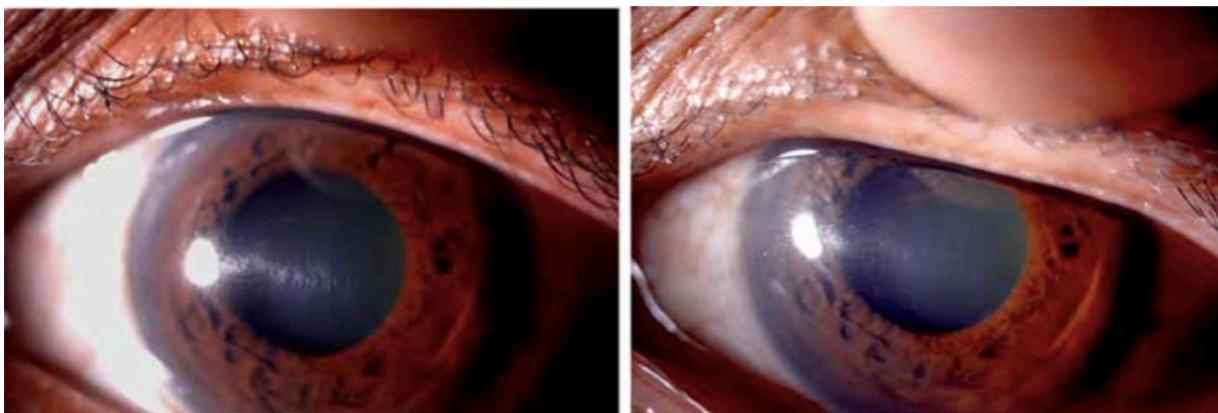
Kommt der/die Patient/-in mit klinischen Auffälligkeiten wie einer deutlichen und meist asymmetrischen Astigmatismuszunahme, einem für den sonstigen okulären Befund subnormalen Visus und gestaltet sich auch die subjektive Refraktion vor allem beim Kreuzzylinderabgleich erschwert, sollte der/die Untersucher/-in hellhörig werden und auch an der Spaltlampe gezielt auf Keratokonus-spezifische Veränderungen achten. [5]

Hierzu gehört typischerweise der Fleischer-Ring, bei dem sich Eisen aus dem Tränenfilm als bräunlicher Ring um die untere Konusbasis sammelt. [42]



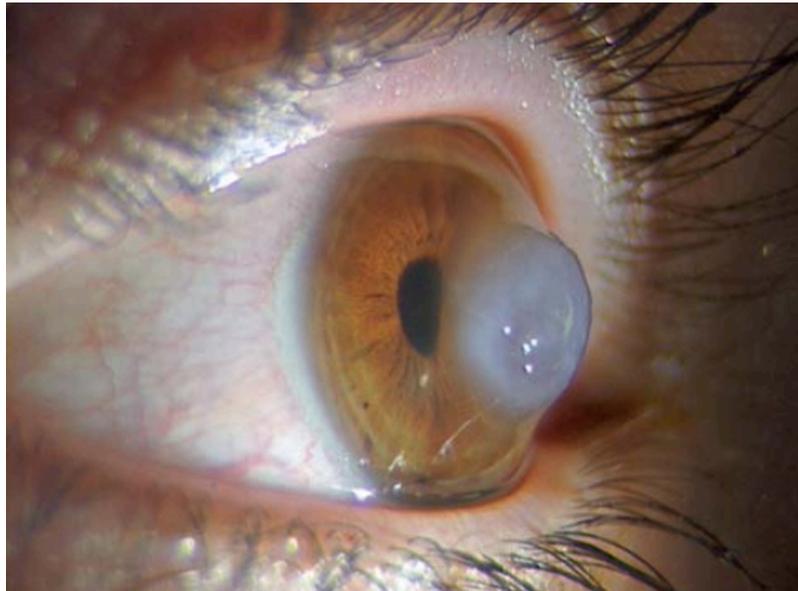
**Abbildung 3:** Fleischer-Ring (siehe weißer Pfeil) [Columbia Universität, <https://www.columbiaeye.org/education/digital-reference-of-ophthalmology/cornea-external-diseases/degenerations/fleischers-ring>]

Als senkrechte parallele Dehnungslinien, auch sog. Stresstreifen, der Descemet-Membran, die durch die Konus-bedingten Spannungsveränderungen der Hornhaut entstehen und zumeist senkrecht und wegdrückbar sind, treten Vogt-Linien bzw. -Striae in Erscheinung. [6] [42]



**Abbildung 4:** Vogt-Striae links zentral prominent, rechts wegdrückbar (Abbildung aus „Dehli Journal of Ophthalmology“, Band 31, Heft 1, Juli-September 2020, S. 87–89)

Kann die Descemet-Membran dem Druck der Vorderkammer nicht mehr standhalten, kommt es zum Riss und damit zum akuten Keratokonus mit Hydrops, der häufig selbstlimitiert unter Narbenbildung abheilt. Kommt der/die Patient/-in in diesem akuten Zustand zum Arzt, ist eine Keratoplastik á chaud kontraindiziert, und man kann den Riss operativ versorgen durch sog. Muraine-Nähte und Gaseingabe in die Vorderkammer. [6]



**Abbildung 5:** Akuter Keratokonus mit Hydrops (Abbildung aus „Klinische Monatsblätter Augenheilkunde“, Band 225, Heft 8, 2008, S. R134)

Bei ausgeprägtem Konus kann das sog. Munson-Zeichen entstehen, bei dem sich das Unterlid dem Konus aufliegend bei Ablick nach vorne wölbt. [42]



**Abbildung 6:** Munson-Zeichen (Abbildung aus der Fachzeitschrift „Der Ophthalmologe“, Band 118, Heft 10, Oktober 2021, S. 1071)

Betrachtet man den Lichtstrahl der Spaltlampe, kann das sog. Rizutti-Zeichen imponieren, bei dem es zu einer scharf begrenzten Reflexion der nasalen Hornhaut bei temporalem Lichteinfall kommt. [42]

Bei weiterhin fortgeschrittenem Befund kann der/die erfahrene Untersucher/-in als Retroilluminationszeichen in der Strichskioskopie unter Umständen auch ein Scherenphänomen, auch Fischmauleffekt genannt, erkennen, bei dem sich ein in der Form irregulärer vertikaler Lichtreflex nach oben und unten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten bewegt und einen unregelmäßigen Schatten erzeugt, gute Patientenkooperation vorausgesetzt. [5]

Die hier dargelegten klinisch-morphologischen Zeichen treten allerdings meist in weit fortgeschrittenem Stadium und nicht in der subklinischen Phase auf. Hierbei weist das diagnostische Erfassungsspektrum der Spaltlampe deutliche Grenzen auf.

So ergibt sich als Schlussfolgerung, dass eine Spaltlampenuntersuchung zur Diagnose eines Keratokonus beitragen kann, zumeist aber eine weitergehende Diagnostik erforderlich bleibt.

### **1.4.2 Ophthalmometer bzw. Keratometer**

Das Ophthalmometer wird als ein Instrument zur quantitativen Messung der Hornhautoberflächenkrümmung sowie zur Bestimmung der Keratometrie, des Hornhautverlaufs, benutzt. Zu den ersten Geräten für eine Vermessung der zentralen Hornhautoberfläche zählen die in der Mitte des 19. Jahrhunderts durch von Helmholtz, Javal und Schiötz vorgestellten Ophthalmometer (auch: Keratometer). [2]

Wie im von Herrmann et al. 2008 im „Deutschen Ophthalmologen“ verfassten Artikel genau beschrieben, untersuchte Herrmann von Helmholtz die Hornhautform durch Beobachtung von Hornhautreflexbildern paariger Objekte, deren virtuelles Bild als „erster Purkinje-Reflex“ bezeichnet wurde. [43]

Mittels Projektion von zwei zentralen und vier peripheren Punkten auf die Hornhaut wurde anhand der Reflexion ein virtuelles Bild erstellt und somit erhielt der/die Untersucher/-in einen Rückschluss auf die Krümmung der sich spiegelnden kornealen Fläche. [44]

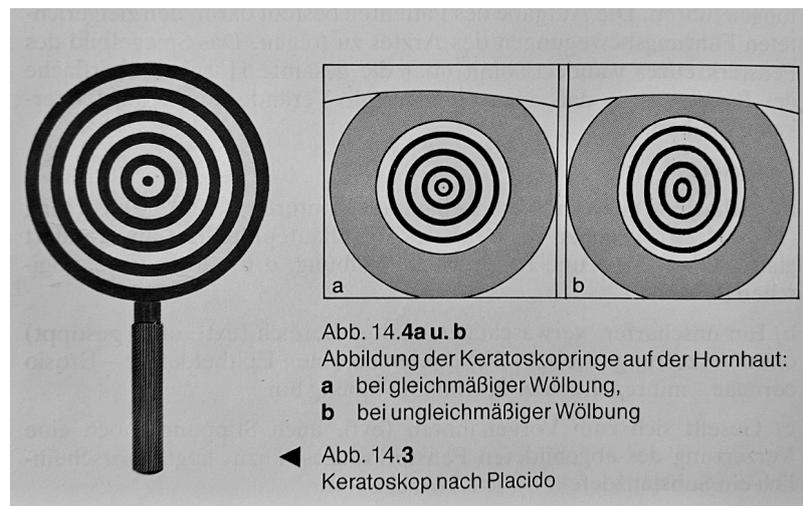
Auf diese Weise konnte der korneale Krümmungsradius definiert werden. Javal erfand in Zusammenarbeit mit Schiötz 1889 mit dem sog. „Javal-Schiötz-Keratometer“ erstmals ein Gerät, das eine Drehung des Objektes um die eigene Achse ermöglichte und auf diese Weise den flachsten und den steilsten Hornhaut-Meridian vermessen konnte. [43] Da sich das „Javal-Schiötz-Keratometer“ nach Herrmann et al. jedoch allein auf die Messung von regulären kornealen Oberflächen stützt, ist die Messbarkeit von irregulären Oberflächen wie beim Keratokonus hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft limitiert. [43]

Heutzutage wird dieses Gerät noch bei der Kontaktlinsenanpassung verwendet, wobei das Ophthalmometer vermehrt durch seine Weiterentwicklung, das Videokeratometer, ersetzt wird.

### **1.4.3 Placido-Ringe bzw. -Scheibe**

Ein weiteres einfaches Verfahren, um sich eine erste Übersicht der Hornhautoberflächen-Verhältnisse zu verschaffen, ist die Placido-Scheibe.

Ende des 19. Jahrhunderts (1880) stellte der portugiesische Augenarzt Antonio Placido ein Verfahren vor, mit dem der/die Untersucher/-in die Regelmäßigkeit und die Abflachung der Hornhautform einschätzen konnte. Bei diesem Verfahren werden die auf einer Placido-Scheibe angeordneten dunkel und hell alternierenden konzentrischen Ringe auf das zu vermessende Auge projiziert und die sich spiegelnde Reflexionsart des Ringmusters vom/von der Untersucher/-in durch das zentrale Loch hindurch beobachtet. [43] Sehen die Kreise verzerrt aus, deutet das auf eine unregelmäßige Hornhautoberfläche hin. So ergibt sich ein erster Hinweis auf eine Form des Astigmatismus und korneale Irregularitäten. [43]



**Abbildung 7:** Placido-Scheibe (fotografiert aus „Ophthalmologischer Untersuchungskurs“, Prof. Dr. med. G. Richard, 1992, S. 120)

Allvar Gullstrand erweiterte diese Messmethode noch, indem er das zentrale Loch der Placido-Scheibe mit einer Kamera versah und auf diese Weise durch Vermessung der Ringsegmente eine Quantifizierung der Hornhautkrümmung ermöglichte. [43]

Das Placido-Prinzip findet, wie bei Herrmann et al. 2008 beschrieben, in modernen Ophthalmometern und Autokeratometern noch heute seine Anwendung, und so gilt dieses frühe manuelle Verfahren als Vorgänger der modernen Hornhauttopographie. [43] Heutige Videokeratographen bzw. -topographen nutzen das Placido-Prinzip zur Ermittlung von Krümmung, Brechkraft und Oberflächenverlauf der Hornhaut und erstellen Farbkarten mit numerischen Indizes anhand eines digitalen Videostandbildes. [44] Ob es sich allerdings um einen irregulären Astigmatismus im Rahmen eines Keratokonus handelt, kann nicht allein anhand der Placido-Scheibe definiert werden, sondern muss im Verlauf durch weitere diagnostische Verfahren untersucht werden.

Als Fazit ergibt sich also, die Placido-Scheibe ist ein probates Mittel, um einen ersten Anhalt für eine Hornhautunregelmäßigkeit zu erkennen. Verzerrungen der Hornhautoberfläche sind aber keineswegs pathognomonisch für einen bestehenden Keratokonus.

### **1.4.4 Videokeratographie**

Durch die Videokeratographie als Weiterentwicklung des Ophthalmometers wird die Hornhauttopographie sehr sensibel anhand gesammelter Daten charakterisiert und abgebildet.

Hierbei erfasst ein Scanner die Oberfläche und Dicke der Hornhaut. Eine Placido-Scheibe wird dabei auf die Hornhaut projiziert, deren Spiegelbild anhand eines Rechenprogramms analysiert und ausgewertet wird. [43]

Eine Einschränkung der Videokeratographie ist, dass Areale, die durch Ober- oder Unterlid verdeckt werden, nicht gemessen werden können und sich dadurch die Anzahl an gewonnenen Messpunkten verringert, was die Aussagekraft der Messung negativ beeinflusst. Des Weiteren stellen Trübungen oder Narben der Hornhaut ebenfalls ein Problem in puncto Auswertbarkeit dar, da diese Bereiche meist kein zur Messung nötiges Reflexbild erstellen. [43] Einen deutlichen Vorteil bietet die Videokeratographie allerdings im Vergleich zu ihrem Vorgänger in Bezug auf die objektivierbare Messgenauigkeit unabhängig von Störfaktoren.

Bei den Keratographen werden je nach Gerät 10.000 bis 30.000 Messpunkte erfasst, deren Ergebnis ein detailreiches Profil der Hornhaut darstellt. [44] Hinzu kommt, dass unterschiedliche Darstellungsformen ausgewählt werden können. So lässt sich die Hornhauttopographie numerisch, farbcodiert oder auch als dreidimensionales Flächengebirge abbilden. In Bezug auf den Keratokonus gelten als charakteristische videokeratographische Zeichen eine Krümmungsasymmetrie zwischen inferiorem und superiorem Bereich, ein lokalisiert erhöhter Krümmungsradius und eine relative Verkipfung der steilsten radialen Achsen über- und unterhalb des horizontalen Medians. [44]

### **1.4.5 Hornhauttopographie und -tomographie mit Beispielen**

Wie im Übersichtsartikel von Goebels et al. im Jahre 2013 zur „Früherkennung des Keratokonus“ beschrieben, werde eine höchstmögliche Sensitivität und Spezifität bzgl. der Keratokonus-Diagnose durch eine Kombination aus topographischen und tomographischen Analysen erzielt. [45] Während sich die Topographie, in einigen Publikationen als Goldstandard in der kornealen Vermessung bezeichnet [5] [12] [45] [46] [47], der genauen Kartierung der Oberflächenbeschaffenheit widmet, erstellt nach Goebels et al. die Tomographie eine Reihe von

Schnittbilddarstellungen zur genauen schichtweisen Untersuchung der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes. [45]

Das von Theodor Scheimpflug erfundene und 1904 patentierte Scheimpflugprinzip zur Erfassung der Hornhauttomographie wird seit 1972 als angewandte Messtechnik sowohl in der Hornhaut- als auch in der Kataraktdiagnostik eingesetzt. Der hohe diagnostische Stellenwert der Scheimpflugtomographie geht u. a. auf die gute Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Messwerte zurück, die sie immer noch als Goldstandard in der Keratokonus-Diagnostik aufführen. [48]

Als repräsentatives Gerätebeispiel sei hier die **Pentacam** (Oculus Wetzlar, Germany) genannt und im Folgenden genauer vorgestellt.



**Abbildung 8:** Beispiel für ein Tomographiegerät (hier Pentacam) in der Patientenansicht (linke Abbildung) und in der Untersucherperspektive (rechte Abbildung) (Quelle: Praxis Eppendorfer Augenärzte 2022, eigene Darstellung)

Verfolgt wird bei diesem Gerät ein bildgebender Ansatz, der geometrische Veränderungen der Hornhaut beschreibt und darstellt. So wird die Analyse der gesamten Hornhaut einschließlich Hornhauttopographie, Pachymetrie (Dickenmessung), Rückflächen- und Vorderkammeranalyse ermöglicht. [49]

Als rotierende Scheimpflugkamera, die getreu ihrem Messprinzip Scheimpflugbilder in drei Dimensionen erstellt und das Hornhautzentrum durch Rotation präzise vermessen kann, benötigt sie für die gesamte Vermessung des vorderen Augenabschnitts weniger als zwei Sekunden. [49]

Nach erfolgter Messung wird ein 3D-Modell des Vorderabschnitts erstellt, welches aus bis zu 25.000 realen Messwerten berechnet wurde und von dem die wesentlichen Informationen abgeleitet werden können. [49] [50]

Die Pentacam ist eine Kombination einer sagittalen Schichtaufnahme und eines zur Rotation fähigen Kamerasystems. [49] Alle Augenbewegungen werden durch eine zweite Kamera aufgezeichnet und dokumentiert, sodass Messergebnisse daraufhin situationsadaptiert angepasst und korrigiert werden können. [49]

In einem mobilen 3D-Modell werden Hornhautvorderfläche und Hornhaurückfläche, die Iris, sowie die Vorder- und Rückfläche der Linse berechnet. In diesem Zusammenhang wird auch eine Pachymetrie der Hornhaut und eine Densitometrie der Linse erstellt. [51] Im Vorderabschnitt sind weitere Messungen wie die Weite des Kammerwinkels, das Kammervolumen und die Kammertiefe möglich, was im weitesten Sinne auch der Glaukom-Diagnostik zugutekommt.

Die erstellten Scheimpflugbilder einer Untersuchungseinheit werden in der Haupteinheit digitalisiert und als patientenspezifische Bilddaten anschließend auf einen PC exportiert. Auf dem PC erscheint dann der gesamte vordere Augenabschnitt tiefenscharf und ohne Verzerrungen in Form von farblich kodierten Karten und dreidimensionalen Modellen zur weiteren Beurteilung und Auswertung. [49]

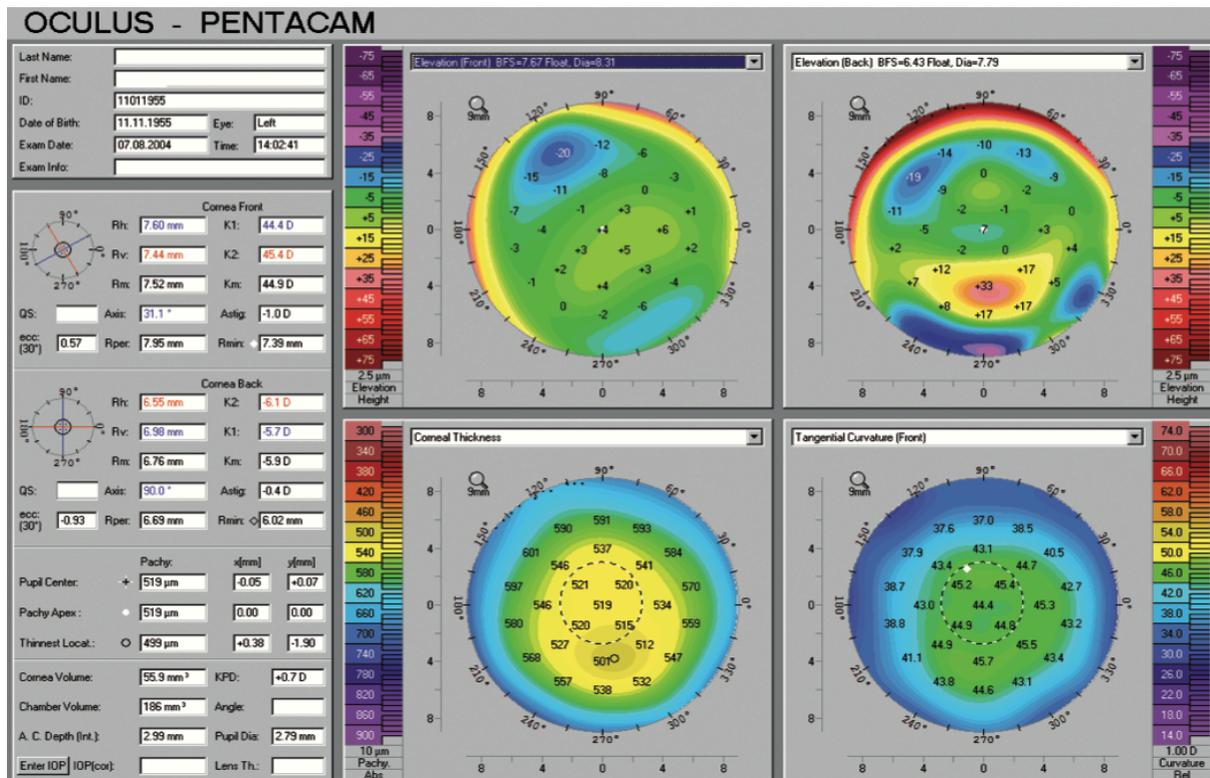
Eine wichtige Bedeutung kommt der Pentacam im Rahmen der präoperativen Diagnostik bei einem geplanten refraktiv-chirurgischen Eingriff, insbesondere zur Abklärung eines möglichen Keratokonus, zu.

Hierbei sind besonders folgende Pentacam-Darstellungen zu betrachten: „4-Farbdarstellung-Refraktiv“, die Höhenkarte der Hornhautvorderfläche, die Höhenkarte der Hornhaurückfläche, die Pachymetrikarte mit Verteilung der Hornhautdickenwerte (eine dezentrierte Verteilung gilt dabei als höchst verdächtig), die Symmetrie der Augen und schlussendlich die Krümmungskarte der sagittalen Radien der Vorderfläche. [49]

Häufig stellen mit der Pentacam gemessene Abweichungen von den Normwerten bei der Hornhautdicke und eine nach inferior verzogene Pachymetrie-Verteilung die einzig möglichen Hinweise auf eine pathologische Veränderung dar. Eine Rückflächenektasie als meist erste Veränderung kann in Form einer markanten inferioren Erhöhung, eines sog. Inselmusters, ein typisches Charakteristikum eines bestehenden oder eines subklinischen Keratokonus sein. Dies kann trotz Vorderflächenwerten im Normbereich der Fall sein. [52]

Deshalb gilt es, neben den Höhendaten der Vorderfläche und der Hornhautdicke auch immer präzise die Höhendaten der Hornhaurückfläche zu betrachten und in die Analyse miteinzubeziehen. Gerade der subklinische Keratokonus manifestiert sich häufig zuerst an der Hornhaurückfläche, während die Vorderfläche topo- und tomographisch noch als „normal“ eingestuft wird. [52]

Hier wird im Folgenden eine beispielhafte Darstellung des Pentacam-Displays nach erfolgter Messung gezeigt.



**Abbildung 9:** Das Pentacam Display "4 Farbdarstellung-Refraktiv" zeigt einen Keratokonus an. Während man in der Höhenkarte der Hornhautvorderfläche lediglich ein schwach ausgeprägtes Inselmuster erkennt, dessen Höhenwerte noch im Normbereich liegen, zeigt die Höhenkarte der Hornhaurückfläche inferior eine markante Rückflächenektasie an (Erhöhung bis zu + 35 μm). Die dünnste Stelle (499 μm) ist zudem deutlich nach inferior verlagert, wie anhand der Pachymetrickarte zu erkennen ist. (Abbildung aus „Interpretationsleitfaden Pentacam“ Oculus Optikgeräte GmbH, 2008, S. 25, Abbildung 29)

Hätte sich ein refraktiver Chirurg ausschließlich auf die Messungen der vorderen Tangentialradien und der zentralen Hornhautdicke verlassen, wäre dieser/diese Patient/-in als „normal“ eingestuft worden (reguläre vordere Krümmung und zentrale Hornhautdicke von 520 μm).

Dieses Beispiel aus dem Benutzerhandbuch von Oculus zeigt, wie wichtig es ist, neben den Höhendaten der Hornhautvorderfläche auch präzise die Höhendaten der Hornhaurückfläche in die Analyse miteinzubeziehen. [49]

Zusammenfassend definieren bei der Diagnostik mittels Pentacam neben den gemessenen Werten, die mit Normwertdatenbanken verglichen werden, sowohl ein Vorder- oder Rückflächenastigmatismus als auch ein typisches Inselmuster den Keratokonus.

Im Rahmen der Pachymetrie-Auswertung gelten eine Ausdünnung an zur Ektasie korrespondierenden Stellen sowie eine Verlagerung des dünnsten Hornhautpunktes nach inferior als wegweisende Hinweise eines Keratokonus.

Als ein weiteres Beispiel für die Analyse der Hornhaut-Topographie sei das **Orbscan**-Gerät (Bausch & Lomb, New York) genannt.

Ebenfalls dem Placido-System folgend, werden bei dem Orbscan Kreise auf die Hornhaut projiziert, um die Oberflächenbeschaffenheit genauer analysieren zu können. Gleichzeitig werden, wie bei Ambrosio et al. beschrieben, 40 Spaltbilder in einem Winkel von 45 Grad zur Oberfläche des Auges aufgenommen und weiter verarbeitet. [48]

Anschließend wird mithilfe der Messtechnik der Triangulation (Methode zur optischen Abstandmessung) und der „Ray-Tracing-Method“ (Lichtstrahlenverfolgung) eine Berechnung sowohl der kornealen Dicke als auch weiterer Parameter möglich. [10] So vereint das Orbscan-Gerät sowohl eine Placido-basierte als auch eine Spaltlampen-basierte Messtechnik. [48]

Besonders die weiterentwickelte Form Orbscan II (Bausch & Lomb, New York) bietet eine detaillierte Analyse sowohl der vorderen als auch der hinteren kornealen Oberfläche und kann genauso wie die Pentacam auch die Hornhautdicke und die Tiefe der Vorderkammer des Auges messen. [49] Das Orbscan II tut dies allerdings nicht ganz so zuverlässig wie die Pentacam, weshalb es im klinischen Alltag in Bezug auf die diagnostische Früherkennung des Keratokonus weniger Anwendung findet als die Pentacam. [49]

Mittels OCT-Technologie, eine weitere Messtechnik, werden optisch Schnittbilder der Hornhaut erfasst und anschließend hinsichtlich Vor- und Rückflächenform analysiert. Diese Technik entspricht prinzipiell der Scheimpflug-Technologie, liefert aber schnellere und stärker hochauflösende Bilder. [45] So werden einerseits deutlich mehr Schnittbilder erstellt und andererseits auch bereits kleinere Höhenunterschiede der Hornhautvorder- und Rückfläche erfasst. Die im Gerät integrierte Software liefert dem Anwender sowohl tomographische, topographische und pachymetrische Daten. [53] Die für den Keratokonus typische Ausdünnung der zentralen Hornhaut kann mittels 3D-Bildern dargestellt werden und auf diese Weise zur Diagnostik dieses Krankheitsbildes beitragen. [54]

Die bisher hier aufgeführten Geräte und Methoden beinhalten eine rein morphologische Betrachtung, da jeweils ausschließlich statische Parameter generiert werden.

Wenn man sich allerdings die physikalischen Eigenschaften eines viskoelastischen Gewebes wie das der menschlichen Hornhaut vergegenwärtigt, macht es Sinn, auch das biomechanische Verhalten der Hornhaut anhand eines dynamischen Messverfahrens genauer zu betrachten.

### 1.4.6 Biomechanische Untersuchungen

Die menschliche Hornhaut als ein viskoelastisches Gewebe vereint, wie bei C. Roberts 2014 beschrieben, mechanisch betrachtet sowohl visköse als auch elastische Eigenschaften in sich, während die elastische Komponente leicht überwiegt. [55]

Die Hornhautbiomechanik umfasst die Hornhautdicke, die Hydratation, die Elastizität, die Viskosität und die biomechanischen Eigenschaften des angrenzenden Skleralgewebes sowie weitere bisher noch zum Teil unbekannte Faktoren. [56]

Hintergrund der kornealen Biomechanik ist das vorhandene Kollagengerüst, die Stärke und Rigidity der Kollagenfibrillen, die Zusammensetzung der vorhandenen Proteoglykane und der bestehende intraokulare Druck. [57]

Gerade bei subklinischen Frühformen des Keratokonus, die im Rahmen der rein statischen Untersuchungsmethoden der Hornhauttopographie und -tomographie nicht immer zuverlässig beginnende Veränderungen frühzeitig detektieren, versprach man sich mittels neu eingeführter biomechanischer Untersuchungen zusätzliche Informationen über die genaue Mikrostruktur der Hornhaut zu gewinnen. [58]

Diese neue Herangehensweise untersucht die Morphologie der Hornhaut, indem Rückschlüsse aus ihrem biomechanischen Verhalten, ihrer Gewebereaktion auf einen Luftstoß hin, gezogen und anhand von zahlreichen Parametern terminiert und berechnet werden. Ihre biomechanischen Parameter, die die Festigkeit, die Elastizität und die Dämpfung ausmachen, sollen weiter analysiert werden und helfen, gerade frühe ektatische Veränderungen anzuzeigen.

In diesem Zusammenhang wurde zunächst der **“Ocular Response Analyzer” (ORA)** eingeführt. Der ORA (Reichert Ophthalmic Instruments Buffalo, New York) war, wie bei C. Roberts 2021 beschrieben, das erste Gerät, das in der Lage war, die biomechanische Hornhautreaktion in vivo zu untersuchen und zu analysieren. [59] Das Gerät, das auf dem Prinzip eines Luftdrucktonometers beruht und die Hornhautreaktion mittels Infrarotlicht misst, lieferte zunächst zwei wesentliche Parameter, die korneale Hysterese (CH) und den kornealen Resistenzfaktor (CRF). [59] [60]

Während die korneale Hysterese die Druckdifferenz zwischen der ersten und zweiten Luftstoß-Appanation beschreibt, wird der korneale Resistenzfaktor mittels Lineargleichung berechnet

und definiert die elastischen Eigenschaften der Hornhaut. [4] Die korneale Hysterese (CH) und der korneale Resistenzfaktor (CRF) nehmen als gesamtelastische Komponente der Hornhaut erwiesenermaßen beim Keratokonus ab. [59]

Vergleicht man die mit dem ORA gemessenen Informationen über die Stärke des Luftstoßes und der Verformung anhand eines sog. Biokorneogramms mit einer Vergleichsdatenbank, ergeben sich verschiedene Stadien, die bei diesem Gerät einerseits mit dem “Keratokonius Match Index” (KMI) sowie dem Wert der “Keratokonius Match Probabilities” (KMP) eingestuft werden und eine diagnostische Einschätzung anhand dieses grafischen Biokorneogramms ermöglichen. [61]

Trotz zahlreicher Studien zum ORA und seiner Fähigkeit, Ektasien wie den Keratokonus in einem möglichst frühen Stadium sicher detektieren zu können, hat sich dieses Verfahren letztendlich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. [62] [63] [64] [65]

2010 wurde auf dem Kongress der Augenärztlichen Akademie Deutschland von der Firma Oculus ein neues Gerät namens **“Corneal Visualization Scheimpflug Tonometer” (Corvis ST)** vorgestellt.

Das Corvis ST (Oculus Wetzlar, Germany) wurde zunächst als Non-Kontakt-Tonometer genutzt und mit dieser eigentlichen Zielsetzung entwickelt. Es stellt ebenso wie das ORA-Gerät eine neuere Methode mit einem anderen Ansatz, nämlich der Messung kornealer biomechanischer Eigenschaften, dar.

Erstmals soll die Morphologie des kornealen Gewebes nicht nur anhand konstanter Betrachtung untersucht, sondern das Hornhautgewebe soll vielmehr anhand eines Belastungstests genauer analysiert werden. Hieraus verspricht man sich einen voraussichtlichen Mehrwert in der Mikrostrukturanalyse gegenüber dem rein statischen Struktur-Scan.

Das Besondere hierbei ist, dass die biomechanische Gewebeantwort der Hornhaut auf einen Luftimpuls hin berührungslos und – im Gegensatz zum ORA – mittels Hochgeschwindigkeits-Scheimpflug-Technologie gemessen werden kann. [48] So wird die Bewegung der Hornhaut während des gesamten dynamischen Prozesses ihrer Ein- und Auswärtsbewegung verfolgt und die in diesem Rahmen generierten Messwerte noch detaillierter analysiert. [64] [66]

Das schon zuvor beschriebene Prinzip nach Theodor Scheimpflug findet hier erneut seine Anwendung und stellt die Basis für die neuen dynamischen biomechanischen Analysen dar.



**Abbildung 10:** Corvis-ST (Oculus Wetzlar, Germany) aus der Untersucherperspektive mit Messungs-Display (Abbildung aus Gebrauchsanweisung Corvis ST (G/72100/2012-03/de))

Beim Messvorgang wird ein Luftstoß auf das Auge zentral applaniert, der die sonst konvexe Hornhaut kurzzeitig konkav eindrückt. Ist der Punkt der stärksten Konkavität erreicht, bewegt sich die Hornhaut wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Dieser dynamische Vorgang, die Rigidität, die Elastizität sowie das korneale Verhalten insgesamt werden detailliert gemessen und anhand von Parametern weiter analysiert.

Diese einmalige Kombination aus Non-Kontakt-Tonometrie und einer Ultra-High-Speed-Kamera ist in der Lage, ganze 4330 Bildsequenzen (als Film zusammengesetzt) pro Sekunde im Rahmen der Hornhautreaktion auf den applanierten Luftimpuls hin zu generieren. [67]

Die Kamera bedeckt dabei 8 mm der Hornhaut in einem einzigen horizontalen Meridian. Die Lichtquelle des Instruments ist ein LED-Licht mit einer UV-freien Wellenlänge von 455 Nanometer (nm). Auf diese Weise werden durch einen Luftstoß in 30 Millisekunden (ms) 140 generierte Scheimpflugbilder der Hornhaut mit jeweils 576 Punkten registriert, für den/die Untersucher/-in am Gerät bildlich nachvollziehbar dargestellt und sofort mittels im Gerät integrierter Software analysiert. [48]

Das Messprinzip beruht auf Lichtstreuung der Hornhautzellen, welche von einer Kamera aus einem Winkel von  $45^\circ$  zur Pupille gemessen werden. So wird die Lichtstreuung der Hornhaut-Ebene scharf auf die Bildebene der Kamera fokussiert. [68]

Für jedes gewonnene Bild werden erweiterte Algorithmen zur Determination der Hornhaut-Kontur verwendet. Zur genauen Interpretation der biomechanischen und viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut werden aus der Hornhautverformung durch Luftimpuls zahlreiche Deformationsvariablen und Parameter erstellt und berechnet. [19]

Das Gerät misst allerdings nicht nur die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut anhand von vielen verschiedenen Indizes, sondern auch die Hornhautdicke und den intraokularen Druck. [67] Die Messung des Augeninnendruckes erfolgt dabei nach dem Imbert-Fick-Prinzip, demzufolge die Stärke des Luftstoßes durch die Größe der Applanationsfläche dividiert wird. [69] Das ist von besonderer Bedeutung, da sich in vielen Studien gezeigt hat, dass der gemessene Augeninnendruck als größter Störfaktor bei großer Diversität fungiert. [70] [55]

Betrachtet man elastische Materialien, so stellt man fest, dass ihre Reaktion bzw. ihre Formveränderung unabhängig in Bezug auf die applanierte Geschwindigkeit und Zeitspanne sind. Dagegen ist die Deformation visköser Materialien sehr wohl abhängig von Geschwindigkeit und Zeitspanne.

Die Hornhaut als viskoelastisches Gewebe ist durch ihren Anteil an beidem in Bezug auf ihr biomechanisches Verhalten besonders interessant, da sie nicht einfach zu kategorisieren ist, was allerdings auch eine besondere Herausforderung im biomechanischen Verständnis darstellt.

Wenn bei der Messung mit dem Corvis ST der Luftstoß auf die Hornhaut trifft und sie verformt, wird der gemessene dynamische Widerstand der viskoelastischen Hornhaut als ein Maß für die Energieabsorption bei der Dehnung verwendet.

Nach Spörl et al. nimmt bei der Erkrankung des Keratokonus der elastische Anteil der Hornhaut immer mehr ab. [71] Je fortgeschrittener ein Keratokonus ist, desto visköser und weniger elastisch ist diese Hornhaut. [19] [72] Das gilt auch für die Aussagekraft dieser Parameter. Je fortgeschrittener diese sind, desto eindeutiger sind die Werte und damit die Diagnose. Diagnostische Herausforderung bleibt nach wie vor die Frühform, der subklinische Keratokonus. [73]

Nach Einführung des Corvis ST sind weltweit durch verschiedene Studiengruppen zahlreiche Studien durchgeführt worden mit der Zielsetzung, neue Parameter und weiterführende Indizes zu definieren, um die Sensitivität und Spezifität des Keratokonus-Screenings bzw. dessen Früherkennung weiter zu verbessern. Diese werden im Methodik-Teil näher vorgestellt und später in der Diskussion weiterführend beschrieben.

### **1.4.7 Diagnostisches Fazit**

Im Rückblick auf die zuvor beschriebenen diagnostischen Anwendungen und Versuche, die Erkrankung des Keratokonus immer genauer und differenzierter abbilden, darstellen und berechnen zu können, kam es zu einer Entwicklung, die zunächst mit dem rein klinisch-morphologischen Blick mittels Spaltlampe und Skiaskopie begann. Es folgten im Rahmen einer zunehmenden Technisierung weitere apparative Verfahren der Keratometrie, der Placido-Scheibe,

der Topo- und Tomographie mittels Scheimpflugprinzip sowie die optische Kohärenztomographie (OCT) zur statischen Untersuchung der Hornhaut.

In diesem Zuge analysierten detaillierte und technisch hochauflösende Geräte immer mehr Daten und Parameter. So sorgte jedes neu entwickelte Gerät dabei für die Erschaffung immer neuerer Klassifikationen, wobei jedes Gerät immer seine eigenen, individuellen Parameter und Indizes beinhaltete und die Allgemeingültigkeit bzgl. der Diagnostik auf diese Weise immer mehr verloren ging. Als Konsequenz aus dieser Entwicklung konzentrierte man sich in seinen Untersuchungen und Analysen immer mehr auf wissenschaftlich alt bewährte Klassifikationen und bezog vorherige Grundprinzipien wieder in neuere Verfahren mit ein.

In einigen Publikationen konnte belegt werden, dass die rein statische Betrachtungsweise in der Frühdiagnostik eines Keratokonus spätestens mit der Einführung hochauflösender OCT-Bildgebung an seine Grenzen gekommen zu sein scheint. Da jedoch selbst moderne Topographie- und Tomographie-Analysen, wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, keine 100%ige Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des Keratokonus-Screenings ermöglichen, wurde parallel zur Weiterentwicklung der Topographie und Tomographie intensiv an weiteren Optionen zur Verbesserung der Screening-Genauigkeit geforscht.

Ein vielversprechender Ansatz ist das Hinzuziehen von biomechanischen, d. h. dynamischen Hornhautanalysedaten. Bei diesen Analysen wird die Hornhaut nicht statisch-hochauflösend optisch „gescannt“, sondern deren „Stressresistenz“ wird aktiv untersucht. Als Hintergrund und Basis dieses neuen Ansatzes dient das Wissen um die nachlassende Festigkeit und Steifigkeit des Hornhautgewebes bei Progredienz der Erkrankung.

Diese Art der differenzierteren Betrachtung und Diagnostik gewinnt heute im Zeitalter der häufiger werdenden Fehlsichtigkeiten und des immer größer werdenden Patientenwunsches nach Korrektur im Rahmen refraktiver Chirurgie zunehmend an Bedeutung.

Nach wie vor ist ein klinischer sowie ein subklinischer Keratokonus ein striktes Ausschlusskriterium bzw. eine Kontraindikation eines refraktiv-chirurgischen Eingriffs. Durch den dabei stattfindenden Gewebeabtrag kann es zu einer mechanischen Instabilität kommen, folglich einer dann iatrogen induzierten Ektasie mit sehr schlechtem Endvisus [27] [23]

Als besondere Risikofaktoren für eine postoperative Ektasie gelten in erster Linie eine präoperativ bestehende abnormale Topographie oder geringe Hornhautdicke, ein dünnes Residualstroma bzw. ein hoher Gewebeabtrag sowie ein junges Patientenalter. [74]

Ein/-e Patient/-in mit einem präoperativ nicht diagnostizierten subklinischen Keratokonus kann postoperativ eine deutliche Progression hin zum manifesten Keratokonus entwickeln.

Deshalb stellt die Erkennung des subklinischen Keratokonus im Rahmen der präoperativen Diagnostik nach wie vor eine Herausforderung im klinischen Alltag dar.

Eine vorzeitige Diagnose kann früh stattfindende Therapieoptionen, konsekutiv einen Progressionsstopp und somit einen Visus-Erhalt auf einem für den/die Patienten/-in verbesserten Niveau mit funktionell mehr Lebensqualität ermöglichen. [30]

Es wäre in dieser Hinsicht sowohl für den/die Patienten/-in als auch für den/die behandelnden Arzt/Ärztin ein deutlicher Vorteil, wenn die Diagnose eines Keratokonus gerade in seiner frühen subklinischen Phase bereits mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität gestellt werden könnte.

So ließ uns die Kernfrage unserer Studie, inwiefern die neuen dynamischen Analysen einen Mehrwert zur Diagnostik subklinischer Frühformen beitragen können, den Fokus auf eben genau diese biomechanische Verfahrenstechnik konzentrieren und anhand des Corvis ST systematisch untersuchen.

## 2 Material & Methoden

Ziel dieser Studie ist es, die Früherkennung des Keratokonus bereits im subklinischen Stadium hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft biomechanischer Messwerte zu analysieren, bevor sich die Hornhautform ändert, der/die Patient/-in einen nicht mehr regredienten Visusverlust erleidet und letztlich therapeutisch interveniert werden muss. Sie soll dazu beitragen, die Validität der Screening-Methoden in der Keratokonus-Diagnostik zu verbessern.

Basierend auf der Theorie von Spörl et al. aus dem Jahr 2009, nach der eine keratokonische Hornhaut bzgl. ihrer biomechanischen Eigenschaften proportional zum Stadium elastischer wird und ihre mechanische Festigkeit immer mehr verliert, analysierten wir genau dieses charakteristische biomechanische Verhalten genauer im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der gemessenen Parameter und Indizes. [71] Dieser Theorie folgend sollten bei weicherer keratokonischer Hornhaut als Reaktion auf einen applanierenden Luftstoß eine geringere Festigkeit und eine verminderte Dämpfung verschlüsselt in analysierten Parametern zu finden sein. Bei den dynamischen In-vivo-non-Kontaktmessungen werden innerhalb von 1 Sekunde bis zu 4330 Bildsequenzen ohne komplizierte Untersuchungsanforderungen an Patient/-in und Untersucher/-in erstellt. Diese erhobenen Daten werden im Anschluss von der vom Hersteller mitgelieferten Software verarbeitet und anhand einer prinzipiell unendlich großen Anzahl von Parametern weiter ausgewertet.

Wie in sehr vielen Studien und Publikationen zum Keratokonus-Screening postuliert, wäre es eine wissenschaftliche Errungenschaft, wenn man ohne großen klinischen Aufwand, die Diagnose des Keratokonus noch früher, auf bereits subklinischem Level mit maximal möglicher Sensitivität und Spezifität sicherstellen könnte. Dieser Annahme folgend, müssten im Rahmen der Diagnostik der Frühform die biomechanisch-dynamischen Gewebefunktionstestungen sensibler, spezifischer und reliabler sein als die rein morphologisch-statische Betrachtung von topographisch und tomographisch erhobenen Daten.

Durch die Kombination bereits etablierter tomographischer Verfahren wie der Pentacam und neuen biomechanischen Widerstandsmessungen der Hornhaut mittels Corvis ST an subklinischen Partneraugen von Keratokonus-Patienten/-innen wurden von unserer Studiengruppe zahlreiche Kombinationsparameter bezüglich ihrer diskriminativen Funktion gegenüber dem Normalkollektiv getestet.

## 2.1 Studienaufbau und Studienkollektiv

Diese Studie wurde im Rahmen der Zusammenarbeit dreier Augenzentren zwischen der Care Vision Germany GmbH, Niederlassung Hamburg, dem zentrumsehstärke und der Abteilung für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum dieser klinisch-retrospektiven Studie war von 04/2006 bis 12/2012.

Es wurden Patienten/-innen in den drei genannten Zentren rekrutiert, deren Patientenakte die Diagnose „Keratokonius“ enthielt, die sowohl auf dem spaltlampenmikroskopischen Befund als auch auf dem topographischen Untersuchungsergebnis der Pentacam basierte.

Unsere Untersuchungen erfolgten gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Die Genehmigung zu dieser Studie wurde bei der zuständigen Ethikkommission eingeholt. Ebenfalls wurde die informierte Zustimmung zur rückwirkenden Datenanalyse in Form von schriftlichen Einwilligungen der Patienten/-innen akquiriert.

Am geplanten Untersuchungstag erhielt der/die Patient/-in jeweils eine standardisierte Reihenuntersuchung von ein und demselben Untersucher. Die Messungen erfolgten mit der Zielsetzung der Vergleichbarkeit und zu erzielenden statistischen Relevanz jeweils pro Patient/-in an einem Tag und nach immer gleichem funktionellen Ablauf.

Zunächst erfolgte eine objektive Refraktion und darauffolgend ein subjektiver Abgleich. Der/die Patient/-in sollte Kontaktlinsen im Falle von formstabilen Kontaktlinsen 4 Wochen und bei weichen Kontaktlinsen 2 Wochen zuvor zuletzt getragen haben, um die topographischen Ergebnisse nicht zu verfälschen. Wurde die vereinbarte Kontaktlinsenkaenz nicht korrekt eingehalten, wurde ein neuer Untersuchungstermin vereinbart.

Nach der refraktiven Untersuchung folgten zunächst die Messung der Hornhauttopographie und Hornhauttomographie mittels Pentacam, darauf folgend die dynamischen Widerstandsmessungen der kornealen Biomechanik mit dem Corvis ST.

Es wurde bei allen Untersuchungen der Raum abgedunkelt, um störende Lichteinflüsse zu minimieren. Die Tischhöhe und die Kinnstütze wurden auf für den/die Patienten/-in optimale Bedingungen eingestellt, um den Messvorgang nicht zu gefährden und wiederholen zu müssen. Das Gerät wurde jeweils patientengerecht justiert und positioniert und vor Messbeginn erneut auf optimale Einstellung überprüft.

Wie im klinischen Alltag geläufig, kommt es gerade bei Hornhautmessungen zur Gewinnung valider Werte häufig auf einen stabilen Tränenfilm an. So wurde bei der Messung insbesondere auf Tränenfilm- oder Lidschluss-bedingte Artefakte geachtet. Der/die Patient/-in erhielt bei

nicht suffizientem Tränenfilm „HYLO-VISION® Sine“-Augentropfen von OmniVision GmbH mit den enthaltenen Wirkstoffen Hyaluronsäure (0,4mg) und Natriumsalz sowie den Hilfsstoffen Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat und Wasser. Hiernach wurde der/die Patient/-in vom Untersucher angehalten, nach vorherigem provozierten Blinzeln die Augen sehr weit zu öffnen.

Bei vom Gerät selbst registrierter korrekter Positionierung des Patientenauges startete der Messvorgang bei der Pentacam und dem Corvis ST automatisch. Konnte aufgrund von Tränenfilmsuffizienz oder Patientenmotilität kein automatischer Messvorgang generiert werden, war eine manuelle Auslösung mittels Justierhebel ebenfalls möglich. Nach erfolgter Messung führten wir eine Qualitätsprüfung der Aufnahme durch, indem wir eine erste Sicht auf die erstellten Bilder, Karten und Messwerte warfen. Bei beiden Geräten wurde uns dies anhand des mit der geräteeigenen Software mitgelieferten Qualitätsscores vereinfacht. Nur Daten mit dem Qualitätsscore „ok“ wurden weiter zur Analyse verwendet. Entsprach die Messqualität nicht unseren Standards oder gab es Artefakte, wurde die Messung wiederholt. Ergaben sich trotz wiederholten Messens keine validen Werte, wurden diese Augen nicht in das untersuchte Patientenkollektiv miteinbezogen. War die erste Messung erfolgreich, wurde das zweite Auge des/der Patienten/-in untersucht und erneut die Qualität der Untersuchung überprüft.

Mittels des Corvis ST wurden In-vivo-non-Kontakt-Hornhautanalysen ermöglicht. Dabei kam die vom Hersteller des Corvis ST mitgelieferte Software (Softwareversion v.6.07r08) zum Einsatz. Es wurden die biomechanischen Unterschiede von normalen und Keratokonus-Augen in fortgeschrittenen Stadien retrospektiv analysiert und verglichen, um aus dem Vergleich beider Extreme Rückschlüsse auf die Frühformen ziehen zu können.

Unsere Studiengruppe nutzte dabei die von Rabinowitz et al. seit 1999 etablierte Definition des Keratokonus und ließ unsere Zuordnung von „normal“ und „Keratokonus“ auf dem seit 1999 von Rabinowitz und Rasheed eingeführten und etablierten KISA %-Index basieren. [75]

Als ein auf der Hornhauttopographie basierender Index bildet er die Asymmetrie der Hornhautoberfläche ab.

Berechnet wird er nach der folgenden Formel:

$$\text{KISA \%} = (\underline{K} \times \underline{I-S} \times \underline{SRAX} \times \underline{AST} \times 100) / 300$$

**Tabelle 4:** Legende der einzelnen Parameter der KISA %-Index-Formel

<b>K-Wert</b>	Versteilung der zentralen Hornhaut
<b>I-S-Wert</b>	untere/obere dioptrische Asymmetrie
<b>SRAX-Index</b>	Grad des irregulären Astigmatismus
<b>AST-Index</b>	Grad des regulären Astigmatismus (Sim K1-Sim K2)

Demnach wurden bei Rabinowitz Werte von 100 % als manifester Keratokonus eingestuft und Werte von 60-100 % als Keratokonus-suspekt deklariert. Eine genauere Abstufung gab es damals noch nicht. [75] Doch gerade um Veränderungen innerhalb des subklinischen Levels analysieren zu können, erscheint es essenziell, mit einer hohen statistischen Signifikanz zwischen noch „normal“ und schon „subklinisch“ differenzieren zu können.

Durch bereits im Vorfeld dieser Arbeit erfolgte Studien unserer Forschungsgruppe konnten wir auch eine Korrelation bei einem Wert von >60 % mit tomographischen Veränderungen nachweisen, weshalb wir daraus die Definition des „erweiterten KISA %-Index“ auch in diese Studie miteinfließen ließen und die Klassifizierung, wie bei Steinberg et al. 2015 beschrieben, um den subtopographischen Bereich ausdehnten. [76]

Wie Saad und Gatinel in ihrer 2012 publizierte Studie feststellten, ist es möglich, dass eine negative diagnostische Einstufung möglicherweise nicht auf das Fehlen einer frühen Form des subklinischen Keratokonus hindeute. So könne auch ein abnormaler I-S-Wert nur ein falsch positives Ergebnis darstellen und nicht unbedingt ein Indikator für einen keratokonischen Subtyp sein. [77] Dieser Annahme folgend, um die Definition normaler und subklinischer Keratokonus-Augen noch besser voneinander zu differenzieren und zu charakterisieren, haben wir in unserer Studiengruppe Cut-off-Werte für die parazentrale dioptrische I-S-Differenz (I-S-Wert) und die maximale Keratometrie (Kmax) hinzugefügt.

Bei der Definition der Grenzen bzgl. der parazentralen I-S-Differenz orientierten wir uns dabei auch an vorausgegangenen Publikationen, wie beispielsweise von Bühren et al. 2007, bei der ebenfalls der Cut-off-Wert der I-S-Differenz bei >1,4 D (Dioptrien) lag. [78]

Wie bei Smolek und Klyce 1997 beschrieben, verwende der KISA %-Index von Rabinowitz einen zentralen Kmax-Wert von 48,7 D und eine I-S-Schwelle von 1,9 D, um klinische, Keratokonus-typische Muster nachzuweisen, dem gegenüber werden Kmax-Werte von 47,2-48,7 D und I-S-Werte von 1,4-1,9 D als Bereich für den Nachweis von Keratokonus-suspekten Mustern definiert. [79]

In Anlehnung daran definierten wir in dieser Studie 4 verschiedene Untergruppen:

- A) Normale Augen
- B) Subklinische Keratokonus-Augen
- C) Keratokonus-suspekte Augen
- D) Manifeste Keratokonus-Augen

**Tabelle 5:** Untergruppen unserer Studie basierend auf topographischen Daten

	<b>KISA %</b>	<b>I-S-Wert</b>	<b>Kmax-Wert</b>	<b>Definition</b>
<b>(A) Normale Augen</b>	< 60 %	< 1,4 D	≤ 47 D	2 normale (unauffällige) Augen, von denen 1 Auge randomisiert ausgesucht wurde
<b>(B) Subklinische KK-Augen</b>	< 60 %	< 1,4 D	≤ 47 D	Das weniger betroffene Auge eines/-r Patienten/-in mit manifestem KK
<b>(C) KK-suspekte Augen</b>	≤ 100 %	≥ 1,4 D	> 47 D	Im Gegensatz zur subklinischen Form schon deutliche suspekte Veränderungen
<b>(D) Manifeste Keratokonus-Augen</b>	> 100 %	> 1,4 D	> 47 D	Sowie mindestens 1 klinisch-morphologisches Zeichen

Wichtig ist, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass, basierend auf unserer Gruppendifinition, die subklinischen Keratokonus-Augen die gleichen Kriterien wie die der Gruppe der normalen Augen aufweisen. Der einzige Unterschied ist, dass in der Gruppe der normalen Augen beide Augen der Person die Kriterien für normale/unauffällige Augen erfüllen, die Augen in der subklinischen Gruppe ein Partnerauge mit einem fortgeschrittenen Keratokonus aufweisen. Eine wichtige Differenzierung zur manifesten Keratokonus-Gruppe ist, dass sowohl bei normalen Augen als auch bei subklinischen Augen und bei Keratokonus-verdächtigen Augen keinerlei klinisch-morphologische Zeichen wie z. B. Vogt-Striae, Fleischer-Ring oder stromale

Verdünnung vorhanden waren. Auch die bestkorrigierte Sehschärfe war in diesen Gruppen noch nicht reduziert.

Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten/-innen, die die Kontaktlinsen-Karenzvorgaben auch strikt eingehalten hatten. So sollten Patienten/-innen mit formstabilen Kontaktlinsen diese mindestens 4 Wochen zuvor zuletzt getragen haben, bei weichen Kontaktlinsen mindestens 2 Wochen zuvor.

Ausschlusskriterien waren eine andere bestehende Augenerkrankung, frühere Augenoperationen oder refraktiv-chirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte. Bei nicht ausreichender Fixationsfähigkeit des Patienten/-in oder nicht suffizientem Tränenfilm trotz Tränenersatzmittelapplikation und konsekutiv nicht validen Messwerten wurde der/die Patient/-in von der Studie ausgeschlossen.

Als die zwei stärksten Störfaktoren im Rahmen biomechanischer Hornhautmessungen gelten der Augeninnendruck und die Hornhautdicke. Schon in vorherigen Studien war belegt worden, dass diese Faktoren die biomechanischen Messergebnisse signifikant beeinflussen. [70] [55] Um diese Störfaktoren zu minimieren, haben wir nur Augen in die Studie eingeschlossen, deren Augeninnendruck zwischen 12-14mmHg lag. Der Augeninnendruck wurde dabei mittels Corvis ST-Tonometer gemessen und gemäß der „Dresdner Korrektur“ pachymetrisch korrigiert.

Darüber hinaus wurden nur Augen mit einer Hornhautdicke zwischen 500-575µm in die Untersuchung integriert. Eine Ausnahme davon bildete die Gruppe der manifesten Keratokonus-Augen, deren Hornhautdicke natürlicherweise deutlich gemindert und unter 500µm war.

Nach Anwendung der zuvor aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Augen auf die zuvor dargestellten vier Gruppen verteilt. Um eine möglichst hohe Unabhängigkeit der bekannten Störfaktoren biomechanischer Analysen der Hornhaut zu erzielen, wurden die Augen anschließend zudem entsprechend des gemessenen Augeninnendrucks gematched. Dabei wurden nur Augen mit einem gemessenen Augeninnendruck von 12-14mmHg (Non-Kontakt-Tonometer-Corvis-Messung) in die weiteren statistischen Analysen eingeschlossen.

## 2.2 Untersuchungsmethoden

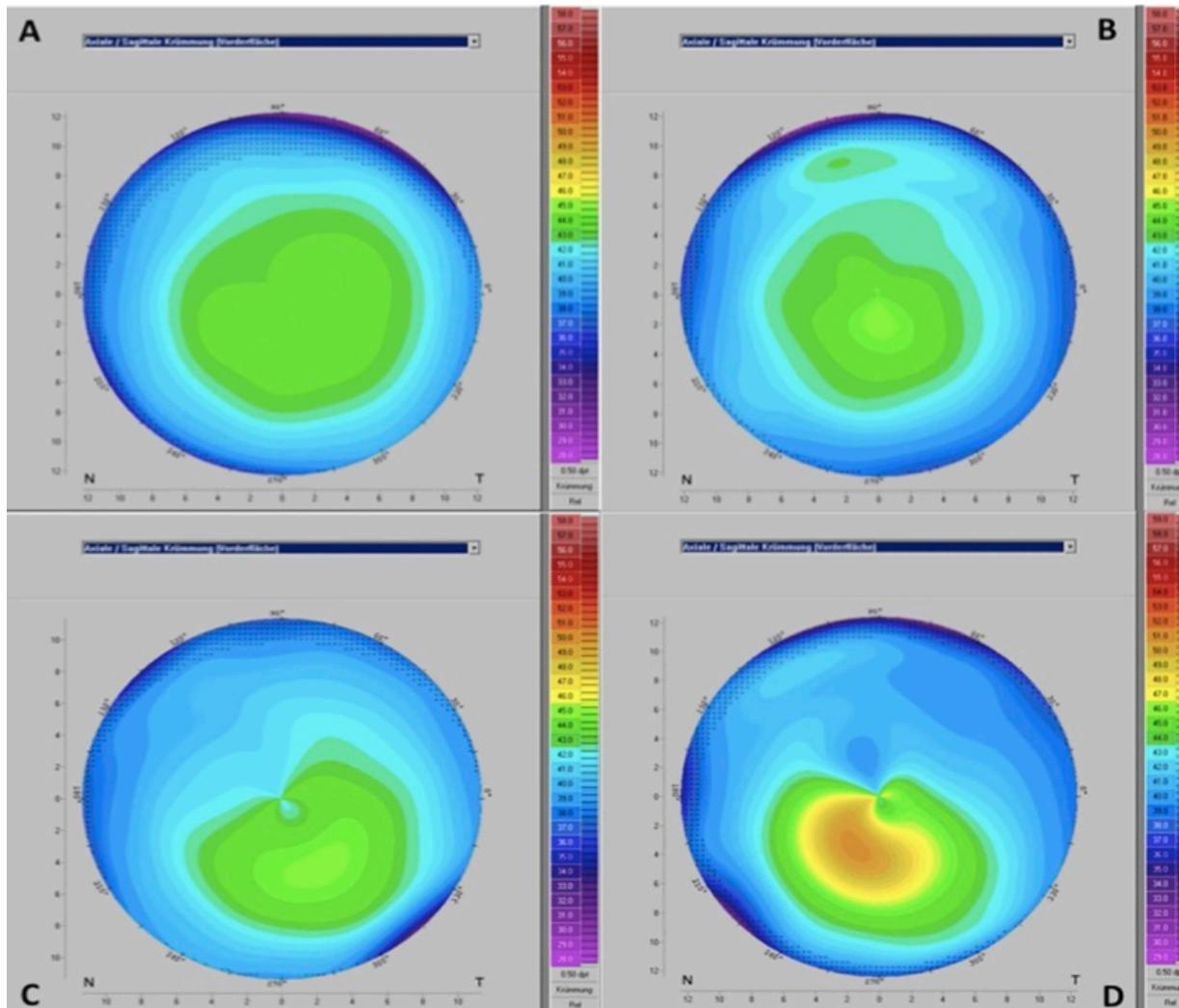
### 2.2.1 Pentacam

Als rotierende Spaltlichtkamera, die dem Scheimpflugprinzip folgt, wird die Volumenstreuung innerhalb des vorderen Augenabschnittes aufgenommen. Es werden pro Sekunde bis zu 25.000 Topographiedaten gemessen und anschließend computergestützt analysiert. Anhand der

Rekonstruktion eines 3-D-Modells der Hornhaut werden dann alle weiteren Berechnungen erstellt. [49] So werden die Topographie der Hornhautvorder- und Hornhautrückfläche, die Pachymetrie, aber auch der Vorderaugenabschnitt mit Kammerwinkel, Kammertiefe und Kammervolumen bestimmt. [49]

Als Endresultat nach dem Messvorgang stehen dann für den/die Anwender/-in eine Vielzahl von Darstellungsoptionen mit farbigen topographischen Karten und statistisch mit einer Normdatenbank abgeglichenen Indizes zur Verfügung. Betrachtet man die numerischen Parameter, die einen Verdacht auf Keratokonus erheben, so ist ein zentraler K-Wert (cK) von mehr als 47,2 D, der aus der Verteilung des Konus resultiert, zu nennen. [49] Allerdings ist er im Wesentlichen für die Detektion eines zentralen Keratokonus geeignet. Bei nach inferior oder infero-temporal verlagertem Konus ist er für die Detektion nicht hinreichend sensibel. Demgegenüber kann eine inferior-superiore Brechwertdifferenz (I-S-Wert) von mehr als 1,4 D sowie ein steilster Abweichungsindex (SRAX) von mehr als 20-30° einen Keratokonus auch in dezentralerer Position genauer definieren. [80]

Vergleicht man, bezogen auf unsere definierten Untergruppen, die sagittalen Krümmungskarten der Vorderfläche bei der Pentacam, so zeigen sich gerade in der Differenzierung von Normal-Augen, subklinischen Augen und Keratokonus-verdächtigen Augen nur marginale Unterschiede. Diese Tatsache wird anhand der folgenden Abbildung {11} genauer veranschaulicht. Hier erscheinen die Resultate der sagittalen Krümmung gerade unter den drei zuvor genannten Gruppen morphologisch sowie farbkodiert sehr ähnlich, was einer Verbildlichung der erschwerten Differenzierung und diagnostischen Abgrenzung entspricht.



**Abbildung 11:** Sagittale Krümmungskarte der kornealen topographischen Vorderfläche der Pentacam (in allen Bildern gleiche bzw. fixierte Skalierung): (A) Normal-Auge, (B) subklinischer Keratokonus, (C) Keratokonus-suspekt, (D) manifeste Keratokonus (Abbildung aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, *Cornea*, 2015, S. 1–9)

In unserer Studie haben wir uns in Bezug auf die Analyse der gemessenen Pentacam-Parameter auf die Werte fokussiert, die für unsere Gruppierung erforderlich waren. Wir erhoben die Werte für den kornealen topographischen Astigmatismus (**Astig** in Dioptrien (D) gemessen), der sich in den K1- und K2-Wert untergliedert. Der Keratometriewert 1 (**K1**) stellte dabei den flachen Meridian der kornealen Vorderfläche dar, während der Keratometriewert 2 (**K2**) den steilen Meridian der kornealen Vorderfläche charakterisierte.

Neben dem schon zuvor genannten und definierten **KISA%-Index**, der als Topographie-basierter Index der Identifizierung irregulärer Topographiemuster dient, wurde ebenfalls der **Kmax-Wert** (in Dioptrien gemessen) als Punkt der höchsten Keratometrie bzw. kornealen Flächenmessung erhoben.

Die Werte der zentralen kornealen Dicke gemessen am Apex wurden mittels **CCT-Wert** (“Central Corneal Thickness”, gemessen in  $\mu\text{m}$ ) und darin der dünnste Punkt anhand des **TPCT-Wertes** (“Thinnest Point of Corneal Thickness”, gemessen in  $\mu\text{m}$ ) innerhalb der kornealen Dicke ermittelt.

Dies erfolgte korrespondierend zu der vorherigen Studie unserer Forschungsgruppe von Steinberg et al. 2015, die den erweiterten KISA%-Index als Basis für die Definition bzw. Differenzierung von Keratokonus- und Normal-Augen empfohlen hatte. [76] Unter Bezugnahme der Erkenntnisse aus dieser vorherigen Studie wurde die Erhebung bzw. Elevation der kornealen Vorder- und Rückfläche gemessen und in unsere Studie miteinbezogen. Der **Ele\_f\_TP-Wert** (gemessen in  $\mu\text{m}$ ) bildet die Elevation der kornealen Vorderfläche am dünnsten Punkt ab, während korrespondierend dazu der **Ele\_b\_TP-Wert** (gemessen in  $\mu\text{m}$ ) die Elevation der kornealen Rückfläche am dünnsten Punkt charakterisiert. [76] Als Referenzfläche für beide Werte fungiert jeweils die “Best Fit Sphere“ (BFS) der zentralen 8 mm der kornealen Vorder- bzw. Rückfläche zentriert um den kornealen Apex.

Aus diesen topo- und tomographischen Parametern der Pentacam zogen wir statistische Vergleiche, die im Ergebnisteil genauer erörtert werden.

Die Kernfrage unserer Studie, inwiefern die neuen dynamischen Analysen einen Mehrwert zur Diagnostik von subklinischen Frühformen beitragen können, ließ uns den Fokus auf eben genau diese biomechanische Verfahrenstechnik richten.

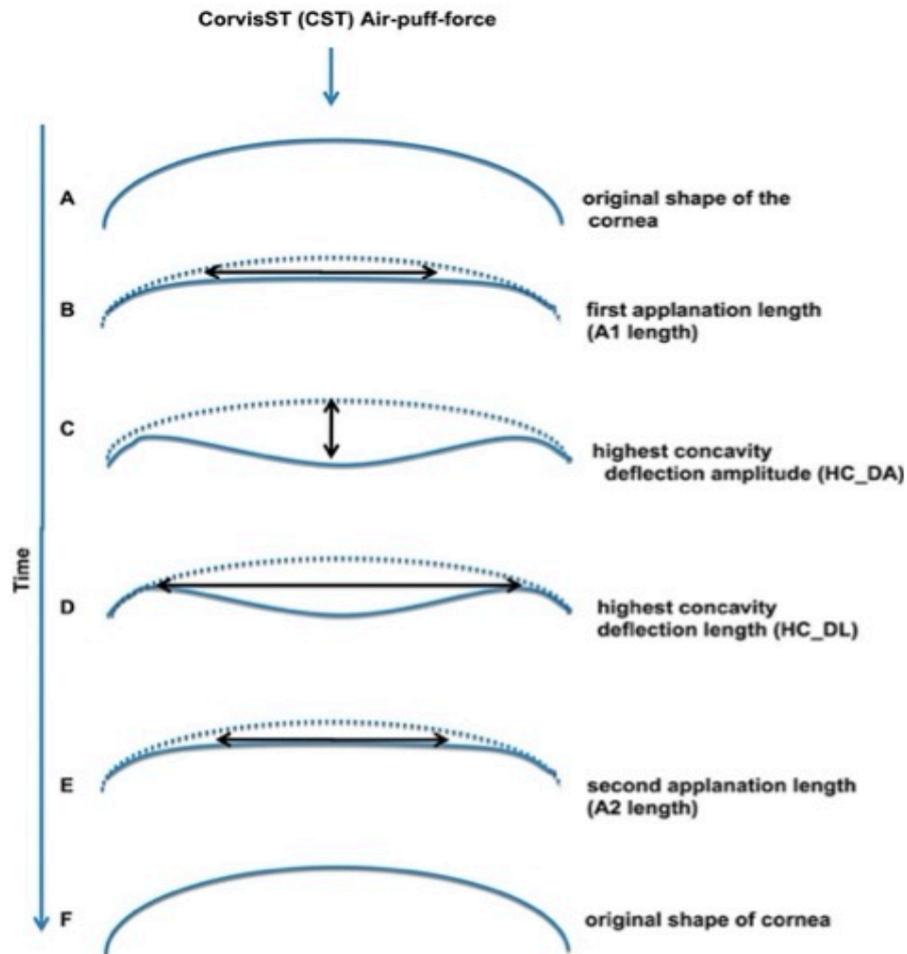
### 2.2.2 Corvis ST

Wie schon in der Einleitung genau beschrieben, erfasst das Corvis ST 140 Scheimpflug-Bilder innerhalb von 30 Millisekunden und das mit einer Frequenz von 4330 Bildern pro Sekunde, während ein applanierter Luftimpuls auf die Hornhaut trifft, sie eindellt und diese wieder in ihre Ausgangsposition zurückkommt. Diese einzelnen Stufen der kornealen Deformation werden über die Zeit gemessen und liefern zahlreiche Parameter zur differenzierten Analyse.

In unserer Studie wurden die Messungen entlang des horizontalen Meridians der Hornhaut (bei  $180^\circ$ ) durchgeführt.

Das Gerät lieferte mehrere Parameter wie die Ablenkamplitude (DA), die von einem vordefinierten Rahmen abgeleitet wurden. In diesem angeführten Beispiel der Ablenkamplitude wurden die Daten aus dem Rahmen abgeleitet, der die maximale vertikale Verschiebung der Spitze erfasste. [81]

Im Folgenden ist die korneale Bewegung als Reaktion auf einen applanierten Luftstoß schematisch genauer in Einzelschritten grafisch veranschaulicht.

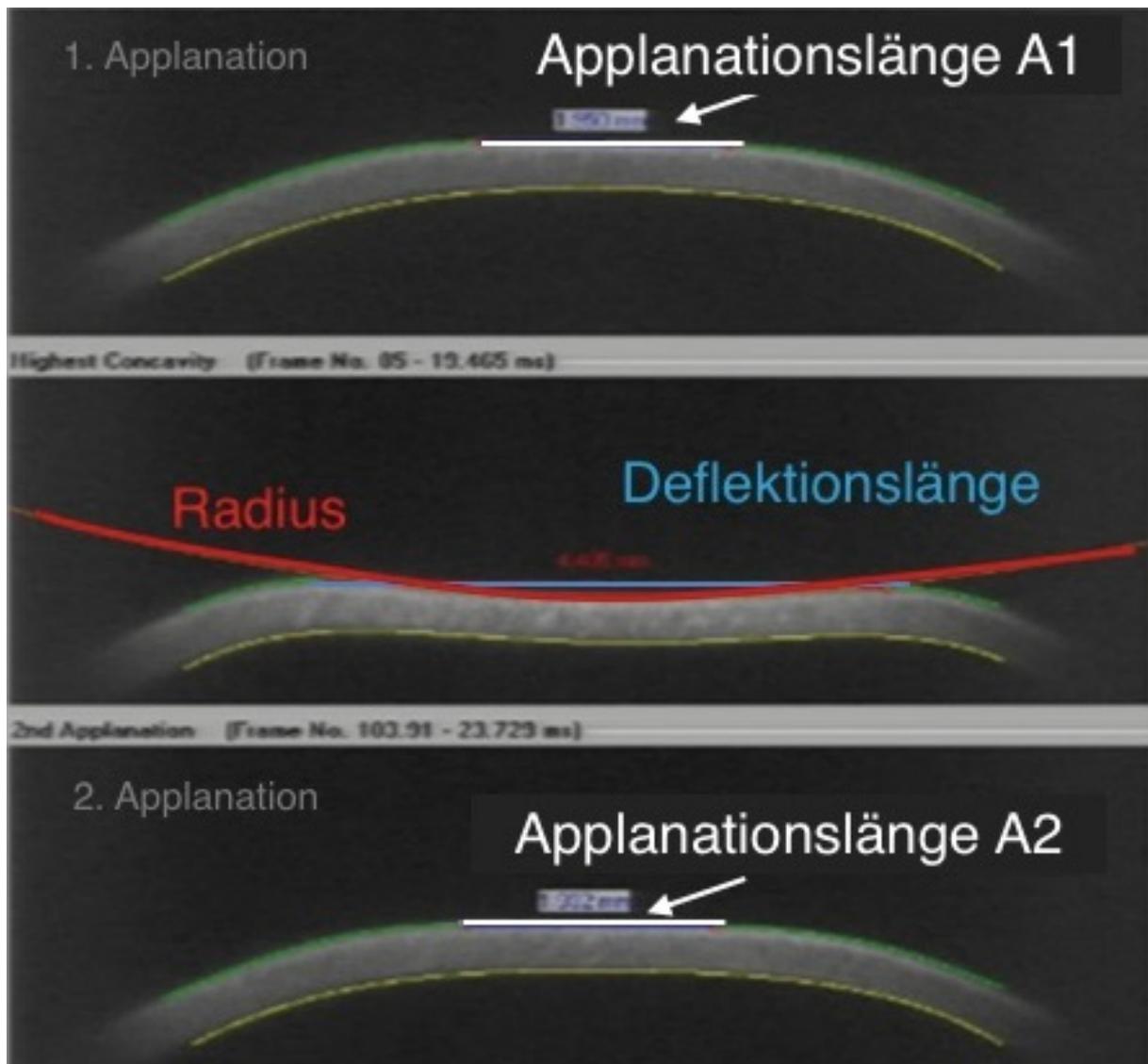


**Abbildung 12:** Die korneale Deformation über die Zeit gemessen mit dem Corvis ST (Abbildung aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Der erste Applanationszustand zeigt die Hornhaut vor dem ersten Eindrücken mittels Luftstoß, worauf dann ein leichtes Eindrücken folgt (A-B) und so die 1. Applanationslänge generiert wird (A1). Der luftbedingte Eindrückvorgang erreicht sein Maximum beim Punkt der höchsten Konkavität (C). Dieser Moment wird einerseits anhand der Deflektionsamplitude (HC\_DA), andererseits anhand der Deflektionslänge (HC\_DL) genau definiert (C-D). Darauf folgt die Rückwärtsbewegung der Hornhaut hin zu ihrem Ausgangszustand (E), was mittels der 2. Applanationslänge (A2) bestimmt wird.

Insgesamt kann die Applanationslänge (in der folgenden Abbildung {13} als weiße Linie dargestellt) als Länge der Wegstrecke des abgeflachten bzw. applanierten Teils der Hornhaut definiert werden, während die Deflektionslänge (HC\_DL) (in der folgenden Abbildung {13} als

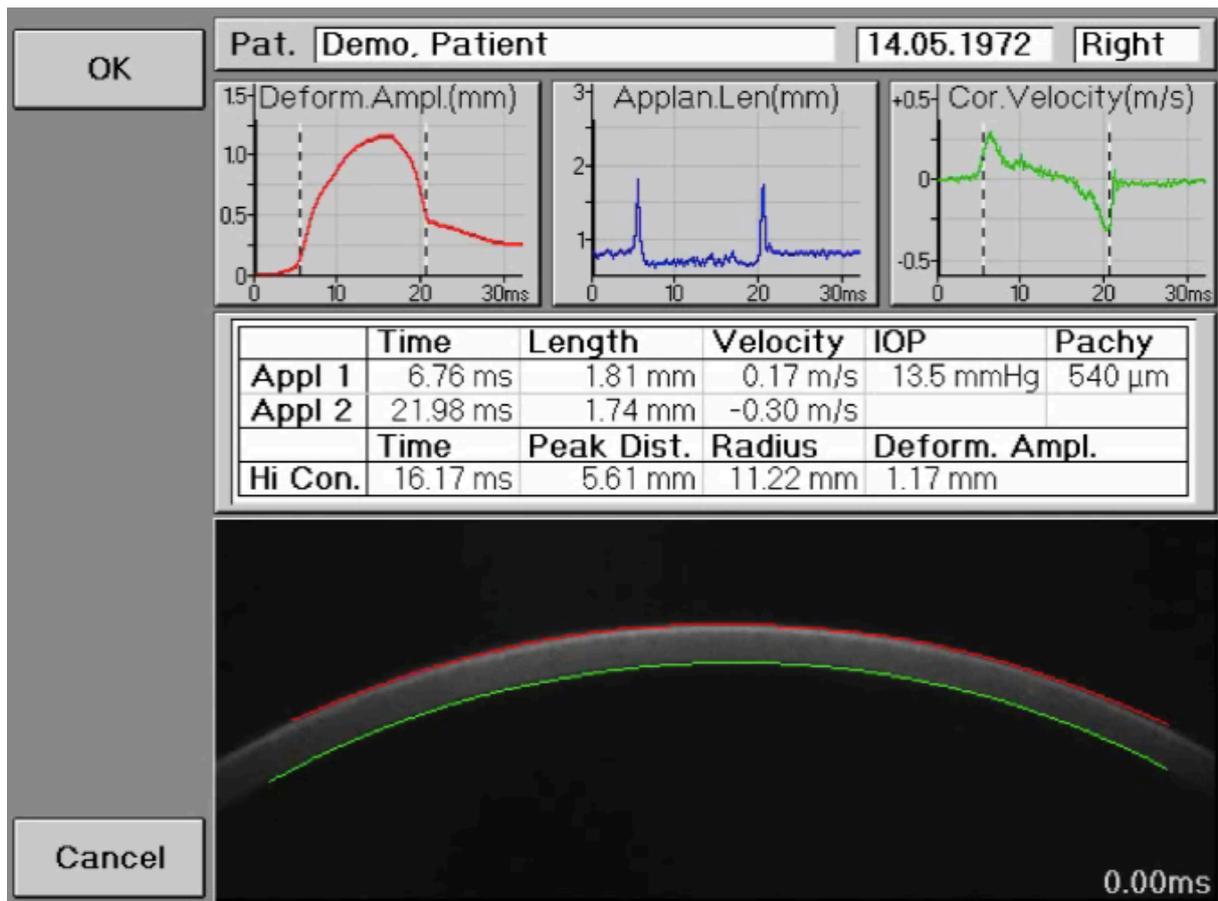
blaue Linie dargestellt) die Länge der Wegstrecke darstellt, die den eingedrückten Bereich im Vergleich zur nicht eingedrückten Hornhaut charakterisiert.



**Abbildung 13:** Parameter des Corvis ST-Messvorgangs, bildbearbeitet aus der Gebrauchsanweisung Corvis ST (G/72100/2012-03/de)

Die Deflektionsamplitude (**HC\_DA**) wird hingegen als die Verlagerung der Hornhautspitze gegenüber der in der Ausgangsposition überlagerten Hornhaut definiert. Hier wird folglich nur die Hornhautbewegung beschrieben. Demgegenüber stellt die Deformationsamplitude die Deformation der Hornhautspitze in vertikaler Richtung dar und gilt als Summe aus Deflektionsamplitude und Bulbusbewegung.

Als Untersucher/-in kann man den genauen Messvorgang anhand des Analyse-Screens mitverfolgen.



**Abbildung 14:** Demoversion des Analyse-Screens des Corvis-ST-Displays nach erfolgter Messung (Abbildung aus Gebrauchsanweisung Corvis ST (G/72100/2012-03/de))

In den oberen grafischen Darstellungen der Abbildung {14} werden die drei wichtigsten Parameter aus den darunter stehenden Messergebniszahlen als grafische Darstellung illustriert. Links oben ist mit einem roten Graphen die Deformationsamplitude abgebildet, sie zeigt den Verlauf der Positionsänderung des kornealen Apex während des Messvorgangs (gemessen in mm). Daneben findet sich in blauer Kurvendarstellung die Applanationslänge, welche durch den abgeflachten Bereich beschrieben wird. Die rechte grüne Grafik bildet den Verlauf der kornealen Geschwindigkeit während des Messvorgangs ab. Der auf dieser Abbildung statische Zustand der Hornhaut als Schnittbild der unteren Bildschirmhälfte entspricht bei der Messung einer real ablaufenden Videosequenz, an der der/die Untersucher/-in die Verformung der Hornhaut direkt mitverfolgen kann.

Nach erfolgter Messung werden die von jedem/-r Patienten/-in erhobenen Messwerte und Daten automatisch auf einen PC in Excel-Datenbanken hinein exportiert und mittels der vom Hersteller Oculus mitgelieferten Software weiter verarbeitet und analysiert.

Mittels dieser Corvis ST-Software konnten wir auf diese Weise nicht nur den einzelnen Parameter analysieren, der zuvor von einem einzigen vordefinierten Wert abgeleitet worden war,

sondern auch jeden Parameter der insgesamt 140 Bilder, die während eines gesamten Messvorgangs erfasst und gespeichert wurden.

So ergaben sich eine Vielzahl weiterer Werte, die das biomechanische Verhalten bzw. die dynamische Reaktion der Hornhaut auf einen Luftstoß hin noch differenzierter entschlüsseln sollten.

**Tabelle 6:** Alle vom Corvis ST gelieferten statischen und von uns analysierten Parameter sowie die von unserer Studiengruppe neu definierten Werte ALL und DLL

<b>IOD/IOP (in mmHG)</b>	<b>Intraokular Pressure</b>	<b>Augeninnendruck mit Corvis ST</b>
<b>A1 time (in ms)</b>	Time of the first applanation	Zeit der 1. Applanation
<b>A1 lenght (in mm)</b>	Length of the first applanation	Länge der 1. Applanation
<b>A1 velocity (in ms)</b>	Velocity of the corneal apex at the first applanation	Geschwindigkeit der kornealen Spitze bei der 1. Applanation
<b>A2 time (in ms)</b>	Time of the second applanation	Zeit der 2. Applanation
<b>A2 length (in mm)</b>	Length of the second applanation	Länge der 2. Applanation
<b>A2 velocity (in ms)</b>	Velocity of the corneal apex at the second applanation	Geschwindigkeit der kornealen Spitze bei der 2. Applanation
<b>HC time (in ms)</b>	Time of highest concavity	Zeit der höchsten Konkavität
<b>PD (in mm)</b>	Distance between both nondeformed peaks	Abstand zwischen den beiden unverformten Peaks
<b>Radius (in mm)</b>	Radius of curvature at the maximum deformation	Krümmungsradius der maximalen Deformation bzw. stärksten Krümmung nach innen
<b>A1_DL (in mm)</b>	Deflection length at the time of the first applanation	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der 1. Applanation
<b>A1_DA (in mm)</b>	Deflection amplitude oft the first applanation	Deflektionsamplitude der 1. Applanation
<b>A2_DL (in mm)</b>	Deflection length at the time of the second applanation	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der 2. Applanation

<b>IOD/IOP (in mmHG)</b>	<b>Intraokular Pressure</b>	<b>Augeninnendruck mit Corvis ST</b>
<b>A2_DA (in mm)</b>	Deflection amplitude oft the second applanation	Deflektionsamplitude der 2. Applanation
<b>HC_DL (in mm)</b>	Deflection length at the time of the highest concavity	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der höchsten Konkavität
<b>HC_DA (in mm)</b>	Deflection amplitude of the highest concavity	Deflektionsamplitude der höchsten Konkavität
<b>DA_L_max (in mm)</b>	Maximum deflection amplitude	Maximale Deflektionsamplitude (Länge)
<b>DA_T_max (in ms)</b>	Time of the maximum deflection amplitude	Zeit der maximalen Deflektionsamplitude
<b>ALL (in mm)</b>	Applanation length level	Applanationslängenlevel
<b>DLL (in mm)</b>	Deflection length level	Deflektionslängenlevel

Neben der Analyse etablierter Einzelbild-abgeleiteter Parameter des Corvis ST untersuchten wir in unserer Studie umfassende Echtzeit-Kurven-Details, um die Hornhautdynamik während der gesamten Reaktion auf den induzierten Luftimpuls auswerten zu können, ohne dabei auf vordefinierte und statische Parameter beschränkt zu sein. [81]

Wir konnten bezüglich des Schwingungsverhaltens der Hornhaut auf einen Luftimpuls hin beim subjektiven Betrachten der Videosequenz des Analyse-Screens ein deutlich verlängertes, undulierendes korneales Verhalten beobachten.

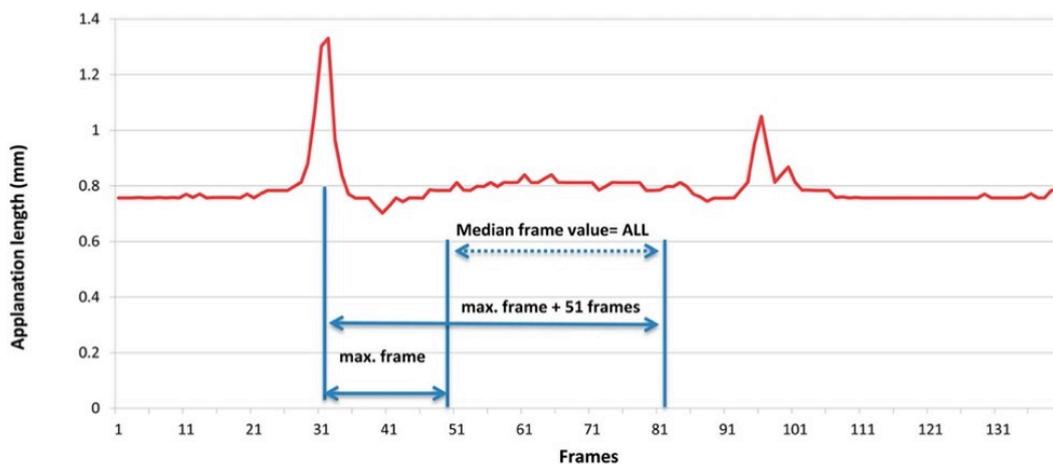
Diesen subjektiv gewonnenen Eindruck wollten wir auch objektiv mess- und auswertbar machen. So führten wir neue dynamische Kurvenanalysen durch und ermittelten eine neue Methode, die dynamischen Kurvenindizes, das **Applanationslängenlevel (ALL)** und das **Deflektionslängenlevel (DLL)**, um unsere Beobachtungen auch objektiv und reproduzierbar berechnen zu können.

Als Erstes wollten wir sicherstellen, dass wir nur die Unterschiede von der Plateauphase der Applanationslänge, die zwischen den Applanationsspitzen (Peaks) A1 und A2 vorkommt, analysieren.

Deshalb berechneten wir die mediane bzw. mittlere **Applanationslänge (ALL)** auf folgende Weise:

> (Maximalwert +19 Daten) und < (Maximalwert + 51 Daten)

Da A2 bei einigen Patienten allerdings höher als A1 war, fügten wir die Bedingung hinzu, dass der maximale Rahmen innerhalb der ersten 76 Daten definiert wurde. [81]

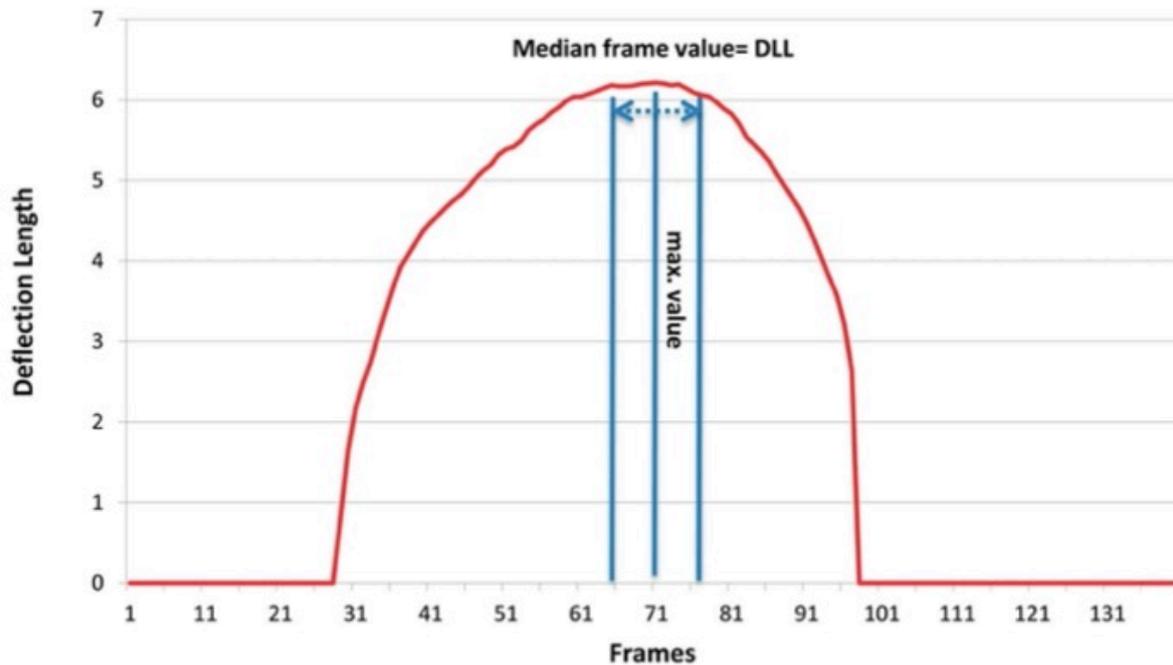


**Abbildung 15:** Definition des **Applanationslängenlevels (ALL)** (Abbildung aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Auch bei der Berechnung des **Deflektionslängenlevels (DLL)** wollten wir ebenfalls sicherstellen, dass wir korrespondierend nur die Unterschiede der Peakphase analysieren.

So berechneten wir die mittlere **Deflektionslänge (DLL)** auf folgende Weise:

> (Maximalwert – 6) und < (Maximalwert + 6)



**Abbildung 16:** Definition des **Deflektionslängenlevels (DLL)** (Abbildung aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Dieser Ansatz unserer Studie, neue dynamische Kurvenanalysen zu generieren, versprach uns die Möglichkeit, neue Erkenntnisse zum biomechanischen Verhalten von Keratokonus-Augen zu gewinnen und so letztendlich das Screening von Frühformen weiter zu verbessern.

### 2.3 Statistische Analyse

Alle gemessenen Werte und erhobenen Daten des Corvis ST wurden mit der Originalgerätesoftware des Herstellers Oculus automatisch in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® Office Excel) exportiert und anhand von Oculus (Wetzlar, Germany) entwickelter Forschungssoftware (Version v.6.07r08) neu berechnet. Für die statistischen Analysen wurde eine universelle statistische Software (STATA Version 11.0; StataCorp) verwendet.

Wir benutzten entweder einen t-Test für zwei unabhängige Stichproben oder einen verteilungsfreien Wilcoxon-Rangsummentest, je nachdem, ob die Annahme der Normalverteilung in Bezug auf die Verteilung der untersuchten Variablen innerhalb der Gruppe Normal-Augen oder Keratokonus-Augen erfüllt war.

Gleichzeitig nutzten wir ROC-Analysen, da sie die Sensitivität (x-Achse) und die Spezifität (y-Achse) von Keratokonus-Indizes, also letztendlich die Trennschärfe zwischen pathologisch und gesund, definieren. Wir wollten so die erklärende Leistung jeder Variablen, die anhand ihrer entsprechenden Fläche unter dem Kurvenwert (AUC) gemessen wurde, einschätzen können.

Der Cut-off-Wert als Entscheidungsgrenze, die festlegt, bis zu welchem Messergebnis ein noch normaler (negativer) Befund und ab welchem ein pathologischer (positiver) Befund vorliegt, wurde in dieser Studie definiert, um eine möglichst hohe Genauigkeit zu erreichen. So sollte ein optimales Verhältnis entstehen bzw. der höchste Prozentsatz an korrekt klassifizierten Augen angestrebt werden.

In Bezug auf die statistische Signifikanz wurde in unserer Studie auch der Signifikanzwert (p-Wert) für alle Parameter ermittelt. Er soll als Maß dienen, wie repräsentativ ein Messwert für die betrachtete Gesamtheit und damit verallgemeinerungsfähig ist. Je höher der Wert ausfällt, desto geringer ist die Zuverlässigkeit oder Vorhersagekraft eines Parameters.

In unserer Studie wurde ein p-Wert ab 0,05 als statistisch signifikant angesehen, was bedeutet, dass ein falsches Ergebnis in einer Stichprobe mit einer Wahrscheinlichkeit von maximal 5 % auftreten kann und als allgemeine Irrtumswahrscheinlichkeit akzeptiert wird. Alle p-Werte wurden mit der Bonferroni-Korrektur angepasst.

Um die Unterschiede zwischen den neu definierten Parametern Applanationslängenlevel (ALL) und Deflektionslängenlevel (DLL) bei Normal-Augen und Keratokonus-Augen vergleichen zu können und damit Charakteristika von Normal-Augen und Keratokonus-Augen gegenüberstellen zu können, wendeten wir den Mann-Whitney-U-Test an.

### 3 Ergebnisse

Nach Anwendung der zuvor aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien und des “matchings” der Augen entsprechend des gemessenen Augeninnendrucks wurden insgesamt 221 Augen in die retrospektiven Analysen eingeschlossen.

Davon wurden 87 Augen als Normal-Augen, 27 Augen als subklinische Keratokonus-Augen, 42 als Keratokonus-suspekte Augen und 65 als manifeste Keratokonus-Augen definiert.

Das Durchschnittsalter betrug 33 Jahre. Tabelle 7 gibt einen kurzen Überblick über die quantitative Gruppenverteilung sowie das jeweilige Durchschnittsalter.

**Tabelle 7:** Studienuntergruppen mit jeweiliger Teilnehmeranzahl und Altersdurchschnitt

(Mittelwert + Standardabweichung)

<b>Normale Augen</b>	87	34 ± 10 Jahre
<b>Subklinische Keratokonus-Augen</b>	27	31 ± 10 Jahre
<b>Keratokonus-suspekte Augen</b>	42	34 ± 8 Jahre
<b>Manifeste Keratokonus-Augen</b>	65	34 ± 9 Jahre

In der folgenden Tabelle 8 werden die topo- und tomographischen Daten der Pentacam, welche für unsere Studie relevant waren, gruppenspezifisch dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse der statistischen Tests hinsichtlich möglicher, statistisch signifikanter Unterschiede der einzelnen Parameter zwischen „normal“ und „pathologisch“ aufgeführt.

**Tabelle 8:** Beschreibende und statistische Analysen der topo- und tomographischen Parameter der einzelnen Untergruppen (Tabelle aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Parameter, unit	Normal Eyes (n = 87)		Subclinical KC Eyes (n = 27)		KC-Suspected Eyes (n = 42)		Manifest KC Eyes (n = 65)		P*		
	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Normal vs. Subcl KC	Normal vs. KC Suspect	Normal vs. Manifest KC
K1, D	42.8	41.6/43.6	42.1	41.4/43.6	43.6	42.5/45.3	44.5	43.0/46.7	1.0	0.006	<0.001
K2, D	43.9	42.9/45.0	43.3	42.8/45.0	45.6	44.0/46.8	47.9	45.7/51.2	1.0	<0.001	<0.001
Astig, D	0.8	0.6/1.3	0.8	0.4/1.6	1.1	0.7/2.3	2.8	2.0/4.3	1.0	0.096	<0.001
Kmax, D	44.4	43.4/45.4	44.8	43.2/45.7	47.1	45.4/48.3	53.4	50.0/58.1	1.0	<0.001	<0.001
KISA%	4.9	2/11	7.5	3/18	16.0	9/52	410	267/868	0.281	<0.001	<0.001
TPCT, $\mu\text{m}$	539	514/559	530	522/556	512	483/534	482	439/504	1	<0.001	<0.001
CCT, $\mu\text{m}$	544	520/565	538	528/561	516	493/542	491	456/517	1	<0.001	<0.001
Ele_f_TP, $\mu\text{m}$	2	1/3	2	1/4	4	3/7	20	17/25	1	<0.001	<0.001
Ele_b_TP, $\mu\text{m}$	5	3/7	7	2/10	13	6/24	49	38/60	0.115	<0.001	<0.001

\*Adjusted *P*. If the parameter was normally distributed in both groups, a *t* test was applied, otherwise a Mann–Whitney *U* test was applied.

Astig, topographic astigmatism (K1–K2); CCT, central corneal thickness (corneal thickness at the apex); Ele\_b\_TP, back surface elevation at the thinnest point [the reference surface is the best-fit sphere of the central 8 mm (diameter) of the corneal back surface centered at the corneal apex]; Ele\_f\_TP, front surface elevation at the thinnest point [the reference surface is the best-fit sphere of the central 8 mm (diameter) of the corneal front surface centered at the corneal apex]; K\_max, point with the highest keratometry (corneal surface); K1, flat meridian of the anterior corneal surface; K2, steep meridian of the anterior corneal surface; KISA%, topography-based index to identify the irregular topography pattern; TPCT, thinnest point in corneal thickness.

Bezüglich der statistischen Signifikanzwerte (p-Werte) wendeten wir bei Normalverteilung in den jeweils zu vergleichenden Gruppen den t-Test an, bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde in der statistischen Berechnung der Mann-Whitney U-Test benutzt.

Die in der Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse zeigen die Möglichkeit anhand von topographischen und tomographischen Parametern normal von manifestem Keratokonus zu differenzieren (P bei allen gewählten Parametern für den Vergleich „normal vs. Manifest KC“ <0.001) sehr deutlich. Selbst die Differenzierung zwischen Normal und Keratokonus-verdächtig gelang – mit Ausnahme des kornealen Astigmatismus – mittels sämtlicher topographischer und tomographischer Parameter auf einem statistisch signifikanten Niveau.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen normalen und subklinischen Augen konnte anhand der topographischen und tomographischen Parameter allerdings nicht gezeigt werden. Hierbei ist jedoch auch zu beachten, dass dies aufgrund unserer gewählten Definition der Gruppen zumindest hinsichtlich der topographischen Parameter zu erwarten war (nachzulesen bei Bedarf im Methodenteil).

Die Verteilung der dynamischen Messwerte des Corvis ST innerhalb der definierten Gruppen und deren mögliche statistischen Unterschiede werden in Tabelle 9 näher dargestellt.

**Tabelle 9:** Beschreibende und statistische Analysen der prädefinierten statischen Corvis ST-Parameter sowie die neu berechneten Parameter Applanationslängenlevel (ALL) und Deflektionslängenlevel (DLL) (Tabelle aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Variable, Unit	Normal Eyes		Subclinical KC		KC Suspect		Manifest KC		P*		
	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Normal vs. Subcl KC	Normal vs. KC Suspect	Normal vs. Manifest KC
IOP	13	13/14	13	12/14	13	13/14	13	13/14	1	1	1
A1 time, ms	7.17	7.07/7.28	7.18	7.00/7.29	7.10	6.97/7.18	6.98	6.83/7.14	1	0.094	<0.001
A1 length, mm	1.79	1.76/1.81	1.78	1.76/1.81	1.75	1.68/1.79	1.73	1.60/1.78	1	0.004	<0.001
A1 velocity, ms	0.16	0.15/0.17	0.15	0.15/0.16	0.16	0.15/0.18	0.16	0.15/0.17	0.238	1	1
A2 time, ms	22.2	22.0/22.4	22.1	21.9/22.3	22.1	22.0/22.3	22.2	21.9/22.4	0.339	1	1
A2 length, mm	1.89	1.70/1.97	1.82	1.41/1.92	1.69	1.37/1.91	1.62	1.12/1.86	0.217	0.015	<0.001
A2 velocity, ms	-0.38	-0.43/-0.34	-0.37	-0.41/-0.34	-0.42	-0.45/-0.38	-0.40	-0.48/-0.33	1	0.059	0.947
HC time, ms	17.09	16.63/17.33	17.09	16.63/17.33	16.86	16.63/17.33	16.86	16.40/17.09	1	1	0.388
PD, mm	5.12	4.93/5.28	5.00	4.89/5.18	5.06	4.94/5.27	5.01	4.87/5.11	0.222	1	0.028
Radius, mm	7.40	6.90/7.93	7.23	6.76/7.76	6.87	6.05/7.63	6.16	5.32/6.90	0.687	0.015	<0.001
A1_DL, mm	2.08	2.03/2.17	2.12	1.98/2.20	2.10	2.06/2.18	2.19	2.12/2.28	1	0.963	<0.001
A1_DA, mm	0.09	0.08/0.09	0.09	0.08/0.09	0.09	0.08/0.09	0.09	0.09/0.10	1	1	<0.001
A2_DL, mm	2.38	2.12/2.61	2.24	1.44/2.55	2.26	2.00/2.59	2.36	1.96/2.68	0.207	1	1
A2_DA, mm	0.11	0.10/0.11	0.10	0.10/0.11	0.10	0.09/0.11	0.11	0.10/0.12	1	0.017	0.385
HC_DL, mm	6.52	6.32/6.75	6.42	6.11/6.51	6.34	6.22/6.58	6.15	5.93/6.29	0.193	0.043	<0.001
HC_DA, mm	0.95	0.87/1.01	0.90	0.86/0.93	0.95	0.90/1.04	0.97	0.90/1.07	0.146	0.877	0.156
DA_L_max, mm	0.96	0.90/1.03	0.92	0.87/0.95	0.96	0.91/1.05	1.00	0.92/1.08	0.061	1	0.31
DA_T_max, ms	16.1	15.8/16.6	16.4	15.7/16.8	16.4	15.9/16.6	16.1	15.7/16.5	0.751	0.395	1
ALL, mm	0.853	0.814/0.897	0.827	0.785/0.878	0.815	0.764/0.864	0.758	0.706/0.839	0.315	0.006	<0.001
DLL, mm	6.583	6.340/6.814	6.506	6.263/6.674	6.380	6.234/6.652	6.199	5.963/6.359	0.432	0.027	<0.001

Normal distribution for all variables, except PD, Radius, and A1\_DA.

\*Adjusted P. If the parameter was normally distributed in both groups, a t test was applied, otherwise the Mann-Whitney U test was applied.

A1 length, length of the first applanation; A1 time, time of the first applanation; A1 velocity, velocity of the corneal apex at the first applanation; A1\_DA, deflection amplitude of the first applanation; A1\_DL, deflection length at the time of the first applanation; A2 length, length of the second applanation; A2 time, time of the second applanation; A2 velocity, velocity of the corneal apex at the second applanation; A2\_DA, deflection amplitude of the second applanation; A2\_DL, deflection length at the time of the second applanation; ALL, applanation length level (Fig. 2); DA\_L\_max, maximum deflection amplitude; DA\_T\_max, time of the maximum deflection amplitude; DLL, deflection length level (Fig. 3); HC time, highest concavity, time of the maximum deformation; HC\_DA, deflection amplitude of the highest concavity; HC\_DL, deflection length at the time of the highest concavity; IOP, pachymetry-corrected intraocular pressure (Dresdner correction); PD, distance between both nondeformed peaks; Radius, radius of curvature at the maximum deformation, calculated with “parabolic fit.”

Bei den dynamischen Parametern gab es bei allen eine Normalverteilung mit Ausnahme von **PD** (Peak Distance in mm), dem Abstand zwischen den beiden unverformten Peaks, dem **Radius** (in mm), dem Krümmungsradius der maximalen Deformation und dem **A1\_DA-Wert** (in mm), der Deflektionsamplitude der 1. Applanation. Bei diesen drei Parametern wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

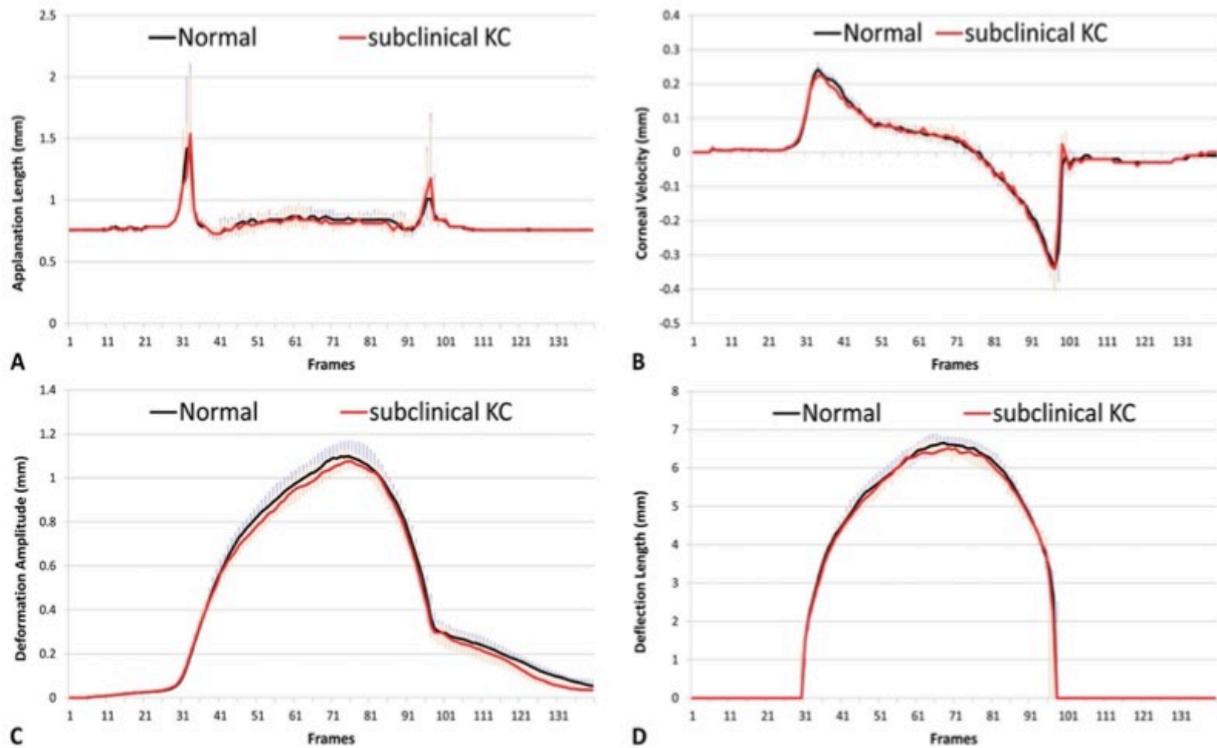
Parallel zu unseren topographischen und tomographischen Analysen zeigte auch keiner der statisch prädefinierten Corvis ST-Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich normaler und subklinischer Keratokonus-Augen. Keiner der Messwerte vermochte bzgl. der Abgrenzung von noch normal oder doch schon subklinisch signifikant und trennscharf zu differenzieren.

Der Vergleich normaler Augen mit Keratokonus-suspekten Augen oder manifesten Keratokonus-Augen erbrachte vier verschiedene vordefinierte Einzelparameter, die statistisch signifikante Unterschiede zeigten.

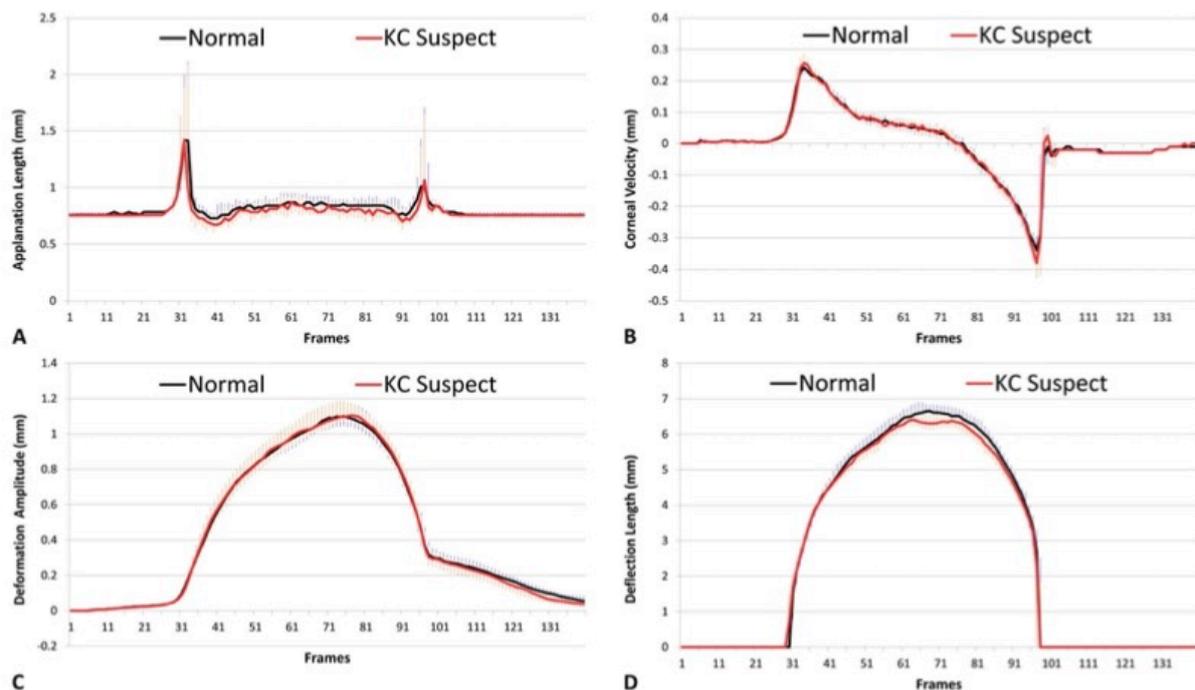
So konnten die **A1-Länge** als maximale Applanationslänge der sich nach innen bewegenden Hornhaut, die **A2-Länge** als maximale Applanationslänge der sich wieder nach außen bewegenden Hornhaut, der **Radius** der maximal nach innen gebogenen Hornhaut und der **HC\_DL-Wert** als die Deflektionslänge am Punkt der höchsten Konkavität statistisch relevant zwischen normalen und Keratokonus-suspekten bzw. manifesten Keratokonus-Augen differenzieren.

Unsere neu erstellten dynamischen Kurvenanalysen zeigten jeweils alle gemessenen Werte eines bestimmten Parameters während der gesamten Corvis ST 140-Datensatzanalysen. So wurden durchweg die Applanationslänge (A), die korneale Geschwindigkeit (B), die Deformationsamplitude (C) und die Deflektionslänge (D) jeweils zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen, zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen und zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen verglichen.

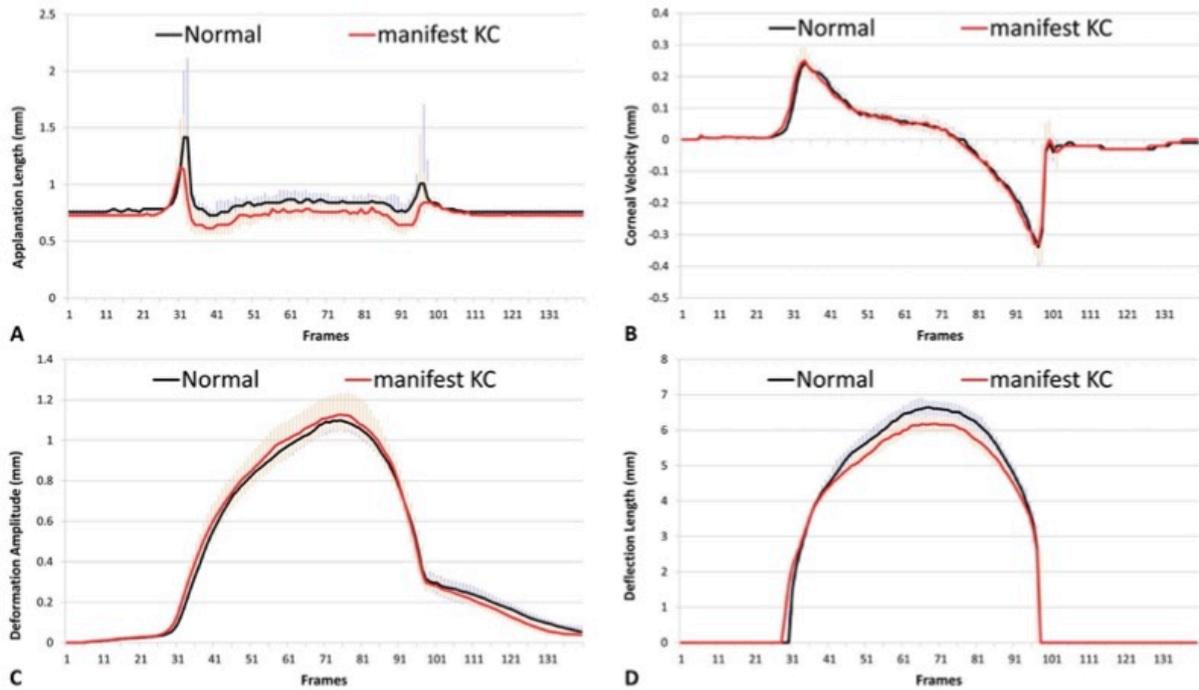
Die folgenden Abbildungen zeigen die einzelnen Ergebnisse der paarigen dynamischen Kurvenanalysen. Während die Normal-Augen jeweils mit einer schwarzen Linie dargestellt werden, ist die jeweilige Vergleichsgruppe mit einer roten Kurve gekennzeichnet. Die durchgehende horizontale Linienführung bildet die Medianwerte von jedem Datensatz, der während der Corvis ST-Analyse gemessen wurde, ab. Die angedeuteten senkrechten Strichlinien entlang der Kurven stellen die Spannweite bzw. Streubreite von dem jeweils 25. bis 75. Quartil dar.



**Abbildung 17:** Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen (Abbildung aus Steinberg et al., "Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses", Cornea, 2015, S. 1–9)



**Abbildung 18:** Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen (Abbildung aus Steinberg et al., "Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses", Cornea, 2015, S. 1–9)



**Abbildung 19:** Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen (Abbildung aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Die beiden Peaks in der Graphik (A) in allen drei Abbildungen {17,18,19} entsprechen der Applanationslänge 1 (A1 length) und Applanationslänge 2 (A2 length), während die beiden Peaks aus der Grafik (B) den Geschwindigkeiten des kornealen Apex bei der ersten und zweiten Applanation entsprechen (A1- und A2-velocity).

Dabei ist charakteristisch, dass während des Eindrückens der Hornhaut die Geschwindigkeit positive Werte zeigt, während dann aber nach Erreichen der maximalen Auslenkung und der darauffolgenden Rückwärtsbewegung der Hornhaut die Geschwindigkeit negative Werte annimmt.

Die in der Grafik (C) verbildlichte Deformationsamplitude steigt nach anfänglichem Gewebewiderstand und danach einsetzender Hornhautbewegung stetig an, bis sie am Punkt der maximalen Konkavität ihren Höhepunkt und damit Peak erreicht, der dann gemäß der Rückwärtsbewegung der Hornhaut wieder stetig abfällt.

Die Grafik (D) demonstriert mit der Deflektionslänge die Strecke der Rückbildung der Hornhaut und beinhaltet die A1\_DL, die HC\_DL und die A2\_DL in einem illustrierten Graphen.

Vergleicht man die Normal-Augen mit den subklinischen Keratokonus-Augen, so muss man feststellen, dass weder die A1- und A2-Längen noch die A1- und A2-Geschwindigkeiten

statistisch signifikante Unterschiede aufweisen, die eine genauere Abgrenzung zu Normal-Augen ermöglichen würde.

So zeigen die Grafiken von Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen durchweg während der gesamten Corvis ST-Analyse nahezu gleiche Werte an. Die bei der Planung dieser Studie erhoffte Trennschärfe, zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen signifikant differenzieren zu können, bleibt hier aus.

Bei dem Vergleich der biomechanischen Parameter zwischen Normal-Augen und fortgeschrittenen Keratokonus-Stadien (Keratokonussuspekte und manifeste Keratokonus-Augen) zeigen die Analysen schon etwas deutlichere Abgrenzungen. Während sich einige Parameter wie zum Beispiel die Hornhautgeschwindigkeit (in Grafik B dargestellt) überhaupt nicht geändert haben, zeigen doch einige Parameter sichtbare und sogar zum Teil auch statistisch signifikante Unterschiede auf.

Die Applanationslänge (Grafik A) und die Deflektionslänge (Grafik D) weisen in allen drei Abbildungen {17,18,19} eine deutlich statistisch signifikante Abnahme im Vergleich zu Normal-Augen auf.

Die Werte für die Deformationsamplitude (DA), abgebildet in der Grafik (C), lagen bei subklinischem Keratokonus unter dem normalen Niveau und bei manifestem Keratokonus leicht darüber.

Das neu generierte Applanationslängenlevel (ALL) als Schnittpunkt zwischen den beiden Applanationslängen-Peaks (Grafik A) (siehe auch Abbildung {15} zur Definition des ALL) zeigte insbesondere im manifesten Keratokonus-Stadium eine signifikante Abnahme.

Ebenso sank mit fortgeschrittenem Stadium, insbesondere des manifesten Keratokonus, das neu generierte Deflektionslängenlevel (DLL) (siehe auch Abbildung {16} zur Definition des DLL) auf ein statistisch signifikantes Niveau, sichtbar in Grafik D der Abbildung {19}.

Um die diskriminierende Trennschärfe der Parameter, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen normalen Augen und fortgeschrittenen Keratokonus-Formen zeigten, zu analysieren, führten wir ROC-Analysen durch, deren Ergebnisse in folgender Tabelle abgebildet werden.

**Tabelle 10:** ROC-Analysen der Parameter mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Normal-Augen und Keratokonussuspekten Augen sowie zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonuss-Augen (Tabelle aus Steinberg et al., “Screening for Keratokonuss with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”, Cornea, 2015, S. 1–9)

Parameter, unit	Normal vs. KC-Suspect Eyes			Normal vs. Manifest KC Eyes		
	Cutoff	Sensitivity	Specificity	Cutoff	Sensitivity	Specificity
A1 length, mm	1.775	0.38	0.38	1.771	0.34	0.34
A2 length, mm	1.832	0.33	0.33	1.824	0.32	0.32
Radius, mm	7.231	0.40	0.40	6.899	0.26	0.25
HC_DL, mm	6.4	0.39	0.39	6.3	0.25	0.24
ALL, mm	0.833	0.36	0.37	0.819	0.28	0.28
DLL, mm	6.492	0.36	0.36	6.359	0.26	0.26

Bei insgesamt sehr homogenen Ergebnissen zeigte doch die **A2-Länge** mit einem Sensitivitäts-Spezifitätsverhältnis von 67 %/67 % die höchste diskriminierende Kraft, um zwischen Normal-Augen und Keratokonussuspekten Augen zu unterscheiden.

Das weitgehend höchste Sensitivitäts-Spezifitätsverhältnis zur Unterscheidung zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonuss-Augen wurde für den **HC\_DL-Wert**, welcher der Deflektionslänge zum Zeitpunkt der höchsten Konkavität der Hornhaut entspricht, nachgewiesen und erreichte einen Wert von 75 %/76 %.

In Bezug auf die in unserer Studie neu definierten ALL- und DLL-Werte muss festgestellt werden, dass trotz des Nachweises ihrer stabilen diskriminierenden Potenz zwischen Normal-Augen und fortgeschrittenen Keratokonuss-Formen differenzieren zu können, sie dennoch nicht die von einem Datensatz statisch abgeleiteten Parameter in dieser Zielsetzung übertreffen konnten.

## 4 Diskussion

Einen Keratokonus im subklinischen Stadium mit maximal möglicher Sensitivität und Spezifität trennscharf von Normal-Augen zu differenzieren und frühe Veränderungen zu detektieren, war das Ziel dieser Studie. Hierzu sollte die diagnostische Aussagekraft biomechanischer Messwerte in Bezug auf ihre diskriminative Potenz analysiert werden, um somit potenziell das diagnostische Screening früher Keratokonus-Formen neben den etablierten Topo- und Tomographie-basierten Verfahren um das biomechanische Spektrum zu erweitern und zu verbessern. Ambrósio JR. et al. formulierten in einer 2010 veröffentlichten Publikation, dass die biomechanische Analyse der Hornhaut eine neue Dimension für das Verständnis der Ektasie-Empfindlichkeit für jede Hornhaut individuell eröffne. [82] Die vorliegende Promotionsarbeit untersucht das dynamische Gewebeverhalten der Hornhaut gerade in frühen Keratokonus-Stadien und vergleicht dies mit dem Goldstandard der Scheimpflug-Tomographie.

Bei unseren Analysen verwendeten wir zum einen klassisch-statische Parameter, die in der Softwareversion des Corvis ST seitens des Herstellers Oculus integriert waren, zum anderen verwendeten wir zusätzlich neu entwickelte biomechanische Parameter, die den Messvorgang des Corvis ST als dynamisches Geschehen genauer charakterisieren sollten.

Wenn ein Luftimpuls auf die Hornhaut trifft, verformt sich diese individuell entsprechend der Intensität des Luftstoßes und ihres jeweiligen viskoelastischen Verhaltens. Diese Art der kornealen Impression erreicht ihr Maximum, geht darauffolgend in eine Rückwärtsbewegung in Richtung Ursprungsform über und schwingt nach ihrer Rückbewegung noch eine gewisse Zeit nach. In Vergegenwärtigung dieses dynamischen Ablaufs wollten wir dynamische Parameter definieren, um gerade diesen beschriebenen Vorgang möglichst objektiv messbar und reproduzierbar festzuhalten. Auf diese Weise sollte das biomechanisch-dynamische Verhalten der Hornhaut von normalen Augen und von Keratokonus-Augen in vivo klinisch relevanter und dynamischer untersucht werden, um daraus Schlussfolgerungen für die Frühphase des Keratokonus ziehen zu können und somit die Sensitivität und Spezifität des frühen Keratokonus-Screenings weiter zu verbessern.

Zusammengefasst zeigten unsere Analysen, dass die biomechanischen In-vivo-Scheimpflug-Analysen zwar zwischen Normal-Augen und frühen Keratokonus-Stadien unterscheiden konnten, aber in Bezug auf ihre diskriminierende Leistung auf dem Stand des untersuchten Zeitraumes noch deutlich begrenzt waren. Die bei Einleitung dieser Studie bestehende Hoffnung, statistisch signifikante Unterschiede zwischen normalen und subklinischen Keratokonus-Augen, also Keratokonus-Augen mit regelmäßiger unauffälliger Topographie, nachzuweisen, wurde nicht

erfüllt. Keiner der statisch vordefinierten Corvis ST-Parameter zeigte statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen.

Bei der Planung unseres Studienaufbaus integrierten wir die Erkenntnisse von Roberts und Dupps bezüglich des kornealen biomechanischen Verhaltens. Roberts und Dupps formulierten in ihrer Publikation die Hypothese, dass topographische und tomographische Veränderungen der Hornhaut beim Keratokonus eventuell sekundär in Bezug zu fokaler biomechanischer Belastung sein könnten. Die korneale Krümmung, Erhöhung und pachymetrische Veränderungen seien sekundäre Anzeichen von Keratokonus und postrefraktiv-chirurgischer Ektasie. So liege die primäre Abweichung in den biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. [17] Es wird ferner vorgeschlagen, dass die biomechanische Modifikation eher fokaler Natur als eine einheitliche verallgemeinerte Schwächung sei, und dass die fokale Reduzierung des elastischen Materials einen Zyklus der biomechanischen Dekompensation auslöse, der durch die Asymmetrie der biomechanischen Eigenschaften angetrieben werde. Dies leite einen sich wiederholenden Zyklus aus erhöhter Dehnung, Spannungsumverteilung und anschließender fokaler Steigung und Ausdünnung ein. [17] Diese zyklische Kaskade der biomechanischen Dekompensation führe nach Roberts und Dupps zu einem klinischen Krankheitsverlauf, d. h. die Ungleichheit bei den biomechanischen Eigenschaften sei, so die Autoren, die am ehesten wahrscheinliche Ursache für das biomechanische Fortschreiten des Keratokonus. [17] Roberts und Dupps kommen in diesem Zusammenhang zu dem Schluss, dass die biomechanische Massenbewertung möglicherweise nicht ausreiche, um eine asymmetrische Krankheit vollständig zu charakterisieren. [17]

Diesen Hypothesen folgend, analysierten und verglichen wir in unserer Studie die biomechanischen Eigenschaften normaler und subklinischer Keratokonus-Augen auch anhand subjektiv durchgeführter dynamischer Kurvenanalysen, um die von Roberts und Dupps beschriebene „biomechanische Massenbewertung“ zu umgehen. Wie die Kurvenanalysen unserer Studie zeigten, lieferte die dynamische Reaktion der Hornhaut neben ihrer Komplexität auch eine hohe interindividuelle Vielfalt, was sich anhand zusammenfallender Interquartilsabstände charakterisieren ließ.

So mussten wir in Zusammenfassung unserer dynamischen, biomechanischen In-vivo Analysen feststellen: Keiner der 17 vordefinierten Einzel-Corvis-ST-Parameter ergab statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von normalen und subklinischen Keratokonus-Augen. Dagegen führte der Vergleich normaler Augen mit Keratokonus-suspekten Augen oder manifesten Keratokonus-Augen innerhalb unserer Analysen zu anderen Ergebnissen.

Statistisch signifikante und konstant zunehmende Unterschiede konnten wir zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen für 4 Parameter aufzeigen:

- Die maximale Applanationslänge der sich nach innen bewegenden Hornhaut (**A1-Länge**)
- Die maximale Applanationslänge der sich nach außen bewegenden Hornhaut (**A2-Länge**)
- Der Radius der maximal nach innen gebogenen Hornhaut („**Radius**“)
- Die Deflektionslänge am Punkt der höchsten Konkavität (**HC\_DL**)

Trotz des Nachweises statistisch signifikanter Unterschiede überstieg das Sensitivitäts-/Spezifitäts-Verhältnis unserer Studie für die Differenzierung zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen jedoch 67 %/67 % (A2-Länge) nicht.

Wie in den grafischen Darstellungen der Abbildungen {17-19} (A-D) im Ergebnisteil veranschaulicht, haben wir unsere dynamischen Kurvenanalysen für die 4 verschiedenen Schlüsselparameter Applanationslänge (A), korneale Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) durchgeführt.

Diese Analysen führten zu den beiden neu generierten dynamischen Parametern Applanationslängenlevel (ALL) und Deflektionslängenlevel (DLL). Diese beiden Indizes zeigten zwar statistisch signifikante Unterschiede zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen sowie zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen, aber nicht zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen.

Die einzigen klinisch relevanten Ergebnisse waren das mit zunehmender Schwere des Keratokonus-Stadiums sowohl deutlich abnehmende ALL als auch abnehmende DLL.

Wir zogen daraus die Schlussfolgerung, dass die Unterschiede des ALL und des DLL zwar einerseits vielversprechende Indizes zur Differenzierung normaler und manifester Keratokonus-Augen darstellen, sie andererseits trotz stabiler diskriminierender Potenz in der Differenzierung zwischen Normal-Augen und fortgeschrittenen Keratokonus-Formen dennoch nicht die statisch abgeleiteten Parameter in der diagnostischen Zielsetzung übertreffen konnten.

Die Basis wissenschaftlicher Analysen ist die exakte Definition der zu untersuchenden Sachverhalte (Herber et al. [83]). Somit ist es entscheidend, Normal-Augen und Keratokonus-Augen so reproduzierbar und genau wie möglich zu klassifizieren, bevor eine Studie zum frühen Keratokonus-Screening eingeleitet werden sollte. Die Homogenität der Studienpopulation ist dementsprechend eine notwendige Voraussetzung zur Identifizierung potenzieller Unterschiede, wie sie in den frühesten Keratokonus-Stadien auftreten. Nur so kann eine hohe Validität der Studienergebnisse angestrebt und erreicht werden.

In diesem Zusammenhang empfahlen Saad und Gatinel bei Einleitung einer Studie und deren methodischen Kriterien die Verwendung des KISA%-Indexes nach Rabinowitz, nach dessen Erkenntnissen ein Wert zwischen 60-100 % als Keratokonus-suspekt definiert wurde. [84] [75]

Vor dem Hintergrund dieser Empfehlung verwendeten wir in unserer Studie den etablierten KISA%-Index nach Rabinowitz und konnten auf diesem basierend und unter Verwendung zuvor veröffentlichter topographischer Muster zur Definition von Normal-Augen und Keratokonus-Augen insgesamt 87 Normal-Augen und 134 Keratokonus-Augen unterschiedlichen Ausprägungsgrades in unsere Studie einbeziehen.

In einem Review-Artikel von Ambrósio et al. zu unserer Publikation aus dem Jahre 2016 wurden unsere auf den objektiven Krümmungsindizes (KISA%, I-S-Wert und Kmax-Wert) beruhenden Aufnahmekriterien zu unseren Untergruppierungen positiv bewertet, da sich nach der Ansicht der Autoren auf diese Weise Probleme im Hinblick auf Subjektivität und Variabilität der Klassifizierung topographischer Karten vermeiden lassen. [85]

Im Weiteren wird die Einbeziehung nur eines Auges pro Patient/-in in unsere Studie als sinnvoll erachtet, da nach Ambrósio et al. auf diese Weise Selektionsverzerrungen minimiert werden. [85]

Allgemein gilt nach wissenschaftlicher Erkenntnis, dass biomechanische In-vivo Analysen eine Herausforderung darstellen, da es viele bekannte und unbekannte Verzerrungsfaktoren gibt. In diesem Zusammenhang als am relevantesten zu definierende Störfaktoren sind der intraokulare Druck (IOD) und die Hornhautdicke (Pachymetrie) zu nennen.

In dem 2014 veröffentlichten Artikel „Concepts and misconceptions in corneal biomechanics“ stellt C. Roberts fest, dass die biomechanische Antwort eines lebenden Gewebes einen Komplex darstelle, der nicht anhand eines einzelnen Parameters zu charakterisieren sei, und dass demzufolge die Hornhaut als viskoelastisches Material nicht linear-elastisch sei und so ihr Eindellungs- und Auslenkungsverhalten eine zeitabhängige Komponente beinhalte. Eine schnellere Belastungsrate sorge somit für eine steifere korneale Antwort. Sowohl die Hornhaut als auch die Sklera seien bei erhöhtem IOD rigider, was nach Roberts die Rolle des IOD als wichtigen Einflussfaktor noch weiter unterstreiche. Eine weiche Hornhaut könne bei einem höheren IOD unter Umständen steifer antworten als eine steifere Hornhaut mit niedrigem IOD. In diesem Kontext nennt Roberts auch das Alter als wichtigen Einflussfaktor. [55] Wie in einem Übersichtsartikel von Luz et al. beschrieben, nehme die Hornhautsteifigkeit mit zunehmenden Alter zu, was einer natürlichen Kollagenvernetzung gleichkomme. [86]

Im Rahmen einer großen multizentrisch-retrospektiven Studie von Vinciguerra et al. aus dem Jahr 2016 wurde der Einfluss von Hornhautdicke, Alter und IOD auf die dynamischen

Hornhautreaktions-Parameter (DCR-Parameter) bei 705 gesunden Patienten/-innen anhand des Corvis ST untersucht und eine benutzerdefinierte Software entwickelt, die normative Wertebereiche für jeden DCR-Parameter in Bezug auf IOD, Pachymetrie und Alter liefert. [87]

Aufgrund der zeitlich gesehen späteren Verfügbarkeit dieser Normdatenbank hatten wir bei Durchführung unserer Studie die Möglichkeit zur Nutzung einer solchen noch nicht.

Dennoch war es auch uns wichtig, um die Corvis ST-Analysen verschiedener Augen miteinander vergleichen zu können, zumindest die zwei wichtigsten Verzerrungsfaktoren IOD und Hornhautdicke bei unseren Studienkriterien zu berücksichtigen. Daher haben wir nur Augen mit einem Pachymetrie-korrigierten Augeninnendruck (Dresdner Korrektur) zwischen 12-14mmHg in unsere Studie aufgenommen und nur Hornhäute mit einer zentralen Dicke von 500-575 $\mu$ m eingeschlossen.

Kritik wird in diesem Zusammenhang von Ambrósio et al. an dem Rahmen unseres Einschlusskriteriums der zentralen Hornhautdicke zwischen 500-575 $\mu$ m geäußert. Nach Ansicht der Autoren könne dieser Grenzbereich eine mögliche Verzerrung der Populationsauswahl verstärken und damit die Ergebnisrelevanz unserer als subklinisch definierten Fälle einschränken. [85]

Parallel zu unserer Studie analysierten Ali et al. und Tian et al. ebenfalls biomechanische Unterschiede zwischen Normal-Augen und Keratokonus-Augen mit dem Corvis ST. Beide Studien schlussfolgerten, dass das Corvis ST nützliche Informationen für die Erforschung der okulären Biomechanik bereitstelle. [88] [89]

So zeigten Ali et al., dass die vom Corvis ST analysierten Parameter wiederholbar sind, aber kamen auch zu dem Schluss, dass diese Parameter für sich allein nicht ausreichen, um statistisch signifikant zwischen gesunden Normal-Augen und Keratokonus-Augen differenzieren zu können. [88]

Mit der Zielsetzung, die biomechanische Bewertung zu verbessern, definierten Tian et al. in ihrer Studie neue Parameter. In diesem Kontext war ihre neu definierte „maximale innere Geschwindigkeit“ der beste prädiktive Parameter (mit einer AUC von 0,79) bei der Differenzierung zwischen Normal-Augen und Keratokonus-Augen. [89]

Die Diskrepanz dieser Ergebnisse im Vergleich zu unserer Studie könnte einerseits mit der Verschiedenartigkeit der jeweiligen Definition von Normal-Augen und Keratokonus-Augen einhergehen, andererseits könnte auch die unzureichende Kontrolle der Verzerrungsfaktoren (IOD und Pachymetrie) bei den Untersuchungen von Tian et al. mit dazu beigetragen haben.

Bei Vergegenwärtigung des Studiendesigns von Ali et al. und der dortigen Definition des Keratokonus und seiner Unterformen, werden die genaueren begrifflichen Untergliederungen

wie „subklinisch“ oder „suspekt“ nicht KISA%-Index-basiert wie in unserer Studiengruppe, sondern Kmax-Wert-basiert differenziert. So wird dort ein Kmax-Wert von  $< 45$  Dioptrien (D) als „milder Keratokonus“, ein Kmax-Wert von 45-52 D als „moderater Keratokonus“ und ein Kmax-Wert von  $> 52$  D als „schwerer Keratokonus“ eingestuft. [88]

Diese Verschiedenartigkeit der genauen Einteilung der Untergruppen und deren Definition erschwert die Vergleichbarkeit zu unserer Studie signifikant.

Des Weiteren wurde bei der Studie von Ali et al. stets das linke Auge in die Studie eingeschlossen mit Ausnahme von bestehendem Hydrops oder stattgehabter Hornhauttransplantation, weswegen dann in diesem jeweiligen Falle das rechte Auge eingeschlossen wurde. [88] Wir führten bei unserer Studie im Rahmen der Einschlusskriterien eine Randomisierung durch, um potenziell vorhandene unbekannte Einflussfaktoren möglichst auszuschließen.

Die Softwareversion des Corvis ST unserer Studie (v.6.07r08) unterschied sich von der von Ali et al. verwendeten Version (V2.x) und von der von Tian et al. verwendeten Version (1.00r30), was eine Vergleichbarkeit der Daten ebenfalls erschwert.

Eine 2017 veröffentlichte Studie von Elham et al. verwendete ebenfalls die erste Softwareversion des Corvis ST und bildete zwei Studiengruppen: die Keratokonus-Gruppe und die gesunde Kontroll-Gruppe. [90] Zwischenstadien eines milden oder moderaten Keratokonus wurden anhand der TKC-Klassifikation („Topographical Keratoconus Classification“ nach Amsler/Krumeich) der Pentacam definiert und mit den vom Corvis ST gelieferten biomechanischen Werten analysiert. Korrespondierend zu unseren Studienergebnissen konnten auch in dieser späteren Studie keine signifikanten Unterschiede der Corvis ST-Parameter innerhalb dieser zwei Untergruppen gezeigt werden. [90]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Shetty et al., als sie feststellten, dass die tomographische Einteilung des Keratokonus nicht zu einer gleichzeitigen biomechanischen Segregation der Untergruppen führe und es trotz fortschreitender Hornhautausdünnung weiterhin an signifikanten biomechanischen Unterschieden in der Differenzierung leichter Ausprägungsgrade fehle. [91]

Vergleicht man das Studiendesign von Tian et al. mit unserer Studie genauer, so wurden die Analysen auch topo- und tomographisch mittels Pentacam und biomechanisch mittels Corvis ST durchgeführt. Die Studiengröße hatte ein vergleichbares Ausmaß. Unterschiede bestanden bei Tian et al. aber in den IOD-Messungen mittels durchgeführter Goldmann-Applanations-Tonometrie anstatt von Corvis ST-IOD-Messung und fehlender weiterer Keratokonus-Untergruppen-Bildung.

Die Deformationsamplitude (DA) bei der Studie von Tian et al. war der beste prädiktive Parameter (mit einer AUC von 0,882), was wir mit unseren Ergebnissen nicht bestätigen konnten. [89] Bei unserer Studie lagen die Werte für die Deformationsamplitude (DA) bei subklinischem Keratokonus zwar unter dem normalen Niveau und bei manifestem Keratokonus leicht darüber (siehe Grafik C in den Abbildungen {17-19}), stellten aber nicht den besten prädiktiven Wert dar. Dabei muss allerdings festgehalten werden, dass bei Tian et al. lediglich Normal-Augen mit Keratokonus-Augen verglichen wurden und es keine weitere Differenzierung von frühen Keratokonus-Unterformen gab. [89]

Eine genauere Untergliederung gab es bei Tian et al. in ihrer kürzlich erschienenen retrospektiven Studie aus 2021, als sie anhand der kornealen Pachymetrie drei Gruppen, bestehend aus normal dünner Hornhaut (TNC-Gruppe), FFKK-Gruppe und milder Keratokonus-Ausprägung (MKC-Gruppe), bildeten und in Bezug auf ihre jeweiligen Veränderungen der DCR-Parameter des Corvis ST und der tomographischen Parameter mittels Pentacam näher untersuchten. [92]

Basierend auf der Theorie, dass sich die korneale Mikrostruktur schon in frühen Keratokonus-Phasen verändere, würde auch das biomechanische Verhalten dementsprechend eine Veränderung zeigen, was sich anhand dynamischer Analysen mittels Corvis ST messen lassen sollte. Das besondere Ziel dieser aktuellen Studie von Tian et al. ist, speziell in Fällen sehr dünner Hornhaut die Sensitivität der biomechanischen Indizes zu untersuchen. [92] Im Ergebnis dieser Untersuchung stellen Tian et al. auch im aktuellen wissenschaftlichen Rahmen fest, dass weiterhin die Standardisierung existierender Indikationen bzgl. des Corvis ST fehlen und sich damit die klinische Anwendung von selbst limitiere. [92] So legen die Autoren in ihrem dazu erschienenen Artikel dar, dass die meisten Corvis ST-Parameter nach wie vor von der kornealen Dicke beeinflusst werden, was zu falscher Einordnung führen könnte. Auf diese Weise könnten dicke Keratokonus-Hornhäute als falsch-negativ und dünne, aber normale Hornhäute als falsch-positiv missinterpretiert werden. [92]

Ferner zeigen bis in die heutige Zeit durchgeführte Studien, dass die Verwendung statischer Parameter, die nur von einem vordefinierten Rahmen abgeleitet wurden, möglicherweise nicht ausreicht, um die komplexen, dynamischen und biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut zu analysieren.

Die Tatsache, dass wir trotz Verwendung einer umfassenden Kurvenanalyse und der Berücksichtigung der wichtigsten wissenschaftlich anerkannten Verzerrungsfaktoren nur minimale Unterschiede zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen nachweisen konnten, veranlasste uns, drei verschiedene Annahmen zu treffen.

Die erste Annahme ist, dass das Corvis ST mit seinem damaligen technischen Stand und seiner vom Hersteller mitgelieferten Software in Bezug auf die Screening-Kapazität für sehr frühe subklinische bzw. submorphologische Keratokonus-Stadien noch deutlich begrenzt war.

Die vorliegende Studie ist die erste – so die zweite Annahme –, die dynamische Kurvenanalysen des Corvis ST entwickelt und diese grafischen Ergebnisse durch die Berechnung des ALL und des DLL quantifiziert und objektiviert hat. Unsere Definition dieser beiden Indizes basierte auf der detaillierten Analyse der Kurvenform der Applanationslänge und der Deflektionslänge unserer Studie.

Wir stellen fest, obwohl unsere Studie in zukünftigen Untersuchungen optimiert werden sollte, korreliert die Entdeckung einer deutlich veränderten ALL zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen mit den Ergebnissen zuvor veröffentlichter Daten unserer Studiengruppe über biomechanische In-vivo-Veränderungen nach CXL in Augen mit progressivem Keratokonus.

So publizierte unsere Studiengruppe in einer 2014 veröffentlichten Längsschnittstudie eine signifikante Veränderung der A1-Zeit und der A2-Zeit drei Monate nach CXL als möglichen Hinweis auf einen Anstieg des kornealen Widerstands. Durch die gestiegene Festigkeit des kornealen Gewebes nach CXL sei die Zeit, bis die Hornhaut den Status der ersten Applanation (A1-Zeit) erreicht, gestiegen und folglich die Zeit der 2. Applanation (A2-Zeit) (Zeit, nachdem die Hornhaut den höchsten Punkt der maximalen Deformation erreicht hat) gesunken. [66] Korrespondierend dazu konnten auch Tian et al. eine statistisch signifikant längere A1-Zeit und eine kürzere A2-Zeit in Normal-Augen im Vergleich zu Keratokonus-Augen durch ihre Analysen biomechanischen Verhaltens der Hornhaut mittels Corvis ST zeigen. [89]

Obwohl die dynamischen Kurvenanalysen in unserer Studie keine signifikanten Veränderungen der kornealen Geschwindigkeit (vgl. (B) in Abbildungen {17-19}) und der Deformationsamplitude (vgl. (C) in Abbildungen {17-19}) zeigten, war das ALL nach der Behandlung mittels CXL deutlich höher, was mit den Ergebnissen von Steinberg et al. [66] und Tian et al. [89] im Einklang steht.

Unsere dritte Annahme im Hinblick auf unser Studiendesign ist, dass wir einen Fehler bei der Augen-Auswahl unserer subklinischen Keratokonus-Untergruppe gemacht haben könnten, indem wir die vermeintlich normal konfigurierten und morphologisch unauffälligen Partneraugen der manifesten Keratokonus-Augen als sehr frühe Formen des Keratokonus deklarierten.

Selbst wenn man den asymmetrischen Charakter dieser Erkrankung kennt und nach Klyce et al. [27] per definitionem kein einseitiger Keratokonus existiere, fehlen nach wie vor allgemein

anerkannte Screening-Parameter, die die frühesten Veränderungen dieser ektatischen Erkrankung zuverlässig und auf einem statistisch signifikant hohen Niveau vorhersagen. [84] [93] [94]

Daher könnte insgesamt betrachtet nach Ansicht der Autoren Ambrósio et al. und im Konsens zu unserer Schlussfolgerung die Selektion der subklinischen Keratokonus-Augen die größte methodische Schwäche unserer Studie sein. [85]

Aufgrund der unzureichenden Nachbeobachtung dieser Augen konnten wir in unserer analysierten Probe keine ektatische Progression oder Aktivität nachweisen.

Eine Stärke unserer Studie ist die große Anzahl der eingeschlossenen subklinischen Keratokonus-Augen (morphologisch normale Partner-Augen von Keratokonus-Patienten/-innen). Wir haben dabei eine sehr genaue Methodik angewendet, indem wir uns auf objektive und reproduzierbare Keratokonus-Kriterien und die wichtigsten bekannten Verzerrungsfaktoren bezogen haben.

Wir stellten subsummierend bei Abschluss unserer Studie fest, dass die biomechanischen Messergebnisse und die bis dato vom Hersteller mitgelieferten Analyseparameter zur statistisch signifikanten Differenzierung früher Keratokonus-Formen nicht suffizient waren und postulierten schlussfolgernd, dass künftige Studien dazu beitragen könnten, die Screening-Kapazität des Corvis ST zu verbessern, sodass es folglich als zusätzliches Diagnostikverfahren zur Verbesserung des automatisierten frühen Keratokonus-Screenings fungieren könnte.

Ambrósio et al. empfehlen in Zusammenschau unserer Publikation ebenfalls die Weiterführung und Entwicklung der biomechanischen Corvis ST-Parameter, während sie dabei auf die verstärkte Integration und Kombination mit tomographischen Daten verweisen, um die Kriterien zur verbesserten Definition der Studiengruppen weiter voranzubringen. [85]

Beim vergleichenden Blick in die Literatur ist man sich einig: die Detektion der subklinischen Frühphase des Keratokonus war und bleibt nach wie vor eine der größten diagnostischen Herausforderungen, wie in vielen bis in die heutige Zeit reichende Studien festgestellt werden musste. [73] [95] [96] [97] [89] [90] [98] [99] [100]

Dabei wird eines der vordergründigen Probleme deutlich: die bis heute nicht einheitliche Definition des Keratokonus und seiner Unterformen. [98] [101] Als frühe Unterformen des Keratokonus werden der subklinische Keratokonus, der Forme-Fruste-Keratokonius (FFKK), Keratokonus-suspekte Augen und sog. VAE-NTB-Augen ("Very Asymmetric Ectasia Normal Topographie (and) Biomechanics" (Augen mit sehr asymmetrischer Ektasie aber normaler Topographie und Biomechanik)) in verschiedenen Studien aufgeführt. Die jeweilige genaue

Definition und Bedeutung dieser Zuordnungen unterscheidet sich aber von Studiengruppe zu Studiengruppe.

Einen notwendigen einheitlichen Goldstandard in der Definition, gebe es wie die Studiengruppe um Gomes et al. 2015 belegt hatte [102] und Koh et al. in ihrer 2020 erschienenen Publikation erneut darlegten, bis dato immer noch nicht. [103] So kommt ein systematischer Übersichtsartikel von Henriquez et al. 2020 zu derselben Erkenntnis. Es herrsche demnach ein immer noch bestehendes Fehlen einheitlicher Kriterien zur genauen Definition von subklinischem Keratokonus und FFKK. [104] Zum gleichen Ergebnis kommen Thulasidas et al. in ihrer 2020 veröffentlichten Studie, bei der in diesem Zusammenhang eindeutig festgestellt wird, dass hinsichtlich der genauen Definition sehr viel Überschneidung bei den Begrifflichkeiten herrsche und es bis dato keine definitiven Kriterien zur klaren Unterscheidung zwischen subklinischem Keratokonus und Normal-Augen gebe. [105]

Demgegenüber postulierten Herber et al. 2018 in ihrem Artikel, dass die Klassifizierung des Keratokonus und seiner Untergruppen möglichst genau sein sollte, um innerhalb einer Studie eine Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Beide seien die Voraussetzung für die Einleitung einer Studie zur Detektion des Keratokonus und seiner Frühformen, um die höchst mögliche Vergleichbarkeit von Studienergebnissen untereinander zu gewährleisten [83], scheinen aber unter Beachtung der derzeitigen Studienlage immer noch eine wissenschaftliche Herausforderung darzustellen.

### **4.1 Überblick und Diskussion der weiteren Entwicklung der kornealen In-vivo-biomechanischen-Analysen von Keratokonus-Patienten/-innen nach Beendigung unserer Studie**

Mit dem Ziel der Verbesserung der biomechanischen Screening-Verfahren in der Keratokonus-Früherkennung wurde 2014 eine multizentrisch-internationale Forschungsgruppe gebildet, um das Wissen über die Corvis ST-Technologie zu verbessern, wobei der besondere Fokus auf der Untersuchung kornealer ektatischer Erkrankung mittels Scheimpflug-Bildgebung lag. [64] Als Resultat dieser wissenschaftlichen Zusammenkunft erschien der sog. „Vinciguerra-Screening-Report“. Dieser lieferte Korrelationen von Normalwerten und biomechanisch-korrigiertem IOD. [64]

Seit Veröffentlichung verschiedener Studien mit dem jeweiligen Ergebnis der fehlenden Differenzierbarkeit einzelner Keratokonus-Unterformen wurden die Software und Hardware des Corvis ST seitens des Herstellers Oculus immer weiter optimiert, und neue Corvis ST-Indizes

zur Erlangung einer potenziell verbesserten Trennschärfe zwischen Normal-Augen und Keratokonus-Augen wurden entwickelt. [106]

Dabei war und blieb die Herausforderung, diese neu gelieferten Indizes so stabil wie möglich gegenüber möglichen Störfaktoren (insbesondere IOD und Pachymetrie) zu generieren. In diesem Zusammenhang wurde der sog. „biomechanisch-korrigierte IOD/IOP“ (kurz bIOP) anhand der „Finite-Element-Methode“-Studie entwickelt, bei der ebenfalls die zentrale Pachymetrie und das Alter bei der Berechnung der DCR-Parameter des Corvis ST berücksichtigt und integriert wurden, um den Einfluss dieser Störfaktoren weitestgehend zu minimieren. [64]

Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Optimierung biomechanischer Keratokonus-Diagnostik war in diesem Zusammenhang der von Vinciguerra et al. 2016 neu entwickelte “Corvis Biomechanical Index” (kurz CBI). [107]

Dieser Index beruht im Wesentlichen auf dem Hornhautdickenprofil und verschiedenen Deformationsparametern (DCR-Parametern) der Corvis ST-Software, dessen Berechnung mittels logistischer Regression erstellt, vom Corvis ST automatisiert durchgeführt und dann als finaler Ergebniswert vom Gerät ausgegeben wird.

In einer 2016 veröffentlichten Publikation von Vinciguerra et al. wurde dieser neu entwickelte Index (CBI) in einer großen multizentrischen Studie, bestehend aus 658 eingeschlossenen Patienten/-innen, im Hinblick auf sein diskriminatives Potenzial untersucht und bewertet. Im Ergebnis erwies sich der CBI als sehr sensitiv (100 %) und spezifisch (98,4 %) bei der Differenzierung zwischen gesunden und keratokonischen Augen. [107] Ein wichtiger Unterschied war das bei unserer Studie im Vergleich zu Vinciguerra et al. vordergründige Ziel der Detektionsverbesserung gerade der subklinischen Frühformen des Keratokonus. Der CBI und seine Entwicklungsstudie zielte dagegen auf die alleinige Differenzierung von Normal-Augen und Keratokonus-Augen ab und schloss FFKK-Augen oder subklinische Fälle zunächst bewusst aus der Studie aus. [107]

In einer kurz danach veröffentlichten Studie von Vinciguerra et al. wurde dann anhand einer Fallserie bestehend aus 12 Patienten/-innen der CBI nochmal in Bezug auf seine Differenzierungsfähigkeit innerhalb des subklinischen Levels untersucht. [108] Da nach Ansicht der Autoren die Unterscheidung von Normal-Augen und Keratokonus-Augen allein für sich keine biomechanische Diagnostik erfordere, sei gerade die Gruppe von Patienten/-innen mit subklinischem Keratokonus oder anderen Frühformen die beste Population, um die Kapazität eines Instruments, hier der CBI, zur Diagnostik einer subtomographischen Ektasie zu testen. [108] Darüber hinaus bestätigte dies die Hypothese, dass der Keratokonus immer als bilaterale

Erkrankung angesehen werden sollte, und dass biomechanische Anomalien die Formveränderungen der Hornhaut wie zunehmende Krümmung und Ausdünnung antizipieren. [108]

Vinciguerra et al. haben sich in diesem Zusammenhang bewusst dafür entschieden, die Sensitivität und Spezifität des CBI beim subklinischen Keratokonus nicht zu analysieren. Sie seien vielmehr der Auffassung, die biomechanische Bewertung mittels CBI solle idealerweise in die tomographische Analyse integriert werden und nicht für sich allein stehen. [108] So legte die Studiengruppe um Vinciguerra et al. dar, dass mehrere Patienten/-innen der untersuchten Fallserie bei den biomechanischen Analysen mittels CBI bereits Anomalien zeigten, während Tomographie und Topographie als „normal“ definiert wurden und kommt im Konsens zu unserem Studienfazit zur schlussfolgernden Empfehlung, die biomechanische Analyse als zusätzliches Instrument sowohl zur Diagnostizierung einer Ektasie als auch einer zur Ektasie neigenden Hornhaut zu verwenden. [108]

Eine weitere an dieser Stelle zu nennende Studie ist von unserer Studiengruppe um Steinberg et al. aus dem Jahr 2017, die sich korrespondierend zu unserer Studie auch mit der Analyse des biomechanischen In-vivo-non-Kontaktverfahrens befasst und die Zuverlässigkeit des CBI in puncto Differenzierung von Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen in einer „proof-of-concept-Studie“ untersucht. [106] Als Weiterführung zu unserer Studie werden dabei ebenfalls die gleichen Studienorte und verwendeten Geräte, die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien, die Orientierung am erweiterten KISA%-Index und die gleichen Störfaktoren IOD und Pachymetrie berücksichtigt, was letztlich eine gute Vergleichbarkeit zu unserer Studie ermöglicht. [106]

Wie bei Steinberg et al. festgestellt, waren die singulären Parameter und Indizes unserer damaligen Corvis-ST-Software noch nicht in der Lage, statistisch signifikant zwischen Normal-Augen und Keratokonus-Augen differenzieren zu können. Dies sollte nun mit verbesserter Corvis ST-Software und Hardware sowie von der Firma Oculus neu gelieferten komplexeren und die bekannten Haupteinflussfaktoren kompensierenden Indizes optimiert werden. [106] So wurden als neue weiterführende Indizes der neuen Corvis ST-Software der CBI, der modifizierte CBI (mCBI) und der ARTh-Wert („Ambrósio relational thickness to the horizontal profile“) eingeführt.

In Zusammenschau der Ergebnisse der „proof-of-concept-Studie“ unserer Studiengruppe konnte mithilfe des CBI und der verbesserten Indizes eine effektive, statistisch signifikante und vom IOD und der Pachymetrie unbeeinflusste Differenzierung zwischen Patienten/-innen mit gesunden Augen und Patienten/-innen mit fortgeschrittenen Keratokonus-Augen gezeigt werden. [106] Der CBI erreichte ein Sensitivitäts-/Spezifitätsverhältnis von 90 %/93 %, was einer

AUC bzw. Trennschärfe von 0,91 entspricht und biomechanische Analysen somit effizient in das Keratokonus-Screening des klinisch-praktischen Alltags integriert. [106]

Eine wichtige Einschränkung dieser Studie hinsichtlich des Vergleiches zu unserer Studie ist allerdings ihre Zielsetzung. Die Studie von Steinberg et al. war nicht darauf ausgelegt, das Screening-Niveau über das der etablierten topo- und tomographischen Verfahren hinaus zu verbessern, wie es unsere Studiengruppe bezweckte, sondern lediglich zu klären, ob das biomechanische Verfahren des Corvis ST für das Keratokonus-Screening generell genutzt werden kann oder ob diese Anwendung unzureichend ist, da der IOD und die Pachymetrie ggf. nicht ausreichend kompensiert werden. So wurden nach den Autoren auch gezielt nur die zwei Extreme „Normal“ und „Keratokonius“ untersucht und keine submorphologischen Untergruppen wie „Subklinisch“ oder „Forme-fruste“ weiter analysiert, um die Definitions- und Einschlussprobleme vorheriger Studiengruppen wie unserer zu umgehen. [106] Als Empfehlung der Studie von Steinberg et al. wurde die Kombination der tomographischen und der biomechanischen Analysen, auch für die künftige subklinische Detektion des Keratokonus postuliert. [106]

Genau diese Kombination aus Scheimpflug-basierter kornealer Tomographie und biomechanischen Messverfahren untersuchten Ambrósio et al. im gleichen Jahr zur weiteren Verbesserung der Ektasie-Detektion. [109] Ziel dieser Studie war es, einen Kombinations-Parameter zu entwickeln, der auf kornealer Tomographie und Biomechanik basiert und sowohl klinische als auch subklinische Ektasie-Formen möglichst früh sicher und statistisch signifikant aufzuzeigen vermag. [109] Ambrósio et al. untersuchten in dieser großen retrospektiven multizentrischen Studie sowohl Normal-Augen und manifeste Keratokonus-Augen, als auch ektatische Augen mit sehr asymmetrischer Ektasie (VAE-E-Gruppe) und deren Mitaugen mit normaler Topographie (VAE-NT-Gruppe). Die jeweiligen Parameter der Pentacam und des Corvis ST wurden innerhalb der Studie mit verschiedenen Methoden der künstlichen Intelligenz analysiert und kombiniert. [109] Ergebnis war der kombinierte „Tomographische und Biomechanische Index“ (kurz TBI). Beim statistischen Vergleich lieferte er eine Sensitivität von 100 % für den Nachweis klinischer Ektasien (manifeste Keratokonus und VAE-E-Gruppe) mit einer Spezifität von 100 %. Daraus formulierte die Studiengruppe um Ambrósio et al. die Hypothese, dass der TBI einerseits der verlässlichste Parameter bei der Keratokonus-Diagnostik im Vergleich jemals zuvor analysierter Parameter sei und andererseits eine bestehende verborgene, intrinsische Anfälligkeit für eine klinische Ektasie-Progression am besten abzubilden und zu definieren vermag. [109] [64] Da die hohe diagnostische Sensitivität des TBI auch für den Nachweis subklinischer Frühformen

geeignet sei, sollte nach Empfehlung der Autoren dies Untersuchungsgegenstand künftiger Studien sein. [109]

So führte unsere Studiengruppe 2018 eine Validierung der damals aktuellen Indizes zum Screening von Frühformen des Keratokonus unter Berücksichtigung des neu eingeführten TBI durch. [110] In dieser Studie wurden die Indizes BAD-D („Belin/Ambrósio enhanced ectasia display“), CBI und TBI bezüglich ihrer diskriminierenden Trennschärfe analysiert, um zwischen „normal“ und „Keratokonius“ sowie zwischen der VAE-E-Gruppe („very asymmetric eye with ectasia“), der VAE-NT-Gruppe („very asymmetric eye with normal topography“) und der neu definierten VAE-NTT-Gruppe („very asymmetric eye with normal topography and tomography“) differenzieren zu können. [110]

Nach statistischer Auswertung zeigte der TBI zwar die höchsten bzw. besten Werte bezüglich der Trennschärfe im Vergleich zu den anderen Indizes, erreichte aber dennoch kein statistisch signifikantes Level. Aus diesem Grund kam unsere Studiengruppe um Steinberg et al. zu der Schlussfolgerung, dass der TBI zwar das Screening topographisch und tomographisch regulärer Keratokonus-Augen ermöglicht, aber nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand für Früh- und Zwischenstadien dieser Ektasie noch statistisch zu ungenau sei. [110]

Eine andere neuere Studie von Augustin et al. untersuchte 2021 die tomographisch unauffälligen Partneraugen von Keratokonus-Patienten/-innen ebenfalls mittels Corvis ST zur Detektion biomechanischer Abnormalitäten oder eines subklinischen Keratokonus vergleichend anhand des CBI und des TBI. [111] Nach statistischer Auswertung ergab sich für den TBI eine höhere Sensitivität (86 %) bei der Diagnostik tomographisch unauffälliger subklinischer Keratokonus-Formen im Vergleich zum CBI, der nur eine Sensitivität von 58 % aufwies. So wurde bei dieser Studie der TBI als Index mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Detektion milder bzw. subklinischer Ektasien im Vergleich zu den anderen Parametern deklariert. [111]

Eine Studie aus Homburg von Flockerzi et al. untersuchte 448 Keratokonus- und 112 Normal-Augen retrospektiv mittels Pentacam und Corvis ST, um die Beziehung zwischen kornealer Biomechanik und dem Keratokonus-Schweregrad anhand vorbeschriebener tomographischer Parameter zu erforschen. [112] Basierend auf der ABCD-Klassifikation nach Belin konnte ein breites Spektrum verschiedener Ausprägungsgrade in diese Studie eingeschlossen werden. Anhand durchgeführter linearer Regressionsanalyse wurden zwei neue Indizes, der CBI beta und der CBI F („Corvis Biomechanical Factor“), generiert. [112] Dabei zeigte sich, dass der CBI beta stark mit dem Keratokonus-Schweregrad assoziiert ist, der bereits in der kornealen Tomographie definiert worden war. Der CBI F repräsentiere in diesem Zusammenhang eine neue

Skalierung basierend auf den biomechanischen Charakteristiken des Keratokonus, welche in naher Zukunft als Basis einer biomechanisch-begründeten Keratokonus-Klassifikation fungieren könnte. [112]

Durch die fortlaufende Weiterentwicklung und Forschung auf dem Gebiet der Früherkennung des Keratokonus entstehen stetig neue Parameter und Indizes, die der Optimierung biomechanischer Screening-Verfahren dienen sollen.

So wird bei einer Studie von Esporcatte et al. ein neu eingeführter sog. „Steifigkeits-Parameter“ (SP-A1) als Biomarker für die korneale Rigidität genannt, der in dünnen Hornhäuten geringer sei als bei normaler kornealer Dicke. [64] Er korreliere nach Esporcatte et al. negativ mit der Rückstreuung bezogen auf die Hornhaut-Dichte, was wiederum bedeute, dass steigende korneale Dichte-Werte einen Schaden der kornealen Steifigkeit anzeigen könnten. [113] Des Weiteren wird ein neuer „SSI-Algorithmus“ (sog. „Stress-Strain-Index“ kurz SSI) als erste mechanische Standardmetrik genannt, die anschaulich abgeleitet werden konnte, um die gesamte Spannungs-Dehnungs-Kurve des kornealen Gewebes abzubilden. [64] Der SSI werde in progressiven Keratokonus-Fällen und nach CXL untersucht, um die erwarteten Veränderungen der gesamten Gewebesteifigkeit einzuschätzen, die sich unter diesen Gegebenheiten ergeben. [113]

Eine weitere neuere Studie von Flockerzi et al. [114] evaluiert das Potential eines neuen biomechanischen Keratokonus-Staging-Parameters „E“ additiv und in Anlehnung zum bereits bestehenden und etablierten ABCD-Staging-System nach Belin et al. [29] Dieser Parameter basiere auf dem bereits genannten CBiF und wird in 5 Stadien bezüglich der biomechanischen Keratokonus-Schwere eingeteilt (E0-E4). „E“ stelle nach den Autoren einen Messwert bereit, der die verschiedenen Stadien der biomechanischen Destabilisation der Hornhaut charakterisiere. [113] So findet die zuvor von Ambrósio et al. postulierte und empfohlene Kombination topo- und tomographischer Messwerte verbunden mit biomechanischen Messergebnissen erstmals auch in Form eines neuen kombinierten Klassifikationssystems klinische Anwendung. [85]

Auch in Bezug auf die weiterführende Forschung der Technik im Bereich der Frühdiagnostik des Keratokonus kommen mit der Zeit immer neuere Messverfahren und Geräte zur klinischen Anwendung.

So haben beispielsweise Tanter et al. [115] die Fähigkeit von ultraschnellen und hochauflösenden Ultraschallsystemen (sog. „Supersonic shear-wave imaging“) untersucht und bewertet, um eine in der Zeit realitätsnahe quantitative Kartierung der kornealen Viskoelastizität anhand von Ex-vivo-Schweinehornhäuten zu erstellen. Auf diese Weise sollen nach Ansicht der Autoren

hochauflösende, quantitative Karten entstehen, die die gesamte Elastizität der Hornhaut nicht-invasiv abbilden und konstruieren können. [64]

Als weiteres Verfahren untersuchten Dupps et al. [116] die Oberflächenwellen-Elastometrie (sog. "Surface-wave elastometry") anhand von In-vitro Experimenten. Sie solle mit präziser Messung die biomechanische Hornhautsteifigkeit zerstörungsfrei und fokal charakterisieren, was nach Ansicht der Autoren insbesondere im Rahmen der refraktiven Chirurgie, bei der Diagnostik von Ektasien und auch im Management des Glaukoms von Bedeutung sei. [64]

Die Methode der Elastographie mittels Gonioskopie-Linse (sog. "Elastography with gonioscopy lens") verwendet einen Scanner mit einem hochauflösenden Scanprofil, der die gesamte Hornhautbreite sowie einen Teil der Sklera mit nur einem Scan erfasst. Die lokalen biomechanischen Eigenschaftsinformationen werden, anders als mit dem Luftstoß des Corvis ST, hierbei auf physiologischer Stressebene gemessen und untersucht. Ein deutlicher Vorteil dieses Verfahrens soll darin bestehen, dass schon minimale Verschiebungsunterschiede innerhalb des Hornhautgewebe-Scans sensitiver bei der Früherkennung ektatischer Erkrankungen erfasst werden. [64]

Kürzlich wurde die „Brillouin-optische Mikroskopie“ eingeführt, um die Hornhautbiomechanik in vivo durch Analyse der Lichtstreuung zu messen und deren Ergebnisse des kornealen biomechanischen Zustands anhand 3D-Kartierung grafisch abzubilden. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass intrinsische viskoelastische Eigenschaften der Hornhaut definiert werden können, ohne auf Strukturinformationen oder applizierten Luftdruck angewiesen zu sein. [64] Seiler et al. [117] demonstrierten in ihrer Studie zur „Brillouin-optischen Mikroskopie“ den Einfluss des Alters auf die Messergebnisse der Hornhautsteifigkeit. Sie fanden zwar statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Normal-Augen und Keratokonus-Augen, die Genauigkeit dieser ersten Ergebnisse war jedoch noch relativ schwach. [64]

## 4.2 Fazit

Obwohl die Frühdetektion des Keratokonus nach Toprak et al. in den letzten Jahren zunehmend wachsendes wissenschaftliches Interesse hervorrief, bleibe der Bedarf an einem robusten diagnostischen Algorithmus, der alle Keratokonus-Unterformen gleichermaßen zu detektieren vermag, bestehen. [118]

Als Fazit ergibt sich, dass sehr viele diagnostische Verfahren und Messprinzipien bereits existieren und immer weitere, neue hinzukommen, deren statistische Signifikanz und klinische Relevanz anhand fortlaufender Studien untersucht werden.

Die starke Heterogenität der Erkrankung des Keratokonus gerade in der frühen subklinischen Phase und die geringere Datendichte der Frühformen im Vergleich zum manifesten und klinisch-morphologisch auffälligen Keratokonus erlauben bis heute noch keinen einheitlichen Goldstandard, weder in der Definition seiner verschiedenen Unterformen noch in einem klar definierten Konsens über einen Algorithmus seiner Früh-Detektion.

Vor diesem Hintergrund erscheint unsere durchgeführte Studie in Bezug auf den derzeit bestehenden wissenschaftlichen Stand nach wie vor relevant und aktuell.

Nach gegenwärtiger wissenschaftlicher Ansicht wird vielfach die Kombination aus verschiedenen diagnostischen Verfahren wie Tomographie, Biomechanik, Molekularbiologie, Genetik und künstliche Intelligenz als sog. „multimodale Hornhaut-Bildgebung“ empfohlen, um den Keratokonus am sensitivsten und spezifischsten früh zu detektieren.

Es ist zu vermuten, dass sich durch die diagnostische Verknüpfung dieser einzelnen Verfahren auch die Erkenntnisse über das biomechanische Verhalten der Hornhaut stetig weiterentwickeln und sich auf diese Weise die Ektasie-Risiko-Profilierung im Rahmen refraktiv-chirurgischer Verfahren verbessert, die postoperativen Ergebnisse nach CXL gezielter analysiert werden können und letztlich das Krankheitsbild des Keratokonus früher, zielgerichteter und wirksamer im Rahmen optimierter Patientenversorgung diagnostiziert werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild des Keratokonus als eine progressive, degenerative und nicht entzündliche Erkrankung der Hornhaut, bei der sich die Krümmung der Hornhaut in Form eines Konus mehr und mehr verändert, gewinnt im Zeitalter der steigenden Nachfrage nach refraktiv-chirurgischer Korrektur im Hinblick auf eine iatrogen induzierte Progression der Ektasie vermehrt an Bedeutung. Gerade die submorphologische Frühform des Keratokonus in diesem Zusammenhang möglichst früh und trennscharf zu diagnostizieren, stellt nach wie vor eine wissenschaftliche Herausforderung dar.

Ziel unserer Studie war es, anhand durchgeführter Scheimpflug-in-vivo-Analysen des Corvis ST das dynamische biomechanische Gewebeverhalten der Hornhaut im Vergleich zu etablierten topo- und tomographischen Verfahren zu analysieren.

Unsere dynamischen Hornhautanalysen sollten im Vergleich zu statischen Parametern objektiver und reproduzierbarer sein, um Schlussfolgerungen über das korneale Verhalten subklinischer Keratokonus-Formen ziehen zu können und auf diese Weise das frühe Screening des Keratokonus zu verbessern.

So konnten wir insgesamt nach Anwendung der zuvor aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 221 Augen in die retrospektiven Analysen einschließen. Davon wurden 87 Augen als Normal-Augen, 27 Augen als subklinische Keratokonus-Augen, 42 als Keratokonus-suspekte Augen und 65 als manifeste Keratokonus-Augen definiert.

Im Ergebnis unserer Analysen zeigte parallel zu unseren topographischen und tomographischen Analysen keiner der statisch prädefinierten Corvis ST-Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich normaler und subklinischer Keratokonus-Augen. Keiner der Messwerte vermochte bzgl. der Abgrenzung von noch „normal“ oder doch schon „subklinisch“ signifikant und trennscharf zu differenzieren.

Der Vergleich normaler Augen mit Keratokonus-suspekten Augen oder manifesten Keratokonus-Augen erbrachte vier verschiedene vordefinierte Einzelparameter (A1-Länge, A2-Länge, Radius und HC\_DL-Wert), die statistisch signifikante Unterschiede zeigten.

Auch die anhand unserer durchgeführten Kurvenanalysen neu entwickelten dynamischen Indizes ALL und DLL konnten nicht statistisch signifikant Normal-Augen von subklinischen Keratokonus-Augen differenzieren. In diesem Zusammenhang muss ebenfalls festgestellt werden, dass trotz des Nachweises ihrer stabilen diskriminierenden Potenz zwischen Normal-Augen

und fortgeschrittenen Keratokonus-Formen differenzieren zu können, sie dennoch nicht die von einem Datensatz statisch abgeleiteten Parameter in dieser Zielsetzung übertreffen konnten.

Die bei Einleitung dieser Studie unsererseits erhoffte Trennschärfe bei der Differenzierung von Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen innerhalb dynamischer biomechanischer Hornhaut-Analysen blieb aus und sollte weiterhin Gegenstand künftiger Studien sein.

## 6 Summary

The clinical picture of keratoconus as a progressive, degenerative and non-inflammatory disease of the cornea, in which the curvature of the cornea changes more and more in the form of a cone, is gaining in the age of increasing demand for refractive surgical correction with regard to an iatrogenically induced progression of ectasia increases in importance. In this context, it is still a scientific challenge to diagnose the submorphological early form of keratoconus as early and selectively as possible.

The aim of our study was to use Scheimpflug in vivo analyzes of the Corvis ST to analyze the dynamic biomechanical tissue behavior of the cornea in comparison to established topo- and tomographic methods.

Our dynamic corneal analyzes should be more objective and reproducible compared to static parameters in order to draw conclusions about the corneal behavior of subclinical forms of keratoconus and thus improve early screening of keratoconus.

After applying the inclusion and exclusion criteria listed above, we were able to include a total of 221 eyes in the retrospective analyses. Of these, 87 eyes were defined as normal eyes, 27 eyes as subclinical keratoconus eyes, 42 as keratoconus-suspect eyes and 65 as manifest keratoconus eyes.

As a result of our analyses, parallel to our topographic and tomographic analyses, none of the statically predefined Corvis ST parameters showed a statistically significant difference when comparing normal and subclinical keratoconus eyes. None of the measured values was able to differentiate significantly and clearly with regard to the demarcation of still “normal” or already “subclinical”.

The comparison of normal eyes with keratoconus-suspect eyes or manifest keratoconus eyes revealed four different predefined individual parameters (A1 length, A2 length, radius and HC\_DL value) that showed statistically significant differences.

The dynamic indices ALL and DLL, which were newly developed on the basis of our curve analyses, were also unable to differentiate between normal eyes and subclinical keratoconus eyes in a statistically significant manner. In this context, it must also be stated that despite the proof of their stable discriminating power to differentiate between normal eyes and advanced forms of keratoconus, they could not surpass the parameters statically derived from a data set in this objective.

## Summary

---

The selectivity in the differentiation of normal eyes and subclinical keratoconus eyes within dynamic biomechanical corneal analyzes that was hoped for at the start of this study did not materialize and should continue to be the subject of future studies.

## 7 Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

1. Imbornoni, L.M., C.N.J. McGhee, and M.W. Belin, *Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics*. Klin Monbl Augenheilkd, 2018. **235**(6): p. 680-688.
2. Zhang, X., et al., *A review of imaging modalities for detecting early keratoconus*. Eye (Lond), 2021. **35**(1): p. 173-187.
3. Rabinowitz, Y.S., *Rabinowitz: Keratoconus SURVEY OF OPHTHALMOLOGY 1998*. **42**.
4. Mas Tur, V., et al., *A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics*. Surv Ophthalmol, 2017. **62**(6): p. 770-783.
5. Bühren, J., G. Bischoff, and T. Kohnen, *Keratokonius: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten*. Klin Monbl Augenheilkd, 2011. **228**(10): p. 923-40; quiz 941-2.
6. Seitz, B., et al., *Stage-appropriate treatment of keratoconus*. Ophthalmologe, 2021. **118**(10): p. 1069-1088.
7. Gordon-Shaag, A., M. Millodot, and E. Shneur, *The Epidemiology and Etiology of Keratoconus*. International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases, 2012. **1**(1): p. 7-15.
8. Georgiou, T., et al., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*. Eye (Lond), 2004. **18**(4): p. 379-83.
9. Rabinowitz, Y.S., L. Dong, and G. Wistow, *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, 2005. **46**(4): p. 1239-46.
10. Goebels, S., B. Seitz, and A. Langenbucher, *[Diagnostics and stage-oriented therapy of keratoconus: introduction to the Homburg keratoconus center (HKC)]*. Ophthalmologe, 2013. **110**(9): p. 808-9.
11. Stoiber, J., et al., *Recurrent Keratokonius in a Patient with Leber Congenital Amaurosis*. Cornea, 2000. **19**: p. 395-398.
12. Degle, S., *Detektion des subklinischen Keratokonius*. Augenheilkunde up 2 date, 2021. **11** (04): p. 351-368.
13. Mc Ghee, C.N.J., B.B. Kim, and P.J. Wilson, *Contemporary Treatment Paradigms in Keratokonius*. Cornea, 2015. **34**(105): p. 16-23.
14. Weed, K.H., et al., *The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing*. Eye (Lond), 2008. **22**(4): p. 534-41.

15. Terai, N., et al., *Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer*. Curr Eye Res, 2012. **37**(7): p. 553-62.
16. Meek, K.M., et al., *Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(6): p. 1948-56.
17. Roberts, C.J. and W.J. Dupps, Jr., *Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(6): p. 991-8.
18. Ruberti, J.W., A. Sinha Roy, and C.J. Roberts, *Corneal biomechanics and biomaterials*. Annu Rev Biomed Eng, 2011. **13**: p. 269-95.
19. Gatzoufas, Z. and B. Seitz, *[New aspects on biomechanics of the cornea in keratoconus]*. Ophthalmologe, 2013. **110**(9): p. 810, 812-7.
20. Flockerzi, E., L. Daas, and B. Seitz, *Structural changes in the corneal subbasal nerve plexus in keratoconus*. Acta Ophthalmol, 2020. **98**(8): p. e928-e932.
21. Hanet, M.S., et al., *Keratoconus-like tomographic changes in a case of recurrent interstitial keratitis*. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2018. **8**(1): p. 4.
22. Stachon, T., et al., *Increased NF-kB and iNOS Expression in Keratokonus Keratocytes - Hints for an Inflammatory Component?* Klinische Monatsblätter Augenheilkunde, 2021. **238**: p. 1010-1017.
23. Spadea, L., et al., *Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long-term study*. Clin Ophthalmol, 2012. **6**: p. 1801-13.
24. Stoiber, J., *Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus*. Klin Monbl Augenheilkd, 2008. **225**(8): p. R121-36; quiz R137-8.
25. Amsler, M., *The "forme fruste" of keratoconus*. Klin. Wochenschrift, 1961. **73**.
26. Saad, A. and D. Gatinel, *Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(11): p. 5546-55.
27. Klyce, S., *Chasing the suspect: Keratokonus*. The British Journal of Ophthalmology, 2009. **93**(845-847).
28. Bowman, K.J., L.G. Carney, and H.B. Collin, *Bilateral keratokonus posticus circumscriptus: a case report*. American Journal of Optometry and Physiological Optics, 1979. **56**: p. 435-440.
29. Belin, M.W. and J.K. Duncan, *Keratoconus: The ABCD Grading System*. Klin Monbl Augenheilkd, 2016. **233**(6): p. 701-7.
30. Steinberg, J., et al., *Quality of life in stable and progressive 'early-stage' keratoconus patients*. Acta Ophthalmol, 2021. **99**(2): p. e196-e201.
31. Spoerl, E., M. Huhle, and T. Seiler, *Induction of cross-links in corneal tissue*. 1998. **66**(97-103).

32. Hafezi, F., et al., *Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol*. Am J Ophthalmol, 2021. **224**: p. 133-142.
33. Brettl, S., P. Franko Zeitz, and T.A. Fuchsluger, *Evaluation kornealer Biomechanik bei Keratokonus mithilfe dynamischer Ultra-High-Speed-Scheimpflug-Messung*. Ophthalmologe, 2018. **115**(8): p. 644-648.
34. Wollensack, G., *Crosslinking treatment of progressive keratokonus: a new hope*. Current Opinion in Ophthalmology, 2006. **17**(doi: 10.1097/01): p. 356-360.
35. Messmer, E.M., et al., *Morphological and Immunohistochemical Changes after Cross-Linking*. Cornea, 2013. **32**.
36. Seiler, T.G., et al., *Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results*. Am J Ophthalmol, 2016. **166**: p. 14-21.
37. Kanellopoulos, A.J., *Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 697-702.
38. Kanellopoulos, A.J. and P.S. Binder, *Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the athens protocol*. J Refract Surg, 2011. **27**(5): p. 323-31.
39. Kanellopoulos, A.J., *Ten-Year Outcomes of Progressive Keratoconus Management With the Athens Protocol (Topography-Guided Partial-Refractive PRK Combined With CXL)*. J Refract Surg, 2019. **35**(8): p. 478-483.
40. Vazirani, J. and S. Basu, *Keratoconus: current perspectives*. Clin Ophthalmol, 2013. **7**: p. 2019-30.
41. Bao, F., et al., *Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important?* Eye Vis (Lond), 2016. **3**: p. 18.
42. Christy, J.S. and S. Tagare, *Classical signs of Keratoconus*. Delhi Journal of Ophthalmology, 2020. **31**(1): p. 87-89.
43. Herrmann, C., U. Ludwig, and G. Duncker, *[Corneal topography. Analysis of the corneal surface]*. Ophthalmologe, 2008. **105**(2): p. 193-204; quiz 205-6.
44. Dietze, H., *Die optometrische Untersuchung* Vol. 2. Auflage. 2015. Kapitel 8.
45. Goebels, S., et al., *[Detection of early forms of keratoconus - current screening methods]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2013. **230**(10): p. 998-1004.
46. Seitz, B., A. Behrens, and A. Langenbucher, *Corneal topography*. Curr Opin Ophthalmol, 1997. **8**(4): p. 8-24.
47. Muftuoglu, O., et al., *Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(9): p. 1348-57.

48. Ambrosio, R., Jr., et al., *Scheimpflug imaging for laser refractive surgery*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013. **24**(4): p. 310-20.
49. Neuhann, T.H., et al., *Interpretations-Leitfaden Pentacam*, Oculus Optikgeräte GmbH, Editor. 2008.
50. Heidari, Z., et al., *Evaluation of corneal topographic, tomographic and biomechanical indices for detecting clinical and subclinical keratoconus: a comprehensive three-device study*. *Int J Ophthalmol*, 2021. **14**(2): p. 228-239.
51. Kroll, P., et al., *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. 3. Auflage ed. 2007. 632.
52. Schlegel, Z., T. Hoang-Xuan, and D. Gatinel, *Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes*. *J Cataract Refract Surg*, 2008. **34**(5): p. 789-95.
53. Qin, B., et al., *Keratoconus Diagnosis with An Optical Coherence Tomography-Based Pachymetric Scoring System*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2013. **39**(12): p. 1864-1871.
54. Li, Y., et al., *Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(12): p. 2159-66.
55. Roberts, C.J., *Concepts and misconceptions in corneal biomechanics*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2014. **40**(6): p. 862-869.
56. Frings, A., et al., *Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on corneal biomechanical measurements with the Corvis ST tonometer*. *Clin Ophthalmol*, 2015. **9**: p. 305-11.
57. Kling, S. and F. Hafezi, *Corneal biomechanics - a review*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017. **37**(3): p. 240-252.
58. Roberts, C.J., *Importance of accurately assessing biomechanics of the cornea*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016. **27**(4): p. 285-91.
59. Roberts, C.J., *Corneal hysteresis and beyond: Does it involve the sclera?* *J Cataract Refract Surg*, 2021. **47**(4): p. 427-429.
60. Goebels, S.C., B. Seitz, and A. Langenbucher, *Precision of ocular response analyzer*. *Curr Eye Res*, 2012. **37**(8): p. 689-93.
61. Müßig, L., et al., *Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014. **231**(12): p. 1215-23.
62. Luz, A., et al., *ORA waveform-derived biomechanical parameters to distinguish normal from keratoconic eyes*. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2013.
63. Fontes, B.M., et al., *Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(4): p. 673-9.
64. Esporcatte, L.P.G., et al., *Biomechanical diagnostics of the cornea*. *Eye Vis (Lond)*, 2020. **7**: p. 9.

65. Galletti, J.D., et al., *Multivariate Analysis of the Ocular Response Analyzer's Corneal Deformation Response Curve for Early Keratoconus Detection*. J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 496382.
66. Steinberg, J., et al., *Corneal biomechanical changes after crosslinking for progressive keratoconus with the corneal visualization scheimpflug technology*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 579190.
67. Hong, J., et al., *A new tonometer--the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(1): p. 659-65.
68. Ambrósio, R., Jr., et al., *Corneal Biomechanics in Ectatic Diseases: Refractive Surgery Implications*. Open Ophthalmol J, 2017. **11**: p. 176-193.
69. Mark, H.H., *Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law*. Eye (Lond), 2012. **26**(1): p. 13-6.
70. Liu, J. and C.J. Roberts, *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2005. **31**(1): p. 146-155.
71. Spoerl, E., et al., *Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes*. Ophthalmologie, 2009. **106**(6): p. 512-20.
72. Pinero, D.P., et al., *Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(4): p. 1948-55.
73. Schweitzer, C., et al., *Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(5): p. 2403-10.
74. Randleman, J.B., et al., *Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 37-50.
75. Rabinowitz, Y.S., *Rabinowitz-KISA% index- a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus* J CATARACT REFRACT SURG, 1999. **25**.
76. Steinberg, J., et al., *Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes*. Acta Ophthalmol, 2015. **93**(3): p. e199-207.
77. Saad, A. and D. Gatinel, *Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(6): p. 2978-92.
78. Bühren, J., C. Kuhne, and T. Kohnen, *Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 381-9.
79. Smolek, M.K. and S. Klyce, *Current Keratoconus detection methods compared with a neural network approach*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1997. **38**(11): p. 2290-2299.

80. Doctor, K., et al., *Simplifying and understanding various topographic indices for keratoconus using Scheimpflug based topographers*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(12): p. 2732-2743.
81. Steinberg, J., et al., *Screening for Keratokonius with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses*. Cornea, 2015. **0**: p. 1-9.
82. Ambrósio, J.R., *Simplifying Ectasia Screening with Pentacam Corneal Tomography*. Highlights of Ophthalmology, 2010. **38**(3): p. 12-20.
83. Herber, R., et al., *[Dynamic Scheimpflug Analyzer (Corvis ST) for measurement of corneal biomechanical parameters : A praxis-related overview]*. Ophthalmologie, 2018. **115**(8): p. 635-643.
84. Saad, A. and D. Gatinel, *Subclinical keratoconus: the need for an objective classification system*. Ophthalmology, 2013. **120**(8): p. e56-7.
85. Ambrósio, R., Jr., et al., *Ectasia Detection by the Assessment of Corneal Biomechanics*. Cornea, 2016. **35**(7): p. e18-20.
86. Luz, A., et al., *Corneal biomechanics: Where are we?* J Curr Ophthalmol, 2016. **28**(3): p. 97-8.
87. Vinciguerra, R., et al., *Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients*. J Refract Surg, 2016. **32**(8): p. 550-61.
88. Ali, N.Q., D.V. Patel, and C.N. McGhee, *Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(6): p. 3651-9.
89. Tian, L., et al., *Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 147516.
90. Elham, R., et al., *Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters*. J Curr Ophthalmol, 2017. **29**(3): p. 175-181.
91. Shetty, R., et al., *Understanding the Correlation between Tomographic and Biomechanical Severity of Keratoconic Corneas*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 294197.
92. Tian, L., et al., *Comparisons of corneal biomechanical and tomographic parameters among thin normal cornea, forme fruste keratoconus, and mild keratoconus*. Eye Vis (Lond), 2021. **8**(1): p. 44.
93. Buhren, J., T. Schaffeler, and T. Kohnen, *Validation of metrics for the detection of subclinical keratoconus in a new patient collective*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(2): p. 259-68.
94. Abu-Amero, K.K., A.M. Al-Muammar, and A.A. Kondkar, *Genetics of keratoconus: where do we stand?* J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 641708.

95. Pena-Garcia, P., et al., *Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions*. J Biomech, 2016. **49**(3): p. 353-63.
96. Arbelaez, M.C., et al., *Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data*. Ophthalmology, 2012. **119**(11): p. 2231-8.
97. Smadja, D., et al., *Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(2): p. 237-246 e1.
98. Song, P., et al., *Assessment of Corneal Pachymetry Distribution and Morphologic Changes in Subclinical Keratoconus with Normal Biomechanics*. Biomed Res Int, 2019. **2019**: p. 1748579.
99. Toprak, I., et al., *Subclinical keratoconus detection with three-dimensional (3-D) morphogeometric and volumetric analysis*. Acta Ophthalmol, 2020. **98**(8): p. e933-e942.
100. Consejo, A., et al., *Detection of Subclinical Keratoconus With a Validated Alternative Method to Corneal Densitometry*. Transl Vis Sci Technol, 2021. **10**(9): p. 32.
101. Shi, C., et al., *Machine learning helps improve diagnostic ability of subclinical keratoconus using Scheimpflug and OCT imaging modalities*. Eye Vis (Lond), 2020. **7**: p. 48.
102. Gomes, J.A.P., et al., *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*. Cornea, 2015. **34**(4): p. 359-369.
103. Koh, S., et al., *Correlation Between Corneal Biomechanical Indices and the Severity of Keratoconus*. Cornea, 2020. **39**(2): p. 215-221.
104. Henriquez, M.A., M. Hadid, and L. Izquierdo, Jr., *A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus*. J Refract Surg, 2020. **36**(4): p. 270-279.
105. Thulasidas, M. and P. Teotia, *Evaluation of corneal topography and tomography in fellow eyes of unilateral keratoconus patients for early detection of subclinical keratoconus*. Indian J Ophthalmol, 2020. **68**(11): p. 2415-2420.
106. Steinberg, J., et al., *Keratoconus Screening With Dynamic Biomechanical In Vivo Scheimpflug Analyses: A Proof-of-Concept Study*. J Refract Surg, 2017. **33**(11): p. 773-778.
107. Vinciguerra, R., et al., *Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index*. J Refract Surg, 2016. **32**(12): p. 803-810.
108. Vinciguerra, R., et al., *Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or Tomographic Abnormalities*. J Refract Surg, 2017. **33**(6): p. 399-407.
109. Ambrosio, R., Jr., et al., *Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection*. J Refract Surg, 2017. **33**(7): p. 434-443.

110. Steinberg, J., et al., *Tomographic and Biomechanical Scheimpflug Imaging for Keratoconus Characterization: A Validation of Current Indices*. J Refract Surg, 2018. **34**(12): p. 840-847.
111. Augustin, V.A., et al., *Detecting subclinical keratoconus by biomechanical analysis in tomographically regular keratoconus fellow eyes*. Eur J Ophthalmol, 2021: p. 11206721211063740.
112. Flockerzi, E., et al., *Correlation of the Corvis Biomechanical Factor with tomographic parameters in keratoconus*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2022. **48**(2): p. 215-221.
113. Esporcatte, L.P.G., et al., *Biomechanics in Keratoconus Diagnosis*. Current Eye Research, 2022: p. 1-7.
114. Flockerzi, E., et al., *Combined biomechanical and tomographic keratoconus staging: Adding a biomechanical parameter to the ABCD keratoconus staging system*. Acta Ophthalmol, 2021.
115. Tanter, M., et al., *High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging*. IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING, 2009. **28**(12): p. 1881-1893.
116. Dupps Jr, W.J., et al., *Surface Wave Elastometry of the Cornea in Porcine and Human Donor Eyes*. J Refract Surg, 2007. **23**(1): p. 66-75.
117. Seiler, T.G., et al., *Brillouin Spectroscopy of Normal and Keratoconus Corneas*. Am J Ophthalmol, 2019. **202**: p. 118-125.
118. Toprak, I., et al., *Diagnostic Value of Corneal Epithelial and Stromal Thickness Distribution Profiles in Forme Fruste Keratoconus and Subclinical Keratoconus*. Cornea, 2021. **40**(1): p. 61-72.

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Keratokonus in der Seitenansicht.....	5
<b>Abbildung 2:</b> Differenzierung der verschiedenen kornealen Ektasien (Auge in Seitenansicht): a) Keratokonus, b) pelluzide marginale Degeneration, c) Keratoglobus, d) Keratokonus posticus circumscriptus .....	7
<b>Abbildung 3:</b> Fleischer-Ring (siehe weißer Pfeil).....	15
<b>Abbildung 4:</b> Vogt-Striae links zentral prominent, rechts wegdrückbar .....	15
<b>Abbildung 5:</b> Akuter Keratokonus mit Hydrops .....	16
<b>Abbildung 6:</b> Munson-Zeichen .....	16
<b>Abbildung 7:</b> Placido-Scheibe.....	18
<b>Abbildung 8:</b> Beispiel für ein Tomographiergerät (hier Pentacam) in der Patientenansicht (linke Abbildung) und in der Untersucherperspektive (rechte Abbildung) .....	20
<b>Abbildung 9:</b> Das Pentacam Display "4 Farbdarstellung-Refraktiv" zeigt einen Keratokonus an.....	22
<b>Abbildung 10:</b> Corvis-ST (Oculus Wetzlar, Germany) aus der Untersucherperspektive mit Messungs-Display .....	26
<b>Abbildung 11:</b> Sagittale Krümmungskarte der kornealen topographischen Vorderfläche der Pentacam (in allen Bildern gleiche bzw. fixierte Skalierung): (A) Normal-Auge, (B) subklinischer Keratokonus, (C) Keratokonus-suspekt, (D) manifester Keratokonus.....	37
<b>Abbildung 12:</b> Die korneale Deformation über die Zeit gemessen mit dem Corvis ST.....	39
<b>Abbildung 13:</b> Parameter des Corvis ST-Messvorgangs .....	40
<b>Abbildung 14:</b> Demoversion des Analyse-Screens des Corvis-ST-Displays nach erfolgter Messung.....	41
<b>Abbildung 15:</b> Definition des <b>Applanationslängenlevels (ALL)</b> .....	44
<b>Abbildung 16:</b> Definition des <b>Deflektionslängenlevels (DLL)</b> .....	45
<b>Abbildung 17:</b> Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und subklinischen Keratokonus-Augen.....	51

**Abbildung 18:** Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen..... 51

**Abbildung 19:** Dynamische Kurvenanalysen: Wechsel von Applanationslänge (A), Geschwindigkeit (B), Deformationsamplitude (C) und Deflektionslänge (D) während einer einzigen Corvis ST-Analyse zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen ..... 52

### 7.3 Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 1:</b> Klassifikationsschema nach Amsler (1950) erweitert um die Exzentrizität nach Muckenhirn (1984) (geänderte Version) .....	8
<b>Tabelle 2:</b> : Klassifikationsschema nach Krumeich .....	9
<b>Tabelle 3:</b> ABCD-Klassifikation nach Belin/Duncan .....	10
<b>Tabelle 4:</b> Legende der einzelnen Parameter der KISA %-Index-Formel.....	33
<b>Tabelle 5:</b> Untergruppen unserer Studie basierend auf topographischen Daten.....	34
<b>Tabelle 6:</b> Alle vom Corvis ST gelieferten statischen und von uns analysierten Parameter sowie die von unserer Studiengruppe neu definierten Werte ALL und DLL .....	42
<b>Tabelle 7:</b> Studienuntergruppen mit jeweiliger Teilnehmeranzahl und Altersdurchschnitt.....	47
<b>Tabelle 8:</b> Beschreibende und statistische Analysen der topo- und tomographischen Parameter der einzelnen Untergruppen.....	48
<b>Tabelle 9:</b> Beschreibende und statistische Analysen der prädefinierten statischen Corvis ST-Parameter sowie die neu berechneten Parameter Applanationslängenlevel (ALL) und Deflektionslängenlevel (DLL).....	49
<b>Tabelle 10:</b> ROC-Analysen der Parameter mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Normal-Augen und Keratokonus-suspekten Augen sowie zwischen Normal-Augen und manifesten Keratokonus-Augen .....	54

## 7.4 Abkürzungsverzeichnis

A1_DA	Deflektionsamplitude zum Zeitpunkt der 1.Applanation (in mm)
A1_DL	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der 1. Applanation (in mm)
A2_DA	Deflektionsamplitude zum Zeitpunkt der 2.Applanation (in mm)
A2_DL	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der 2. Applanation (in mm)
A1 length	Länge der 1. Applanation (in mm)
A1 time	Zeit der 1. Applanation (in ms)
A1 velocity	Geschwindigkeit d. kornealen Spitze bei 1. Applanation (in ms)
A2 length	Länge der 2. Applanation (in mm)
A2 time	Zeit der 2. Applanation (in ms)
A2 velocity	Geschwindigkeit d. kornealen Spitze bei 2. Applanation (in ms)
ALL	Applanationslängenlevel (in mm)
AST-Wert	Index des regulären Astigmatismus
AUC	Area under the curve
ARTh	Ambrósio relational thickness to the horizontal profile
BAD-D	Belin/Ambrósio enhanced ectasia display
BFS	Best Fit Sphere
biOP	biomechanisch-korrigierter Augeninnendruck
CBI	Corvis Biomechanical Index
CBI-beta	Corvis Biomechanical Index-beta
CBiF	Corvis Biomechanical Factor
CCT	Central Corneal Thickness
CH	Corneale Hysterese
cK-Wert	zentraler Keratometrie-Wert
Corvis-ST	Corneal Visualization Scheimpflug Tonometer
CRF	Corneal Resistance Factor
CXL	Crosslinking
D/dpt.	Dioptrien

DA	Deflektionsamplitude
DA_L_max	Länge der maximalen Deflektionsamplitude (in mm)
DA_T_max	Zeit der maximalen Deflektionsamplitude (in ms)
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DCR	Dynamische Hornhaut-Reaktions-Parameter
DLL	Deflektionslängenlevel (in mm)
Ele_f_TP-Wert	Elevation der kornealen Vorderfläche am dünnsten Punkt
Ele_b_TP-Wert	Elevation der kornealen Hinterfläche am dünnsten Punkt
FFKK	Forme-fruste Keratokonus
HC_DA	Deflektionsamplitude d. höchsten Konkavität (in mm)
HC_DL	Deflektionslänge zum Zeitpunkt d. höchsten Konkavität (in mm)
HCR	Krümmungsradius der maximalen Deformation (in mm)
HCT	Zeit der höchsten Konkavität (in ms)
ICRS/Intacs	intrakorneale Ringsegmente
IOD/IOP	Intraokularer Druck
I-S-Wert	inferior-superiore Brechwertdifferenz
K <sub>1</sub>	Keratometrie-Wert 1 (flacher Meridian)
K <sub>2</sub>	Keratometrie-Wert 2 (steiler Meridian)
KK	Keratokonius
KL	Kontaktlinse
K <sub>max</sub>	maximaler Keratometrie-Wert
KMI	Keratokonius Match Index
KMP	Keratokonius Match Probabilities
KS-Plastik	Korneosklerale Plastik
mCBI	modifizierter Corneal Biomechanical Index
OCT	Optische Kohärenztomographie
ORA	Ocular Response Analyzer
PD	Abstand zwischen den beiden unverformten Peaks (in mm)

PKP/pKPL	perforierende Keratoplastik
PMD	Pelluzide marginale Degeneration
ROC	Receiver operating characteristic
SP-A1	Stiffness-Parameter at Applanation 1
SRAX-Wert	steilster Abweichungs-Index (irregulärer Astigmatismus)
SSI	Stress-Strain-Index
TBI	Tomographic Biomechanical Index
TKC	Topographical Keratokonus Classification
TPCT	Thinnest Point of Corneal Thickness
VAE-E	Very Asymmetric Eye With Ectasia
VAE-NT	Very Asymmetric Eye With Normal Topography
VAE-NTT	Very Asymmetric Eye With Normal Topography and Tomography
VAE-NTB	Very Asymmetric Eye With Normal Topography and Biomechanics

## 7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Personen aussprechen, ohne deren Unterstützung, Verständnis und Mithilfe diese Promotionschrift niemals entstanden wäre.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. PD Dr. med. Stephan Linke für die Möglichkeit und das Vertrauen, meine Doktorarbeit aufnehmen und auch nach einigen Jahren fertigstellen zu dürfen. Ihre freundlich-zugewandte Art ebnete den Weg zu meiner Motivation und Disziplin.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer PD Dr. med. Johannes Steinberg für die allzeit verlässliche und motivierende Unterstützung bei der Datenrekrutierung, bei der Überwachung und Durchführung der Analysen und der späteren Verfassung dieser Promotionschrift. Ihre Kritik war immer zielführend und konstruktiv.

Sie standen meinen Fragen zu jeder Tageszeit bereit und halfen mir bei Problemen schnell, konkret und motivierend, wann immer ich Sie brauchte. Dafür möchte ich Ihnen ganz besonders danken, wohl wissend, dass diese bemerkenswerte Unterstützung nicht selbstverständlich ist.

Des Weiteren möchte ich mich bei Vasyl Druchkiv für die Hilfe und Überwachung der statistischen Datenanalyse bedanken. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei der Praxis zentrumshörner, der Firma Care Vision und den Mitarbeitern der Augenklinik Hamburg Eppendorf für die ermöglichte Nutzung der Räumlichkeiten und technischen Geräte, für die allgemeine Offenheit für Fragen und den freundlichen Umgang.

Ein weiterer Dank gebührt auch den Patienten, mit deren Einverständnis ich ihre Daten für diese Dissertation rekrutieren und verwenden durfte.

Von Herzen danke ich meinem Lebensgefährten für sein Verständnis, seinen motivierenden Beistand, seine Geduld, Kraft und Liebe, die mir es deutlich erleichterten, die Zeit und Geduld für dieses Vorhaben aufzubringen.

Ein ganz besonders herzlicher Dank und die Widmung dieser Arbeit gehen an meine Eltern, ohne deren liebevolle Unterstützung, ständige Motivation, zuverlässigen Rückhalt und bedingungslose Liebe ich nicht hätte Medizin studieren und diese Promotionschrift hätte verfassen können.

Danke, dass Ihr mich zu dem gemacht habt, was ich heute sein darf, und danke, dass Ihr meine Eltern seid.

## 7.6 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Kristina Lücke  
Geburtsdatum: 24.08.1988  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

Aug. 1995 – Jul. 1999 Teltow-Grundschule in Berlin-Schöneberg  
Aug. 1999 – Jun. 2008 Erich-Hoepner-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg  
mit Abitur

### Hochschulstudium

Okt. 2008 – Jul. 2015 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
März 2011: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
April 2014: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Mai 2015: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
23. Jul. 2015 Erhalt der Approbation

### Famulaturen:

Aug. 2011 – Sep. 2011: Innere Medizin/Gastroenterologie  
Gemeinschaftspraxis Dr. med. Schonack, Dr. med. Scheel und  
Dr. med. Schröder in Berlin-Wilmersdorf  
Jul. 2012 – Aug. 2012: Augenheilkunde  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Jul. 2013 – Sep. 2013: Augenheilkunde  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

### Praktisches Jahr:

Mai 2014 – Aug. 2014: Innere Medizin  
Israelitisches Krankenhaus Hamburg

Sep. 2014 – Dez. 2014: Chirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Thoraxchirurgie

Jan. 2015 – Apr. 2015: Augenheilkunde  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

### **Ärztliche Weiterbildung**

Okt. 2015 - Mär. 2019: Asklepios-Klinik Nord-Heidberg  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde unter  
Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang Wiegand und zuletzt  
PD Dr. med. Marc Schargus

Apr. 2019 - Jun. 2021: Praxis Dr. med. P. Kaupke, Dr. med. H. W. Görge & Partner  
30. Jun. 2021: Anerkennung als Fachärztin für Augenheilkunde

### **Weiterer Werdegang**

Jul. 2021 – Sep. 2021: Praxis Dr. med. P. Kaupke, Dr. med. H. W. Görge & Partner

Seit Okt. 2021: Promotionsstudium Universität Hamburg Humanmedizin

Seit Nov. 2021: Praxis Eppendorfer Augenärzte  
Dr. med. I. Neuhaus-Richard & Dr. med. K. Mc Crae

## **7.7 Publikationen**

Steinberg, J., Katz, T., Lücke, K., Frings, A., Druchkiv, V., Linke, S. J.:

“Screening for Keratokonus with New Dynamic in vivo Scheimpflug Analyses”

erschienen in Cornea, 2015. 0: p. 1–9.

## **7.8 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Unterschrift:.....