

**Prospektive Untersuchung der Auswirkungen orthokeratologie-induzierter  
Schichtdickenveränderungen der Cornea auf deren biomechanische  
Eigenschaften in den ersten sechs Tragemonaten  
Ergebnisse der BiCoO-Studie**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor of Philosophy (PhD)

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Autorin:

Sylvia Wulf

Hamburg, 2025

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät am: 08.07.2025**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Spitzer**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Barbara M. Braunger**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Arbeitshypothese und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>2</b>
2.1 Allgemeine Einführung . . . . .	2
2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund . . . . .	3
2.2.1 Anatomie der Cornea . . . . .	3
2.2.2 Grundlagen der Biomechanik der Cornea . . . . .	3
2.2.3 Einflussfaktoren auf die biomechanischen Eigenschaften der Cornea . . . . .	7
2.2.4 Bedeutung der cornealen Biomechanik für ophthalmologische Erkrankungen . . . . .	11
2.3 Messverfahren zur Ermittlung der cornealen biomechanischen Eigenschaften . . . . .	12
2.3.1 Streifenextensiometrie . . . . .	12
2.3.2 Ocular Response Analyzer® (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY) . . . . .	13
2.3.3 Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) . . . . .	13
2.3.4 Rasterkraftmikroskopie (RKM) und Brillouin-Mikroskopie . . . . .	18
2.3.5 Corneal Indentation Device . . . . .	19
2.4 Orthokeratologie . . . . .	19
2.4.1 Entwicklung der Orthokeratologie . . . . .	19
2.4.2 Moderne Orthokeratologie . . . . .	20
2.4.3 Myopiekontrolle und Orthokeratologie . . . . .	23
2.4.4 Strukturelle Veränderungen der Cornea unter Orthokeratologie . . . . .	24
2.4.5 Modell der bei Orthokeratologie wirkenden Kräfte . . . . .	25
2.4.6 Sicherheit der Orthokeratologie . . . . .	26
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>27</b>
3.1 Ziel der Arbeit . . . . .	27
3.2 Studiendesign . . . . .	27
3.3 Probandenkollektiv . . . . .	27
3.3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien . . . . .	28
3.3.2 Probandenrekrutierung . . . . .	28
3.4 Kontaktlinsen und Pflegemittel . . . . .	29
3.5 Untersuchungen und Messungen . . . . .	31
3.5.1 Refraktionsbestimmung . . . . .	31
3.5.2 Untersuchung des vorderen Augenabschnittes . . . . .	31
3.5.3 Topometrie . . . . .	31
3.5.4 Bestimmung der pachymetrischen Daten mit dem SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien) . . . . .	31
3.5.5 Bestimmung der biomechanischen Parameter mit dem Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar) . . . . .	32
3.6 Durchführung der Studie . . . . .	35
3.6.1 Untersuchungstermine . . . . .	35
3.6.2 Datenmanagement und Datenauswertung . . . . .	35
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>37</b>
4.1 Baselinedaten der Probanden zu Studienbeginn . . . . .	37
4.2 Refraktion, visuelle Leistung und Flächenkrümmung . . . . .	37
4.3 Corneale Pachymetrie . . . . .	39
4.4 Corvis ST® spezifische biomechanische Parameter . . . . .	46
4.5 Effekt von Geschlecht und Alter . . . . .	50

4.6	Abhängigkeiten zwischen der Änderung der Krümmungsradien und der Schichtdickenänderungen und dem dynamischen Verhalten der Cornea . . . . .	50
4.7	Abhängigkeiten zwischen Änderungen im Dickenverhältnis zentraler zu peripherer Ringzone und dem dynamischen Verhalten der Cornea . . . . .	52
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
5.1	Refraktionsänderung und Krümmungsänderung . . . . .	56
5.2	Veränderungen der cornealen Pachymetrie . . . . .	56
5.3	Veränderungen in den Messwerten der cornealen biomechanischen Parameter . .	59
5.4	Abhängigkeit der Veränderungen der cornealen biomechanischen Parameter von der Krümmungsänderung der Cornea . . . . .	60
5.5	Abhängigkeit der Veränderungen der cornealen biomechanischen Parameter von der Dickenänderung der cornealen Schichten . . . . .	61
5.6	Hypothesenbewertung . . . . .	62
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>65</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>67</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>71</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
	<b>Anhang</b>	<b>82</b>
<b>A</b>	<b>Tabellen und Grafiken</b>	<b>82</b>
A.1	Pachymetriedaten im zeitlichen Verlauf . . . . .	82
A.2	Corneale Dynamik im zeitlichen Verlauf . . . . .	91
<b>B</b>	<b>Probandeninformation</b>	<b>97</b>
<b>C</b>	<b>Einwilligungserklärung</b>	<b>99</b>
<b>D</b>	<b>Dokumentationsbögen</b>	<b>100</b>
<b>E</b>	<b>Konformitätserklärung Dreamlens</b>	<b>103</b>
	<b>Erklärung des Eigenanteils</b>	<b>103</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>105</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>106</b>

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Orthokeratologie ist ein minimalinvasives Verfahren zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten durch formstabile Kontaktlinsen spezifischer Geometrie, die während der Schlafphase getragen werden. Hierbei werden die cornealen Schichtdicken verändert [1]. Es ist nicht abschließend geklärt, wie groß die Auswirkungen der Veränderungen bei Orthokeratologie auf das dynamische Verhalten der Cornea sind. Es ist von Interesse, inwiefern diagnostische Untersuchungen beeinflusst werden und ob Indizes zur Keratokonuserkennung bei Augen nach Orthokeratologie verlässlich sind. Messungen mit dem Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bei Nutzern von Orthokeratologielinsen zeigten gegenüber Nicht-Trägern veränderte Werte für die biomechanischen Parameter.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Abhängigkeit der mit Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bestimmten biomechanischen Parameter von der Änderung der mit Avanti RX SD OCT (Optovue, USA) bestimmten cornealen Gesamtdicke, der Änderung der epithelialen und stromalen Dicke bei einer Gruppe von Orthokeratologielinsen-Nutzenden bezogen auf die ersten sechs Tragemonate. Ein vertieftes Verständnis der Auswirkungen struktureller Veränderungen der Hornhaut durch Orthokeratologie auf die corneale Dynamik kann erheblich zum allgemeinen Verständnis der Biomechanik der Hornhaut beitragen. Dies ist von großer Bedeutung für die Zuverlässigkeit diagnostischer Verfahren. Das Ziel der Arbeit war die Überprüfung folgender Hypothesen:

- H1: Im Verlauf der Orthokeratologie verändern sich die mit Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bestimmten Parameter der dynamischen Reaktion der Cornea, die als biomechanische Marker betrachtet werden.
- H2: Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie korrelieren mit der Formveränderung  $\Delta r_{\max}$  und  $\Delta r_{\min}$ .
- H3: Die Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie korrelieren mit der Dickenänderung des cornealen Epithels  $\Delta$  CET (central epithelial thickness) und  $\Delta$  PET (peripheral epithelial thickness) der Cornea gemessen mit Avanti RX SD OCT (Optovue, USA).

## 2 Einleitung

### 2.1 Allgemeine Einführung

Die Cornea ist das erste brechende Medium des Auges. Ihre regelmäßige Form und Transparenz gewährleisten dem Menschen einen klaren Blick in seine Umwelt. Mit ca. 40 dpt fällt ihr der größte Anteil optischer Wirkung zu. Minimale Formveränderungen der cornealen Krümmung führen zu einer Veränderung ihrer refraktiven Wirkung. Pathologische Veränderungen, wie zum Beispiel corneale Ektasien können die Cornea irregulär verformen und Abbildungsfehler verursachen, die mit einer Brille nicht ausreichend korrigierbar sind [2]. Gezielt eingesetzt kann die Veränderung der Flächenkrümmung der Cornea jedoch auch zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten beitragen. So wird in der Refraktivchirurgie durch gezielten Materialabtrag die Vorderflächenform der Cornea derart verändert, dass das Refraktionsdefizit des Auges korrigiert wird. Eine reversible Variante ist die gezielte Modulation der Corneavorderfläche durch den Einsatz von Orthokeratologiekontaktlinsen. In seltenen Fällen wird nach einer refraktivchirurgischen Maßnahme, zum Beispiel einer LASIK, die Entwicklung einer iatrogenen Ektasie aufgrund der mechanischen Destabilisierung der cornealen Struktur beobachtet. Das Risiko steigt, je geringer die Reststromadicke ist oder der Eingriff an einem Auge mit unerkanntem subklinischen präoperativen Keratokonus durchgeführt wird [3]. Die Voruntersuchung potenzieller Patienten für einen refraktivchirurgischen Eingriff wird aus diesem Grund sehr sorgfältig durchgeführt. Besonderes Augenmerk wird auf die Diagnose subklinischer Ektasien gelegt. Hierfür wird neben der Beurteilung der cornealen Flächenform mit Hilfe topographischer und tomographischer Messverfahren zunehmend die Ermittlung der biomechanischen Eigenschaften der Cornea in die Voruntersuchung integriert.

Bei der Orthokeratologie werden formstabile corneale Kontaktlinsen spezifischer Rückfläche während der Schlafphase getragen. Die zentrale Rückflächenform der Kontaktlinse ist derart berechnet, dass ihre Krümmung den Refraktionsfehler des Auges korrigiert. Die viskoelastischen Eigenschaften der anterioren Cornea führen zu einer Abformung der Rückflächenkrümmung der Kontaktlinse auf die corneale Vorderfläche. Die dadurch entstehende Korrektur bleibt über die Wachphase bestehen. Bei myopen Fehlsichtigen werden Kontaktlinsen mit einem Krümmungsradius getragen, der größer ist als der zentrale Vorderflächenradius der Cornea. Bei hyperopen Fehlsichtigkeiten ist die Rückflächenkrümmung der Kontaktlinse entsprechend kleiner als die corneale Krümmung [1]. Studien haben gezeigt, dass der Mechanismus der Orthokeratologie hauptsächlich auf eine Verschiebung epithelialen Gewebes und eine Veränderung der Zellmorphologie zurückzuführen ist [4]. Immer wieder wird die Frage nach der Sicherheit der Orthokeratologie gestellt. Bedenken, die Cornea könnte durch die Orthokeratologie geschwächt werden und dadurch die Entstehung eines Keratokonus begünstigen, wurden bisher nicht bestätigt. Die viskoelastische Eigenschaft der Cornea ist auch für diagnostische Verfahren wie zum Beispiel die Noncontact-Tonometrie von Bedeutung.

Bisher durchgeführte Untersuchungen zu den biomechanischen Eigenschaften der Cornea wie E-Modul und Steifigkeit ließen darauf schließen, dass die Stabilität der Cornea vorrangig durch die Bowman-Membran, das Stroma und die Descemet-Membran bestimmt wird. Messungen, die hierzu durchgeführt wurden, ergaben auch aufgrund unterschiedlicher Messmethoden sehr differierende Werte für den E-Modul der einzelnen Corneaschichten [5]. Wissenschaftlich belegt ist hingegen, dass sich die biomechanischen Eigenschaften gesunder Corneae und ektatischer Corneae signifikant unterscheiden. Aus diesem Grund werden biomechanische Parameter zur Diagnose subklinischer Keratokoni eingesetzt [6]. Auch im Zusammenhang mit der Glaukomdiagnostik ist das dynamische Verhalten des cornealen Gewebes zunehmend in den Fokus gerückt. Augen mit primärem Offenwinkelglaukom zeigten bei Messungen mit dem Corvis ST® verringerte Werte für die Deformationsamplitude. Daraus wurde geschlossen, dass die Elastizität

des Gewebes bei dieser Erkrankung gegenüber dem gesunden Auge verringert ist[7].

## 2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.2.1 Anatomie der Cornea

Die menschliche Cornea ist ein sechsschichtiges, nicht verhornendes Gewebe, das von außen nach innen aus dem Epithel, der Bowmann-Membran, dem Stroma, der Dua-Schicht, der Descemet-Membran und dem Endothel besteht (Abb. 1). Eine optisch glatte Oberfläche wird durch den aufliegenden Tränenfilm gewährleistet. Die Struktur der Cornea ist in ihren Schichten sehr unterschiedlich, die Dichte und Orientierung vorhandener Kollagenfasern differiert. Jede Schicht spielt eine Rolle für die Festigkeit der Cornea, wenn auch mit unterschiedlichem Beitrag. Die Cornea vereint visköse und elastische Eigenschaften und wird darum als viskoelastisch beschrieben. Blackburn et al. haben in ihrem Review 2019 die cornealen Gewebeschichten, deren mittlere Dicke und primäre stoffliche Zusammensetzung zusammengefasst. In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Informationen hieraus dargestellt [5].

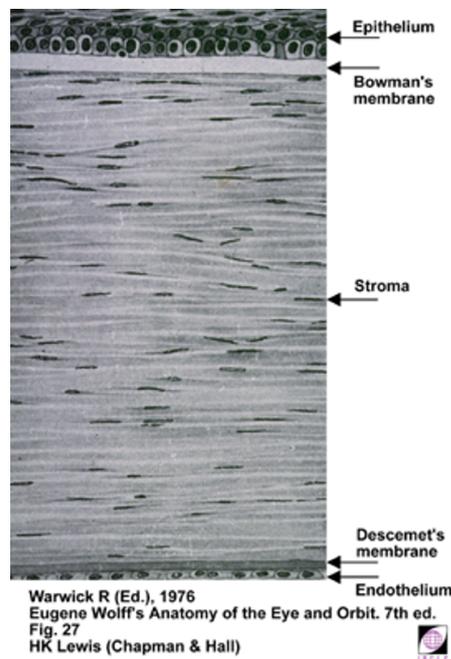


Abb. 1: Schichtenaufbau der Cornea, mit freundlicher Genehmigung: International Association of Contact Lens Educators (IACLE), IACLE Contact Lens Course, Modul A1

### 2.2.2 Grundlagen der Biomechanik der Cornea

Die Biomechanik der Cornea befasst sich mit den mechanischen Eigenschaften des cornealen Gewebes, die seine Transparenz und die Aufrechterhaltung der Form gewährleisten. Die biomechanischen Eigenschaften der Cornea sind durch die Zusammensetzung und Architektur der Schichten beeinflusst. Die kreuzgitterartige Anordnung der Kollagenfibrillen im Stroma spielen für die Stabilität der Cornea eine wesentliche Rolle. Es ist eine technische Herausforderung die Biomechanik der Cornea in vivo zu bestimmen. Obwohl die molekulare Zusammensetzung der Gewebeanteile und deren strukturelle Anordnung bekannt ist, war es bisher nicht möglich, die mechanischen Eigenschaften der Cornea vollständig reproduzierbar zu kalkulieren. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Messungen am Gesamtgewebe oder Gewebeteilen durchgeführt,

Struktur	Dicke	Organisation	stoffliche Zusammensetzung
Epithel	50 µm	5-7 Zellschichten	-
Epitheliale Basalmembran	0,33 µm	azellulär	Kollagen I, IV; Laminin, Fibronectin, Fibrin, Proteoglykane
Bowman-Membran	17 µm	zufällig orientierte Kollagenfibrillen	Kollagen I und III (entspr. Stroma) Kollagen IV, Fibronectin (mehr als im Stroma)
Stroma	470 µm	in Lamellen organisierte Kollagenfibrillen	Kollagen I (viel) und III (wenig) Kollagen IV (wenig), Fibronectin (hoher Anteil), Proteoglykane und Elastin
Dua-Schicht	15 µm	eng gepackte Lamellen mit größerem Raum zwischen den Fibrillen	Kollagen I (entspr. Stroma), Kollagen IV, VI (mehr als im Stroma), Fibronectin (höher als im Stroma), Proteoglykane
Descemet-Membran	5 µm	hexagonales Kollagengitter	Kollagen I, IV, VIII
Endothel	5 µm	einlagige Zellschicht	-

Tab. 1: Molekulare Komponenten der Corneaschichten, in Anlehnung an Blackburn (2019) [5]

um die physikalischen Eigenschaften der Cornea zu erfassen. Die hierbei verwendeten Messverfahren unterscheiden sich in ihren Rahmenbedingungen und so sind die ermittelten Werte für den E-Modul nicht gut vergleichbar [8].

Die Erkenntnisse zu den biomechanischen Eigenschaften von Geweben basieren größtenteils auf ex vivo Messungen. Abgeleitet aus den Materialwissenschaften wird auch beim cornealen Gewebe die Bestimmung des Elastizitätsmodul (E-Modul oder Young's Modulus) angestrebt, der ein Maß für die Verformbarkeit eines Materials darstellt. Der E-Modul stellt das Verhältnis von Spannung ( $\sigma$ ) zu Dehnung ( $\varepsilon$ ) dar:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon}$$

mit:

- $E$ : E-Modul
- $\sigma$ : Spannung
- $\varepsilon$ : Dehnung

Ein hoher E-Modul wird bei Materialien gemessen, die eher steif und schwer verformbar sind. Ein niedriger E-Modul spricht für ein leicht verformbares, elastisches Material. Die Einheit des E-Modul ist Pascal (Pa) wobei:

$$1Pa = \frac{1N}{m^2}$$

Die Abb. 2 stellt einen exemplarischen Verlauf eines Spannungs-Dehnungsdiagrammes einer Cornea dar [9]. Es ist zu sehen, dass die Cornea sich bei Belastung nicht linear verhält. Unter geringer Spannung werden die Kollagenfasern zunächst gestreckt und erfahren eine geringe Dehnung (0 bis 0.1). Danach geht das Gewebe in eine Phase über, die durch eine höhere Steifigkeit gekennzeichnet ist. Die Fasern werden nun stärker gedehnt (0.1 bis 0.3). Wird die Belastung weiter erhöht, nähert sich das Gewebe der Ruptur. Die Dehnung wird wieder geringer, bevor es zum Bruch/Riss kommt. Spannungs-Dehnungsdiagramme von cornealem Gewebe werden ex vivo zum Beispiel mittels Streifenextensiometrie ermittelt. Die Ermittlung der biomechanischen Ei-

genschaften in vivo stellt bisher eine Herausforderung dar. Die derzeit verwendeten Technologien werden im Kapitel 2.3 beleuchtet.

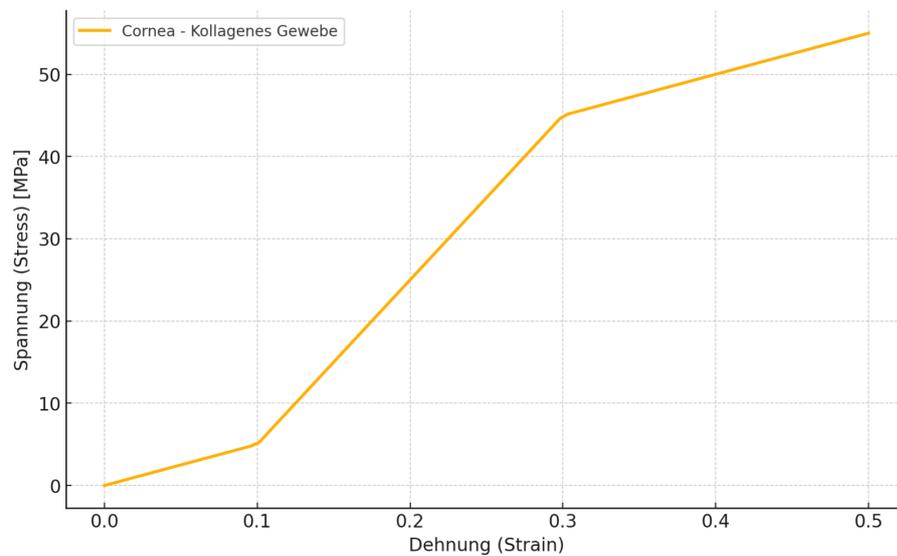


Abb. 2: Spannungs-Dehnungs Diagramm für kollagene Gewebe (exemplarisch), erstellt mit (ChatGPT, Consensus, 2024)

Die biomechanischen Eigenschaften der viskoelastischen Cornea sind in ihren Schichten verschieden, also nicht linear. Aus diesem Grund wird der E-Modul bei der Cornea bezogen auf ein bestimmtes Belastungsniveau bestimmt und als „Corneal Tangent Modulus“ oder Tangentenmodul bezeichnet. Dieser ist ein lokaler Modulus und beschreibt die Steifigkeit der Hornhaut bei spezifischem Belastungsniveau [10]. Die Formel für die Berechnung des Corneal Tangent Modulus lautet:

$$E_{\text{tan}} = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\epsilon}$$

mit:

- $E_{\text{tan}}$ : Tangentenmodul der Hornhaut (Tangent Modulus)
- $\Delta\sigma$ : Veränderung des mechanischen Stresses
- $\Delta\epsilon$ : Veränderung der mechanischen Dehnung

## Epithel

Die äußere Schicht der Cornea, das Epithel macht mit ca. 50  $\mu\text{m}$  ungefähr ein Zehntel der gesamten Hornhautdicke aus und wird vom Tränenfilm bedeckt. Es stellt eine Barriere gegenüber schädlichen Einflüssen von außen dar. Gleichzeitig findet über das Epithel die Aufnahme von Sauerstoff und Nährstoffen aus dem Tränenfilm statt und es reguliert durch seine Barrierefunktion den Quellungszustand der Cornea [11]. Das Epithel ist ein geschichtetes, nicht keratisierendes Plattenepithel. Es besteht aus drei Zelltypen und fünf bis sieben, in der Peripherie bis zu zehn Zellschichten. Die Basalzellen des Epithels sind über Hemidesmosomen fest mit der darunterliegenden Bowman-Membran verankert und werden kontinuierlich aus Limbus-Stammzellen erneuert. Die Basalzellen liegen in einer einfachen Schicht vor. Wird eine neue Basalzelle gebildet, migriert die aufliegende Zelle in Richtung Oberfläche und differenziert aus. Die tiefen Epithelzellen unterscheiden sich morphologisch von den oberflächlichen Zellen. Neu gebildete Zellen sind zunächst voluminös und hochprismatisch, während sie zur Oberfläche hin abflachen und in

Form von Flügelzellen auftreten. Diese liegen in ein bis drei Schichten auf. Die oberflächlichen Deckzellen bilden drei bis vier Schichten. Die äußere Zellschicht degeneriert und wird schließlich abgeschilfert. Dies führt zu einer Turnover Rate von sieben Tagen. Das corneale Epithel ist gleichmäßig organisiert, was eine Bedingung für gute optische Eigenschaften der Cornea ist. Die oberflächlichen Zellen haben eine dichte Schicht Mikroplicae, die mit einer Glycocalix überzogen ist und als Andockstelle für die Muzinschicht der Träne dient. Die Intaktheit der Epithelschicht ist von großer Bedeutung für die Gesunderhaltung des Auges. Die Epithelzellen sind mit ihren Nachbarzellen fest durch Desmosomen verbunden [12, 13].

Die Bedeutung des Epithels bezogen auf Stabilität der Cornea ist umstritten. Elsheik et al. untersuchten menschliche Corneae ex vivo mit und ohne Epithel per Inflationstest (Druckkammer-Aufbau). Die Proben mit intaktem Epithel zeigten eine geringfügig höhere Steifigkeit als die Proben ohne Epithel. Die Unterschiede waren mit 1 bis 3 Prozent sehr gering. Elsheik et al. schließen daraus, dass es zulässig ist, in Modellberechnungen zur Biomechanik des Auges das Epithel zu vernachlässigen [14]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Yoo et al., die Rinderhornhäute mittels Nanoindentation mit mechanischer Interferometrie untersuchten und bei dieser Untersuchung das Endothel die höchste Steifigkeit aufwies. Anders als bei Elsheikh wurden für das Epithel höhere Steifigkeitswerte ermittelt als für das Stroma. Sie schließen daraus, dass das Stroma aufgrund der größeren Dicke den größten Anteil an der cornealen Stabilität hat und nicht aufgrund der intrinsischen Steifigkeit [15].

### **Bowmann-Membran**

Die Bowmann-Membran ist eine 5 bis 6 µm dicke zellfreie Membran. Sie besteht aus sehr feinen Kollagenfasern und Grundsubstanz. Die Kollagenfasern der Rückseite vermischen sich mit den Kollagenfasern des vorderen Stroma. Es wird angenommen, dass die Bowmann Membran keinen großen Anteil an der Stabilität der Cornea hat, wenn auch ihre Verletzung das Risiko für die Entstehung cornealer Ektasien erhöht [8, 16].

### **Stroma**

Das Stroma besteht aus Kollagenfasern (hauptsächlich Kollagen Typ I, aber auch III und IV), die in geordneten Schichten von Fibrillen mit einem Durchmesser von 25 bis 30 nm vorliegen, Proteinen und Glycosaminoglycane (GAGs). Diese Fibrillen sind in 100 bis 150 parallel angeordneten Lamellen von 5-6 µm Dicke geschichtet, wobei sich die Ausrichtung der Fibrillen von Schicht zu Schicht um 90° ändert, was zu einer hohen Festigkeit und Transparenz beiträgt. Das Stroma enthält weder Blutgefäße noch viele Zellen, weshalb es eine besondere immunologische Rolle einnimmt. Die Keratozyten im Stroma sind über ihre Fortsätze miteinander verbunden. Mikrostrukturell wird aufgrund der variierenden Anordnung der stromalen Kollagenfibrillen von außen nach innen angenommen, dass auch der Widerstand gegenüber Zug- und Scherkräften tiefenabhängig variiert [5]. Dias und Ziebarth verwendeten Rasterkraftmikroskopie zur Untersuchung des cornealen Stroma und stellten dabei fest, dass das vordere Stroma signifikant steifer ist als das hintere Stroma [17]. Auch lateral sind Unterschiede in der Steifigkeit des Stroma feststellbar. Mikula et al. zeigten einen höheren E-Modul im zentralen Stroma als in der Peripherie [18].

### **Dua-Schicht und Descemet-Membran**

Zwischen der Descemet-Membran und dem hinteren Stroma liegt die etwa 10 µm dicke Dua-Schicht, die hauptsächlich aus Kollagen Typ I und IV sowie Elastin besteht und eine hohe Zugfestigkeit von 700 mmHg aufweist [19]. Sie ist nahezu zellfrei und luftundurchlässig. Zum jetzigen

Zeitpunkt gibt es keine Untersuchungen, welche die Biomechanik der Dua-Schicht isoliert betrachten. Es wird aber angenommen, dass die Dua-Schicht eine wichtige Rolle für die Stabilität der Cornea spielt [8].

Die Descemet-Membran grenzt das Stroma zum Endothel hin ab. Sie ist besonders widerstandsfähig und besteht aus elastischen Fasern, die Kollagen Typ VIII und Laminin enthalten [20]. Sie ist bei der Geburt ca. 3 µm dick und verdickt sich auf 8-10 µm im Erwachsenenalter. Untersuchungen zu den biomechanischen Eigenschaften der Descemet-Membran führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen [8].

## **Endothel**

Zum Auginnenen hin bildet das einschichtige Endothel den Abschluss und ist in direktem Kontakt mit dem Kammerwasser. Es wird angenommen, dass neben dem Epithel auch das Endothel aufgrund der fehlenden vernetzten Proteinstrukturen nur einen geringen Einfluss auf die mechanische Stabilität der Cornea hat, während das Stroma den Großteil der mechanischen Festigkeit übernimmt [5].

### **2.2.3 Einflussfaktoren auf die biomechanischen Eigenschaften der Cornea**

#### **Hydratation und viskoelastische Eigenschaften der Cornea**

Zu den biomechanischen Eigenschaften gehören die viskoelastischen Eigenschaften, die das Verhalten der Cornea unter mechanischer Belastung beschreiben. Diese Eigenschaften sind jedoch stark von der Hydratation des Gewebes abhängig, da Wasser eine wichtige Rolle bei der strukturellen Integrität und Elastizität der Cornea spielt. Das corneale Stroma, das etwa 90 Prozent der gesamten Dicke der Cornea ausmacht, hat den größten Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften. Das Stroma besteht überwiegend aus Kollagenfasern, die in einer Grundsubstanz aus Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (GAGs) eingebettet sind. Diese GAGs sind hydrophile Moleküle, die in hohem Maße Wasser aufnehmen können, was die Hydratation des Gewebes bestimmt [12]. Der Wassergehalt der Cornea beträgt normalerweise etwa 78 Prozent und eine Veränderung dieses Wertes kann zu erheblichen Änderungen der biomechanischen Eigenschaften führen. Eine Dehydratation oder eine Überhydratation können das mechanische Verhalten der Cornea beeinflussen, was in klinischen Situationen, wie z.B. refraktiven Eingriffen, von Bedeutung ist. Eine verminderte Hydratation der Cornea, beispielsweise durch Verdunstung oder pathologische Zustände wie das trockene Auge, führt zu einer signifikanten Erhöhung der Steifigkeit des Gewebes [21]. In Studien, welche die mechanischen Eigenschaften dehydrierter Corneas untersuchten, wurde gezeigt, dass eine Dehydratation zu einer Zunahme des Young-Moduls (ein Maß für die Steifigkeit) führt [22].

#### **Altersbedingte Veränderungen der cornealen Biomechanik**

Die Zusammensetzung und Struktur der Cornea ist alterungsbedingten Veränderungen ausgesetzt. Die Kollagenfibrillen nehmen zwischen einem Alter von 40 und 80 Jahren in ihrem Durchmesser zu und ihr Abstand zueinander verringert sich [23, 24]. Beides zusammen führt zu einem höheren Volumenanteil der Fibrillen. In experimentellen Untersuchungen wurde ein direkter Zusammenhang zwischen einem höheren Fibrillenvolumenanteil und einem höheren E-Modul gezeigt. So wurde ein Anstieg der nicht enzymatischen Quervernetzungen im Stroma beobachtet [23, 25]. Dies erklärt am ehesten, die in Studien festgestellte positive Korrelation zwischen Alter und erhöhter Steifigkeit (Verlust an Elastizität) der Cornea [26]. Elsheikh et al. untersuchten unter Verwendung eines Inflation Testes den E-Modul von Corneae unterschiedlicher Altersgruppen

und die Ergebnisse zeigten einen klaren Effekt der Versteifung der Cornea mit steigendem Alter [27]. Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Glykation und die Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) im cornealen und skleralen Gewebe. Diese AGEs spielen eine signifikante Rolle in altersbedingten Erkrankungen, da sie die Quervernetzung von Molekülen im Stroma verstärken und so zu einer Versteifung der Hornhaut beitragen [24, 28].

### **Hormone und corneale Biomechanik**

Der menschliche Körper zeigt in Abhängigkeit des vorhandenen Östrogen- und Testosteronspiegels typische Unterschiede. Dies betrifft neben der Muskulatur und der Knochenstruktur vor allem auch die Elastizität des Bindegewebes. Firooz et al. zeigten in einer Studie zu den biophysikalischen Unterschieden der Haut eine höhere (wenn auch statistisch nicht signifikante) Elastizität der Haut bei Frauen [29]. Brincat et al. zeigten, dass Östrogengabe (Hormon replacement therapy) die Elastizität der Haut erhöht. Die Annahme, dass auch Unterschiede in der Elastizität der Cornea zwischen einer männlichen und weiblichen Grundgesamtheit bestehen, liegt nah. AlArfaei et al. bestimmten bei 215 saudischen Probanden mittels Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY) die Corneale Hysterese (CH) und den Cornealen Resistance Factor (CRF). In ihrer Studiengruppe lag der Mittelwert für die CH und den CRF in der weiblichen Gruppe signifikant über dem der männlichen Vergleichsgruppe [30]. Schwangerschaftsbedingte Veränderungen der Schilddrüsenhormone haben eine veränderte corneale Hysterese zur Folge [31]. Weiterhin wurde eine erhöhte Steifigkeit der Cornea in der Menopause nachgewiesen [32].

### **Einfluss systemischer Erkrankungen auf die corneale Biomechanik**

Der Diabetes ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der auch die Gewebe des Auges einer erhöhten Glukosekonzentration ausgesetzt sind. Unterschiedliche Effekte wie die Verdickung der epithelialen Basalmembran, sowie morphologische Veränderungen des cornealen Epithels und Endothels wurden beschrieben [33]. Ebenso wurde eine Erhöhung der nicht enzymatischen Quervernetzungen beobachtet [34]. Kaji et al. zeigten eine erhöhte Rigidität der Cornea bei Diabetes [33]. In Summe wird dem Diabetes ein gewisser protektiver Effekt bezüglich der Ausprägung einer Ektasie zugeschrieben [33].

Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematoses können die Hornhautsteifigkeit verringern und das Risiko für ulcerative Keratitis und Entzündungen erhöhen [35].

Systemische Sklerose ist durch die veränderte Kollagenstruktur gekennzeichnet. Die Sklerose führt zu einer dünneren und weniger elastischen Hornhaut, wodurch das Risiko für Sehkomplikationen steigt [36].

Systemische Entzündungserkrankungen, wie zum Beispiel Erkrankungen des Bindegewebes und der Haut wie Sjögren-Syndrom, Ehlers-Danlos, Marfan-Syndrom und Vaskulitiden, erhöhen die Anfälligkeit der Hornhaut für Trockenheit und Entzündungen und verändern deren biomechanische Eigenschaften [37, 38].

### **Einfluss der Ethnie auf die corneale Biomechanik**

Es ist bekannt, dass die ethnische Herkunft ein Risikofaktor bei der Ausprägung verschiedener Pathologien des Auges darstellt. So ist im Vergleich zur kaukasischen Herkunft die afrikanische Ethnie mit einem erhöhten Risiko der Ausprägung eines Glaukomes verbunden. Die South African Eye Study (SAES) hat ermittelt, dass Menschen afrikanischer Herkunft dünnere Hornhäute (CCT) und gleichzeitig geringere IOD Werte zeigen als Vergleichsgruppen kaukasischer und

gemischter Herkunft [39]. Ähnliches wurde schon 2004 durch Aghain et al. beschrieben, die Unterschiede bei der mit Ultraschall ermittelten Corneadicke unterschiedlicher Ethnien (chinesisch, kaukasisch, philippinisch, hispanisch, japanisch und afro-amerikanisch) ermittelten. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen chinesischen, kaukasischen, philippinischen und hispanischen Augen gefunden werden [40]. Menschen japanischer Herkunft zeigten signifikant dünnere Hornhäute als die vorherig genannten Gruppen. Mit einer mittleren Dicke von  $521\mu\text{m}$  wurden bei der Gruppe der afro-amerikanischen Herkunft die dünnsten Hornhäute gesehen [40].

Die Unterschiede im dynamischen Verhalten der Cornea bei gesunden Augen wurde durch Vinciguerra und Kollegen bezogen auf eine chinesische und eine kaukasische Probandengruppe untersucht. Die statistische Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten der chinesischen und kaukasischen Probanden in den Werten von SPA1 ( $p = 0.008$ ), ARTh ( $p = 0.008$ ) und SSI ( $p < 0.001$ ). Im Gegensatz dazu zeigten DA, A1V, DAR und IR keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden ethnischen Gruppen ( $p > 0.05$ ) [41].

### **Corneale Biomechanik und refraktive Chirurgie**

Die Beeinflussung der biomechanischen Eigenschaften der Cornea durch refraktiv-chirurgische Eingriffe wurde durch unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungen nachgewiesen. Die Ausprägung der Veränderung ist von der Operationstechnik, der Tiefe der Ablation und der Dicke des Flaps abhängig. Hornhäute zeigten nach einer durchgeführten LASIK eine verringerte corneale Hysterese im Vergleich zu unbehandelten Cornea. Eine verringerte Hysterese deutet auf eine reduzierte Stabilität im Vergleich zur Cornea vor LASIK hin [42, 43]. In seltenen Fällen wird nach einer refraktivchirurgischen Maßnahme die Entwicklung einer iatrogenen Ektasie aufgrund der mechanischen Destabilisierung der cornealen Struktur beobachtet. Das Risiko steigt, je geringer die Reststromadicke nach dem Eingriff ist oder wenn der Eingriff an einem Auge mit unerkanntem subklinischen präoperativen Keratokonus durchgeführt wird [3, 44].

Moshirfar et al. veröffentlichten 2021 einen Review zu iatrogen aufgetretenen postrefraktiv-chirurgischen Ektasien. Laut ihrer Recherche liegt die Inzidenz für das Auftreten einer Ektasie ohne identifizierte präoperative Risiken bei 20 auf 100.000 für PRK, 90 auf 100.000 bei LASIK und 11 auf 100.000 für die SMILE Operationstechnik. Sie werfen die Frage auf, ob das Auftreten iatrogenen Ektasien eine Progression unerkannter präoperativ subklinisch existierender Ektasien darstellt [45]. Die Voruntersuchung potenzieller Patienten für einen refraktivchirurgischen Eingriff wird aus diesem Grund sehr sorgfältig durchgeführt. Besonderes Augenmerk wird auf die Diagnose subklinischer Ektasien gelegt. Neben der Beurteilung der cornealen Flächenform mit Hilfe topographischer und tomographischer Messverfahren wird zunehmend die Ermittlung der biomechanischen Eigenschaften der Cornea in die Voruntersuchung integriert. Zu diesem Zweck ist in den vergangenen Jahren vermehrt das Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) in Kombination mit der Pentacam<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) im Einsatz. Die Ermittlung von aussagekräftigen Parametern zur cornealen Dynamik basiert beim dem Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) auf der non-kontakt Applanationstonometrie kombiniert mit der Scheimpflugtechnologie (ST). Dies erlaubt eine zeitgleiche Ermittlung des Augeninnendruckes und eine Dokumentation des Schwingungsverhaltens der Cornea, welches Rückschlüsse auf die Stabilität des Gewebes in vivo erlaubt. Ergänzt um tonometrisch gewonnene Flächendaten, die durch die Pentacam ermittelt werden, wurden Indizes (z.B. CBI: Cornealer Biomechanischer Index und TBI: Tomographischer Biomechanischer Index) entwickelt, die zur Risikobewertung für das Vorliegen einer subklinischen Ektasie eingesetzt werden können.

## Kontaktlinsen und corneale Biomechanik

Die Untersuchung der cornealen biomechanischen Parameter mittels Ocular response Analyzer® (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY) bei Trägern weicher Kontaktlinsen ergab eine Erhöhung der cornealen Hysterese (CH) und des Corneal Resistance Faktor (CRF) der an eine erhöhte Steifigkeit der Cornea angelehnt werden kann [46].<sup>1</sup> Weiterhin wurde in Untersuchungen gezeigt, dass die Dicke des Epithels bei Langzeit Kontaktlinsenträgern verdünnt ist [47].

Von besonderem Interesse ist das Verständnis der biomechanischen Veränderungen der Cornea, die durch die Orthokeratologie entstehen. Bei der Orthokeratologie werden spezifische formstabile Kontaktlinsen mit dem Ziel der Modulation der cornealen Topographie angepasst. Diese vorderflächige Modulation führt zu einer Korrektur der Fehlsichtigkeit. Die viskoelastischen Eigenschaften und die Flexibilität des Epithels werden ausgenutzt, um durch die Komprimierung und Umlagerung der epithelialen Zellen eine zeitlich begrenzte Formveränderung zu generieren [48]. Diese Formveränderung wird während des Schlafes generiert und derart angesteuert, dass im Idealfall (ähnlich einer refraktiv chirurgischen Veränderung) die Korrektur der Fehlsichtigkeit erfolgt. Die Korrekturwirkung ist zeitlich begrenzt und muss durch wiederholtes Tragen der Kontaktlinsen (je nach Reaktionsfreudigkeit des Gewebes jede Nacht oder seltener) nachgearbeitet werden. In Deutschland werden seit 2003 Fehlsichtige mittels Orthokeratologie versorgt. In den letzten Jahren hat die Orthokeratologie aufgrund der beobachteten Erfolge im Rahmen der Myopiekontrolle verstärkt Aufmerksamkeit gewonnen. Es ist beobachtet worden, dass die Korrektur von Fehlsichtigkeiten nicht verlässlich planbar ist. Je nach Geschwindigkeit der cornealen Reaktion werden „fast responder“ von „slow responder“ Hornhäuten unterschieden. Die Ursache der unterschiedlichen Ansprache individueller Hornhäute auf die Anpassung der Orthokeratologielinsen ist nicht vollständig geklärt.

Chen et al. ermittelten in einer Pilotstudie an einer Gruppe von Trägern von Orthokeratologielinsen an 23 Augen neben den Krümmungswerten und der zentralen cornealen Pachymetrie (CCT und in Schichten) mit dem Ocular response Analyzer® (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY) auch Daten zur Cornealen Hysterese (CH) und den Cornealen Resistance Faktor (CRF) nach dem Tragen von Orthokeratologielinsen an Tag 1 und Tag 7. Die corneale Hysterese verringerte sich im Mittel von Baseline zu Tag 1 um 0,26 mmHg ( $\pm 0,51$ ) und nochmals von Baseline auf Tag 7 um 0,57 mmHg ( $\pm 0,80$ ). Die biomechanischen Parameter waren positiv mit der zentralen cornealen Gesamtdicke (CCT), der zentralen stromalen Dicke (CST) und der zentralen Dicke der Bowman Membran (CBT) korreliert. Zwischen der cornealen Krümmungsänderung, der zentralen Dickenänderung der Cornea und der Unterschichten lag keine Korrelation vor [49]. Gonzalez-Meijome und Kollegen zeigten in einer Pilotstudie mit 16 Probanden, dass keine signifikante Änderung im Corneal Tangent Modulus vorlag.<sup>2</sup> Jedoch reduzierte sich der CRF um 0.42 mmHg ( $\pm 0.68$  mmHg) nach 30 Minuten Tragezeit. Auch die corneale Hysterese (CH) war bei den Augen mit Orthokeratologie um 0.42 mmHg ( $\pm 0.63$  mmHg) niedriger als bei der Kontrollgruppe. Die verringerte corneale Hysterese korrelierte mit einer stärkeren Abflachung im flachen Meridian der Orthokeratologie Träger. Sie schlossen aus ihrer Arbeit, dass eine größere corneale Hysterese mit einem langsameren Orthokeratologieeffekt (slow responder) und gleichzeitig einer langsameren Regression verbunden ist [50].

Chen und Kollegen konnten eine Korrelation zwischen Corneal Resistance Faktor (CRF) und der Krümmungsänderung nachweisen. Im Gegensatz dazu ergab die Untersuchung der cornealen Hysterese unter Orthokeratologie durch Nieto-Bona keinen Zusammenhang zwischen strukturellen und biomechanischen Änderungen des cornealen Gewebes [51].

Nieto-Bona und Kollegen veröffentlichten 2022 eine retrospektive Analyse der Daten von 18

<sup>1</sup>Details zum ORA und den Parametern CH und CRF im Abschnitt 2.3.2

<sup>2</sup>vgl. Grundlagen der Biomechanik 2.2.2

Kurzzeit-Trägern (15 Nächte), 18 Langzeit-Trägern (über ein Jahr Tragezeit) und 18 Personen ohne Orthokeratologielinsen. Sie verglichen durch Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) generierte biomechanische Indizes, unter anderem den Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation, Bewegungsgeschwindigkeit des cornealen Apex zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation, die Amplitude der Deformation zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation, der corneale Steifigkeitsparameter bei der ersten Applanation (SPA1) und die Indizes CBI und TBI.<sup>3</sup> Sie berichteten über erhöhte Werte des CBI, des ARTh oder der Deformationsamplitude bei der Orthokeratologie Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus fanden sie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezogen auf die restlichen Indizes [52].

Xiang und Kollegen veröffentlichten 2022 eine prospektive 2-Jahres-Studie zur Rolle der Biomechanik als Prädiktor für die Orthokeratologie bei Kindern zwischen 7 und 15 Jahren in Shanghai. Hierbei untersuchten sie unter anderem die biomechanischen Parameter auf der Basis der Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Alle biomechanischen Parameter außer SPA1 und A2 Time veränderten sich innerhalb der ersten Woche signifikant ( $p < 0,05$ ), stabilisierten sich dann für die restliche Tragezeit. In ihrer Studie zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Deformationsamplitude und Progression der Augenbaulänge (AL). Sie schlugen eine Kombination aus dem Kindesalter, der Augenbaulänge (AL) und der Deformationsamplitude als Prädiktor für die AL-Progression bei schwachen Myopen vor [53].

## **2.2.4 Bedeutung der cornealen Biomechanik für ophthalmologische Erkrankungen**

### **Corneale Biomechanik und Glaukom**

Die Festigkeit der Augengewebe ist bei der Ausprägung unterschiedlicher Pathologien von Bedeutung. So wird die globale okuläre Rigidität als Einflussfaktor bei der Entstehung des Glaukoms diskutiert [54, 55]. Bei dem Vergleich von Patienten mit Glaukomverdacht, Normaldruckglaukom (NDG), Offenwinkelglaukom (POWG), Pseudoexfoliationsglaukom oder chronischem Engwinkelglaukom mit einer Gruppe gesunder Probanden wurden in diesen Gruppen signifikant dünnere Hornhäute gemessen. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit okulärer Hypertension dickere Hornhäute als die Vergleichsgruppe [40]. Jung und Kollegen untersuchten das dynamische Verhalten der Cornea von Augen mit POWG, NDG und einer Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den Basiswerten Krümmungsradius, Augenbaulänge und dem IOD. Sie stellten fest, dass der Krümmungsradius bei Augen mit POWG signifikant größer ist als in der Kontrollgruppe. Die axiale Baulänge des Auges war nur bei Augen mit NDG positiv korreliert mit der Deformationsamplitude. Die Geschwindigkeit bei Applanation 1 (A1V) und die Deformationsamplitude (DA) waren bei Augen mit POWG signifikant kleiner als bei Augen mit NDG und der Kontrollgruppe. Augen mit POWG wiesen weniger verformbare Corneae auf als Augen mit NDG und der Kontrollgruppe [56].

### **Corneale Biomechanik bei Dystrophien**

Corneale Dystrophien werden als erbliche Störungen in der Struktur des cornealen Gewebes definiert. Sie können jede Schicht der Hornhaut betreffen, treten meist beidäugig auf und sind in der Regel fortschreitend. Corneale Dystrophien treten in unterschiedlicher Schwere auf. Es gibt Varianten, die das Sehen in leichten Fällen kaum beeinträchtigen (Basalmembrandystrophie), andere verursachen eine starke Sehbeeinträchtigung und es bedarf zum Teil einer chirurgischen Intervention, wie zum Beispiel die späte Fuchssche Endotheldystrophie [57]. Die Vermutung liegt nah, dass Einlagerungen in die corneale Gewebestruktur zu Veränderungen der cornealen Dynamik

<sup>3</sup>Details zum Corvis ST<sup>®</sup> und den zugehörigen Parametern im Abschnitt 2.3.3

führen. Wu und Kollegen fanden heraus, dass Messungen mit dem Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bei vorliegender granulärer, gittriger oder makulärer cornealer Dystrophie signifikant höhere Werte für die Deformationsamplitude der ersten Applanation (A1DA) und den Corvis Biomechanischen Index (CBI) gemessen wurden als bei einer gesunden Vergleichsgruppe. Wohingegen der Steifigkeitsparameter bei der ersten Applanation (SP.A1) geringere Werte ergab. Sie schlossen daraus, dass sich die corneale Dynamik beim Vorliegen der genannten Dystrophien von der gesunder Augen unterscheidet [58].

### **Corneale Biomechanik bei ektatischen Veränderungen**

Die biomechanischen Eigenschaften der Cornea sind insbesondere in Bezug auf die Diagnose des Keratokonus und der post-refraktivchirurgischen Ektasie in den letzten Jahren in den Fokus gerückt [3]. Erkrankungen, die mit einer Veränderung des cornealen Gewebes einhergehen, zeigen messbare Veränderungen in der Biomechanik der Cornea [59]. Insbesondere sind hier die cornealen Ektasien (Keratokonus, Pellucide marginale Degeneration und Keratoglobus) zu nennen. Schon 1980 wiesen Andreassen et al. eine Schwächung der cornealen Biomechanik mittels strip extensiometry nach [60]. Die Ätiologie des Keratokonus ist bis heute nicht vollständig verstanden. Bekannt ist, dass der Keratokonus sowohl mit strukturellen als auch molekularen Veränderungen im cornealen Gewebe einher geht. Die Bildung von Laminin und Kollagen VII sind in der gesamten Cornea verändert und die enzymatische Aktivität ist erhöht [61, 62].

### **Das Trockene Auge als Faktor der cornealen Biomechanik**

Das Trockene Auge ist eine häufig auftretende Störung des vorderen Augenabschnittes. Da in vielen Fällen eine Veränderung der Tränenfilmosmolarität beobachtet wird und diese Auswirkung auf den Quellungszustand des cornealen Epithels hat, kann angenommen werden, dass ein Trockenes Auge auch Auswirkungen auf die messbaren Indizes der cornealen Biomechanik hat [63]. Eine Gruppe um Qin Long aus Peking konnte mit Hilfe des Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bei Patienten mit diagnostiziertem Trockenen Auge eine signifikant geringere Highest Concavity Time (HCT) feststellen als bei der gesunden Kontrollgruppe [64]. Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich der Cornealen Hysterese (CH) und des Cornealen Resistance Faktors (CRF), ermittelt mit dem Ocular Response Analyzer, keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diagnostiziertem Trockenen Auge [65].

## **2.3 Messverfahren zur Ermittlung der cornealen biomechanischen Eigenschaften**

Die Messung der cornealen biomechanischen Eigenschaften stellt Wissenschaftler vor eine Herausforderung. Es ist bekannt, dass sich die Eigenschaften des Gewebes in vivo deutlich von den Eigenschaften ex vivo unterscheiden. Ebenso ist die Stabilität des Gewebes im Verbund mit dem gesamten Bulbus signifikant verschieden zur ex vivo Situation. Veröffentlichungen zu ermittelten Werten zum Beitrag der einzelnen Corneaschichten zur Corneastabilität unterscheiden sich zum Teil deutlich [33].

### **2.3.1 Streifenextensiometrie**

Die Methode der Streifenextensiometrie verwendet präparierte Gewebestreifen, die ex vivo in einem Extensiometer eingespannt und kontrolliert gedehnt werden. Dabei werden die eingesetzten Kräfte direkt gemessen und ein Spannungs-Dehnungsdiagramm erstellt. Eine Herausforderung

dieser Messmethode liegt in der Krümmung der Probe sowie der Veränderung der Gewebestabilität, die durch die Entnahme aus dem natürlichen Verbund mit angrenzendem Gewebe entsteht. Die gewonnenen Daten sind daher nicht in den in vivo Zustand übertragbar [66].

### **2.3.2 Ocular Response Analyzer® (ORA, Reichert Technologies, Buffalo, NY)**

Eine Methode der Untersuchung des cornealen Verhaltens in vivo ist die Untersuchung des Schwingverhaltens beim Vorgang der Non-Kontakt Tonometrie. Der ORA ermittelt auf der Basis eines applizierten fest definierten Luftstoßes die „Corneale Hysterese“. Ein elektrooptischer Infrarotsensor erfasst den Zeitpunkt der ersten Applanation in einem zentralen Bereich von 3mm Durchmesser bei Einwärtsbewegung. Eine zweite Applanation bei Auswärtsbewegung wird ebenfalls mittels des Infrarotsensors detektiert. Als „Corneale Hysterese“(CH) wird die Differenz zwischen dem applizierten Druck bei der ersten Applanation zum Druck bei der zweiten Applanation bezeichnet. Eine große Differenz (hoher Hysteresewert) entspricht einem hohen Maß an dämpfenden Eigenschaften des Gewebes, eine geringe Differenz entspricht einer wenig gedämpften Verformung. Es wird angenommen, dass die Verformung der Cornea nicht nur von ihrer Dicke und dem applizierten Druck abhängig ist, sondern von der Stabilität innerhalb der einzelnen Schichten. Als "Normalwerte" wurden in Studien mit dem ORA Werte von 9,6 und 12,5 mmHg angegeben [67]. Die corneale Hysterese ist bei pathologischen Gewebeeränderungen, insbesondere bei Ektasien, verringert [68]. Auf der Basis der Druckdifferenz der Einwärts- und Auswärtsbewegung und der Berücksichtigung des Faktors „k“, der empirisch aus dem Verhältnis der Drücke und der zentralen Dicke der Cornea erhoben wird, wird der „Corneal Resistance Factor“ CRF berechnet. Dieser gilt als Maß für die Steifigkeit der Cornea [69].

### **2.3.3 Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)**

Eine Weiterentwicklung stellt das Corvis ST®(Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) dar. Hierbei wird ein definierter Luftstoß genutzt, um die dynamischen Reaktion der Cornea zu untersuchen. Diese lässt einen Rückschluss auf die Elastizität und Steifigkeit des cornealen Gewebes in vivo zu. Bei der Verwendung des Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) wird ein kontrollierter symmetrischer Luftstoß mit einem Maximum von 25 kPa an der Düse auf das geöffnete Auge appliziert. Der zeitliche Verlauf und die Intensität der cornealen Verformung wird mit Hilfe einer Highspeed Scheimpflugkamera mit über 4300 frames/sec in einem 8 mm langen horizontalen Meridianschnitt verfolgt. Die Messphase umfasst die Verformung der Cornea einwärts und auswärts über einen Zeitraum von 30ms in welchem 140 frames aufgenommen werden. Software Algorithmen zur Kantendetektion der Corneavorderfläche und -rückfläche werden auf jeden Frame angewendet [70]. Besondere Zeitpunkte stellen die erste Applanation (A1) bei Einwärtsbewegung des Apex, die maximale inverse Krümmung (HC) und die zweite Applanation bei Auswärtsbewegung (A2) dar. In der Abb. 3 sind die Scheimpflugbilder der Zeitpunkte A1, HC und A2 dargestellt.

Die Analyse der Scheimpflugbilder erlaubt eine Differenziation zwischen der Einwärtsbewegung der Cornea und des Bulbus (Deflektion) und der isolierten Einwärtsbewegung der Cornea (Deformation). Zusätzlich wird das Verhältnis der Deformationsamplitude (DA) zwischen Apex und 2 mm vom Apex entfernt (DA Ratio), sowie die Änderung der Bogenlänge (dArcL) in einer 7 mm Zone um den Apex bewertet. Der Steifigkeitsparameter SPA1 wird als Quotient aus angewandter Belastung und Verdrängung berechnet. Der CBI (Corneale Biomechanische Index) wird auf der Basis der A1 Geschwindigkeit (A1V), der Fläche unter der Kurve (integrierter Radius: IR), der DA Ratio zwischen zentraler Deformation und der Deformation 2 mm vom Zentrum entfernt (DAR2),

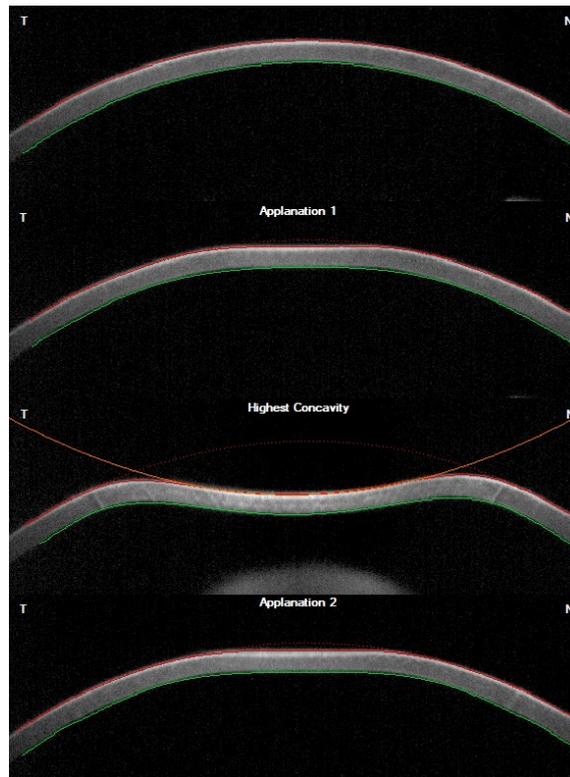


Abb. 3: Phasen der Einwärts- und Auswärtsbewegung bei der Messung mit dem Corvis ST<sup>®</sup>, Bildnutzung mit freundlicher Genehmigung durch Fa. Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland

dem Steifigkeitsparameter bei der ersten Applanation (SPA1) und der Ambrosio klassierten Dickenverteilung (ARTh) bestimmt [6]. Laut Ambrosio weist der CBI eine hohe Treffsicherheit bei der Detektion eines Keratokonus auf. Der Cut Off Wert liegt bei 0,55 und höher und wird durch die Software für den Anwender als „auffällig“ klassiert [59]. In der Abb. 4 ist modellhaft die Ableitung der wichtigsten Parameter für die Bestimmung der cornealen Steifigkeit aus der cornealen Dynamik abgebildet. In Kombination mit den pachymetrischen Daten, die mittels der tomographischen Messung durch die Oculus Pentacam gewonnen werden, wird der Tomographische Biomechanische Index (TBI) auf der Basis eines Ansatzes der künstlichen Intelligenz (Random Forest Algorithmus) generiert. Dieser verbessert laut Aussage des Herstellers die Sensitivität bezogen auf ein Ektasiescreening nach refraktiver Chirurgie zusätzlich. In der Tabelle 2 sind die durch den Corvis ST<sup>®</sup> bestimmten Parameter zusammengefasst.

In einer Validierungsstudie untersuchten Ambrosio et al. 850 Augen, die in drei Gruppen unterteilt wurden: gesunde Augen, Augen mit diagnostiziertem Keratokonus und ausgeprägter Asymmetrie sowie subklinische Keratokoni ohne topometrische Auffälligkeiten. Der TBI erreichte eine Sensitivität von 90,4 Prozent mit einer falsch positiv Rate von weniger als 5 Prozent zur Erkennung eines subklinischen Keratokonus ohne topometrische Auffälligkeit [59].

Die Einordnung der durch den Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ermittelten Messwerte bedarf einer Normwertbestimmung. Vinciguerra et. al ermittelten auf der Basis der Messung an 705 gesunden Personen (Herkunft: Italien, Brasilien und Korea) Normdaten für den Highest Concavity Radius (HCRadius), die Deformation Amplitude (DA), das Whole Eye Movement und die Deflection Amplitude Ratio (DeflAr). Sie gruppierten die Probanden nach dem biomechanisch korrigierten Augeninnendruck (bIOP) und Alter und fanden heraus, dass der HC Radius vom IOD und der zentralen Hornhautdicke beeinflusst wird. Die Deformationsamplitude (DA) verringerte sich mit steigendem IOD, die Gesamtbewegung des Auges war vom Alter beeinflusst und die Deflektionsamplitude Ratio wurde als verlässlicher Parameter zur Beurteilung der Biomechanik der Cornea eingestuft [71]. Es ist bekannt, dass sich die corneale Biomecha-

nik in verschiedenen ethnischen Gruppen unterscheiden kann. Vinciguerra ermittelte bei einer vergleichenden Studie einer chinesischen und kaukasischen Grundgesamtheit signifikante Unterschiede für den SP.A1, die ARTh und den SSI. Die in dieser Studie bestimmten Mittelwerte gesunder kaukasischer Augen sind in der Tabelle 3 dargestellt [41].

Tab. 2: Beschreibung der Biomechanischen Parameter der Corvis ST® Messung in Anlehnung an die Gerätebeschreibung [72] und

Phase	Eigenschaft	Richtung	Name	Abkürzung	Beschreibung
1. Applanation (A1)	Amplitude	vertikal	A1 Deformation Amp. [mm]	A1DA	Deformationsamplitude bei der A1 (nur Cornea)
	Amplitude	vertikal	Deflection Amp. [mm]	A1DfIA	Deflektionsamplitude der Verlagerung des Apex bei der A1 in Referenz zum Ausgangsort (Gesamtauge)
	Form	horizontal	A1 Deflection Length [mm]	A1DeflL	Länge der Abflachung der Cornea bei A1
	Fläche	horizontal	A1 Deflection Area [mm <sup>2</sup> ]	A1DeflAr	Fläche der Deflektion bei A1
	Zeit	vertikal	A1 Time [ms]	A1T	Zeit zur ersten Applanation
	Geschwindigkeit	vertikal	A1 Velocity [m/s]	A1V	Geschwindigkeit des cornealen Apex bei A1
	Form	horizontal	A1 dArc Length [mm]	A1dArcL	Änderung der Bogenlänge bei A1
Highest Concavity (HC)	Amplitude	vertikal	HC Deformation Amp. [mm]	HCDA	Deformationsamplitude zum Zeitpunkt der höchsten Konkavität
	Amplitude	vertikal	HC Deflection Amp. [mm]	HCDefIA	Deflektionsamplitude der höchsten Konkavität
	Form	horizontal	HC Radius [mm]	HCR	Krümmungsradius bei der höchsten Konkavität
	Form	horizontal	Peak Dist. [mm]	PD	Abstand zwischen den zwei nicht deformierten Spitzen
	Form	horizontal	HC Deflection Length [mm]	HCDeflL	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der höchsten Konkavität
	Fläche	horizontal	HC Deflection Area [mm <sup>2</sup> ]	HCDeflAr	Deflektionsfläche zum Zeitpunkt der höchsten Konkavität
	Zeit	vertikal	HC Time [ms]	HCT	Höchste Konkavität, Zeitpunkt der maximalen Verformung
	Form	horizontal	DA Ratio Max (2mm)	DAR2	Das Verhältnis zwischen der Abweichung des Apex und dem Durchschnitt zweier Punkte, die sich 2 mm beidseitig des Apex befinden
	Form	horizontal	DA Ratio Max (1mm)	DAR1	Das Verhältnis zwischen der Abweichung des Apex und dem Durchschnitt zweier Punkte, die sich 1 mm beidseitig des Apex befinden
	Form	horizontal	HC dArc Length [mm]	HCdArcL	Änderung der Bogenlänge an der größten Konkavität.
2. Applanation (A2)	Amplitude	vertikal	A2 Deformation Amp. [mm]	A2DA	Deformationsamplitude zum Zeitpunkt der zweiten Applanation.
	Amplitude	vertikal	A2 Deflection Amp. [mm]	A2DeflIA	Deflektionsamplitude zum Zeitpunkt der zweiten Applanation.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Phase	Eigenschaft	Richtung	Name	Abkürzung	Beschreibung
	Form	horizontal	A2 Deflection Length [mm]	A2DeflL	Deflektionslänge zum Zeitpunkt der zweiten Applanation.
	Fläche	horizontal	A2 Deflection Area [mm <sup>2</sup> ]	A2DeflAr	Deflektionsfläche zum Zeitpunkt der zweiten Applanation.
	Zeit	vertikal	A2 Time [ms]	A2T	Zeit der zweiten Applanation
	Geschwindigkeit	vertikal	A2 Velocity [m/s]	A2V	Geschwindigkeit des cornealen Apex der zweiten Applanation.
	Form	horizontal	A2 dArc Length [mm]	A2dArcL	Änderung der Bogenlänge zum Zeitpunkt der zweiten Applanation
Andere	Amplitude	vertikal	Deflection Amp. Max [mm]	DeflAM	Maximale Deflektionsamplitude
	Form	horizontal	Max InverseRadius [ $mm^{-1}$ ]	IRM	Der Maximalwert des invertierten Radius
	Form		Integrated Radius [ $mm^{-1}$ ]	IR	Fläche unter der Kurve des invertierten Radius
	Form		dArcLengthMax [mm]	dArcLM	Maximale Änderung der Bogenlänge
	Form		PachySlope [ $\mu m$ ]	PachySlope	Unterschied zwischen zentraler und peripherer Dicke der Cornea
	Form		ARTh	ARTh	Ambrosio relative Dicke im horizontalen Profil
	Druck		bIOP	bIOP	Biomechanisch korrigierter IOP
	Index		SP A1	SPA1	Steifigkeitsparameter zum Zeitpunkt der ersten Applanation.
	Index		CBI	CBI	Corvis Biomechanischer Index
	Index		SSI	SSI	Stress Strain Index: Maß für die Steifigkeit des Hornhautgewebes in vivo

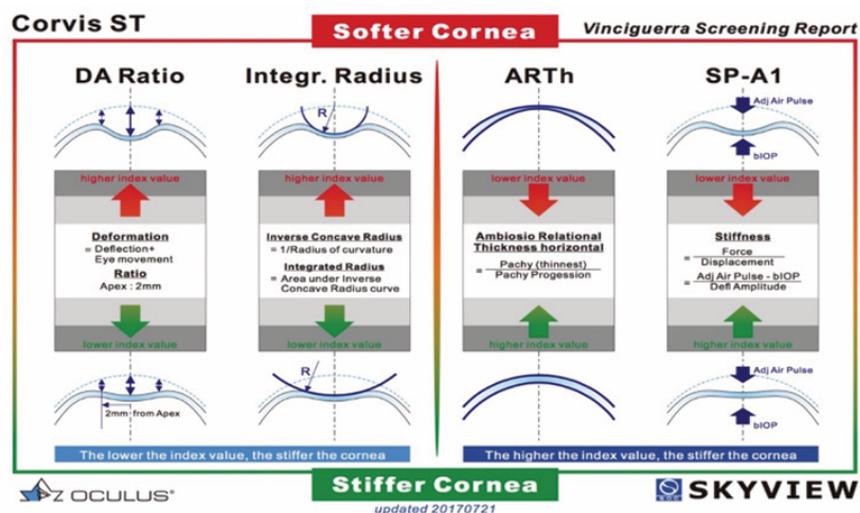


Abb. 4: Übersicht der Kernparameter zur Bestimmung der cornealen Steifigkeit (mit freundlicher Genehmigung durch Fa. Oculus, Wetzlar)

Corvis ST® Parameter	MW	Stabw.
DA	1.075	0.100
SPA1	108.456	18.943
DARatio	4.303	0.466
ARTh	563.269	120.329
1/R	8.279	1.174
A1v	0.147	0.019
SSI	0.942	0.187

Tab. 3: Referenzwerte für Corvis ST® Parameter bei kaukasischer Population (nach Vinciguerra) [41]

Eliasy et al. führten 2019 einen neuen Parameter zur Bewertung der cornealen Stabilität ein, den Stress Strain Index (SSI) und validierten diesen. Der SSI orientiert sich an der Spannungs-Dehnungs-Kurve der Biomechanik und wird mit einer Gleichung berechnet, die verschiedene Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) Parameter wie die zentrale Hornhautdicke, den Steifigkeitsparameter bei der höchsten Konkavität (SP-HC) und den biomechanisch korrigierten Augeninnendruck (bIOP) berücksichtigt. Dieser ist robust gegenüber der zentralen Corneadicke und dem Augeninnendruck. Der Normwert liegt laut Bedienungsanleitung bei 1 und entspricht der Spannungs-Dehnungs-Kurve einer gesunden Hornhaut. Geringere Werte des SSI weisen auf eine weichere Corneae hin. Das kann zum Beispiel bei Augen mit ektatischen Veränderungen, die mit einer Gewebeschwächung einher gehen, der Fall sein. Höhere Werte hingegen weisen auf eine steifere Cornea hin, wie zum Beispiel bei altersbedingten Veränderungen oder nach einer Kollagenvernetzung/CXL-Behandlung [72, 73].

### 2.3.4 Rasterkraftmikroskopie (RKM) und Brillouin-Mikroskopie

Die Rasterkraftmikroskopie wurde in den 1980 Jahren entwickelt und wird eingesetzt, um lokal hoch aufgelöst die Steifigkeit eines Materials zu bestimmen. Für eine tiefenaufgelöste Bestimmung des Elastizitätsmoduls der Cornea ist es erforderlich, gefrorene Sagittalschnitte der Cornea herzustellen und dann Druck auf die Schnittfläche auszuüben. Dieses Verfahren ist daher für eine in vivo Anwendung nicht geeignet [74].

Eine weitere Methode ist die Brillouin-Mikroskopie, die erstmals 2007 durch Giuliano Scarcelli und Seok Hyun Yun von der Harvard Medical School vorgestellt wurde [75]. Wenn Licht auf

ein Material trifft, können elastische Schallwellen im Material eine Frequenzverschiebung im gestreuten Licht verursachen. Das an den Schallwellen gestreute Licht wird als Brillouin-Streulicht bezeichnet und kann mithilfe der Brillouin-Spektroskopie gemessen werden. Diese Frequenzverschiebung ist direkt mit den mechanischen Eigenschaften des Materials, wie der Elastizität und Steifigkeit, verbunden. Der ermittelte Frequenzversatz stellt einen Zusammenhang zwischen dem Brechungsindex des Materials und der Schallgeschwindigkeit in der Probe dar. Es erlaubt einen Rückschluss auf die rheologischen Eigenschaften im Messvolumen. Bei der Brillouin-Mikroskopie wird ein kohärenter Laserstrahl verwendet, dessen Streuung im Material mit Hilfe eines Spektrometers analysiert wird. Diese Methode wird als erfolgversprechend für die in vivo Anwendung beschrieben und befindet sich derzeit im experimentellen Stadium [74].

### **2.3.5 Corneal Indentation Device**

Bei der Messung der biomechanischen Parameter durch eine „Corneal Indentation Device“ wird mittels einer kleinen Sonde oder eines kleinen Stempels eine kontrollierte Kraft in vivo auf die Corneaoberfläche ausgeübt und die resultierende Eindellung (Indentation) mithilfe von hochpräzisen Sensoren oder optischen Systemen gemessen. Hierbei gibt die Stärke der Eindellung Auskunft über die Steifigkeit oder Elastizität der Cornea. Je nachdem, wie stark die Hornhaut der Kraft widersteht, kann auf ihre biomechanischen Eigenschaften geschlossen werden [76].

## **2.4 Orthokeratologie**

Orthokeratologie beschreibt die Modulation der Corneavorderflächenform mittels spezifischer formstabiler Kontaktlinsen mit dem Ziel der zeitweisen und reversiblen Reduktion bestehender Fehlsichtigkeiten nach Abnahme der Kontaktlinsen [77]. Die Rückflächenform der formstabilen Kontaktlinse weicht von der cornealen Krümmung ab. Hierdurch entstehen Zwischenräume, die hydrostatische Kräfte zwischen Linse und Corneavorderfläche generieren. Diese Kräfte bewirken eine Umformung der Corneaoberfläche. Die Krümmungsänderung geht mit einer Brechkraftänderung der Cornea einher und kann so zur Korrektur einer Fehlsichtigkeit eingesetzt werden. Die Vorderflächenform der Cornea nähert sich der Rückflächenform der Orthokeratologielinse an, so dass im Verhältnis zur Cornea größere Krümmungen zu einer Verringerung der Brechkraft der Cornea führen, also einer Verringerung einer vorliegenden Myopie. Wird der zentrale Kontaktlinsenradius kleiner gewählt als der Krümmungsradius der Cornea, so wird die Brechkraft der zentralen Cornea erhöht. Das Konzept ähnelt der refraktivchirurgischen Korrektur von Fehlsichtigkeiten, bei der durch Materialabtrag in den vorderen Gewebsschichten eine Krümmungsänderung erzielt wird. Der Einsatz von Orthokeratologielinsen wird auch als Vision shaping treatment (VST, Bausch und Lomb) oder Corneal Refractive Therapy® (CRT, CooperVision) bezeichnet.

### **2.4.1 Entwicklung der Orthokeratologie**

Orthokeratologie fand 1962 erstmals auf der Konferenz der International Society of Contact Lens Specialists Erwähnung. Jessen beschrieb hier eine Korrektur der Fehlsichtigkeit durch die Flüssigkeitslinse, die sich unter einer konventionellen formstabilen PMMA Linse gebildet hat. Er nannte es die „ortho-focus“ Technik [78]. Die Ergebnisse dieser Korrektur waren inkonsistent und schlecht reproduzierbar [4]. Die Neigung der flach angepassten Kontaktlinsen vom Oberlid festgehalten zu werden, führte häufig zur Erzeugung eines Astigmatismus rectus. In den 1980er Jahren wurden zunächst durch Neilson und Grant und später durch Stoyan und Wlodyga formstabile Kontaktlinsen mit spezifischer Geometrie vorgestellt, die eine bessere Zentrierung der Kontaktlinsen auf dem Auge ermöglichten. Die Kontaktlinsen hatten erstmals eine flache zentrale Krümmung mit einer steiler gestalteten Peripherie der Linse. Erreicht wurde das durch eine gut verblendete

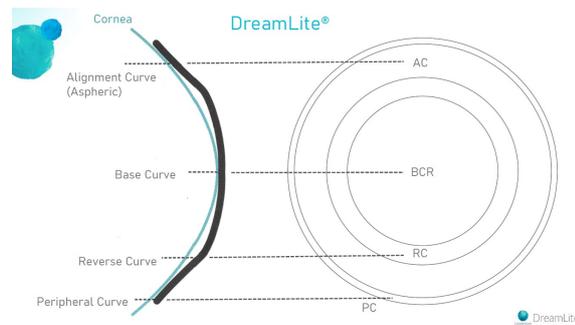


Abb. 5: Double reverse design Orthokeratologielinse (am Beispiel der DreamLite®, mit freundlicher Genehmigung Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&E)

zweikurvige Geometrie oder ein asphärisches Design [79, 80]. In den späten 90er Jahren wurde das 5 Zonen Design vorgestellt, welches bis heute im Einsatz ist.

## 2.4.2 Moderne Orthokeratologie

1995 wird durch Grant erstmals die Verwendung von Orthokeratologielinsen über Nacht als "Night therapy" beschrieben [81]. Er sah die Notwendigkeit einer Behandlungszeit von 8 Stunden zum Erreichen der notwendigen Korrektur und die Eignung des Nachtschlafes hierfür. Das Tragen der Kontaktlinsen in der Schlafphase war durch die Entwicklung hoch gasdurchlässiger Materialien in den späten 90er Jahren möglich geworden. Darüber hinaus erlaubten es moderne Fertigungsverfahren, die spezifische Double Reverse Geometrie in hoher Präzision herzustellen. Das typische Design einer Double Reverse Geometrie Orthokeratologielinse ist in Abb. 5 am Beispiel der DreamLite® (hergestellt von Procornea, einem CooperVision-Unternehmen) dargestellt. Die zur Korrektur benötigte Krümmungsinformation ist im zentralen Rückflächenradius (Behandlungszone oder „Treatment Zone“) enthalten. Daran schließen sich eine oder zwei zur Hornhautperipherie parallel verlaufende Stabilisationszonen (Alignment Zone) an. Ein gut unterspülter Bevel schließt das Design ab. Der zentrale Rückflächenradius wird mittels einer reversen Zone mit der Stabilisationszone verbunden, es wird eine reverse „Brücke“ konstruiert.

Seit den frühen 2000er Jahren wird die moderne Overnight Orthokeratologie praktiziert, die es zu einiger Popularität gebracht hat. Erfolgreich wurde die Orthokeratologie durch drei Faktoren: Die Entwicklung der Corneatopographiesysteme, welche eine präzise und reproduzierbare Flächenbestimmung der Cornea ermöglichen. Diese dient als Ausgangswert und erlaubt eine präzise Berechnung der Linsenrückfläche, um die gewünschte Korrektur zu erreichen. Ein zweiter Faktor war die Entwicklung hochgasdurchlässiger Materialien, die es möglich machen, Kontaktlinsen während der Schlafphase zu tragen ohne dabei ein corneales Ödem zu erzeugen, das über die natürliche Quellung beim geschlossenen Auge hinaus geht. Drittens ermöglicht die technologische Entwicklung von hoch präzisen Drehverfahren die Produktion reverser Rückflächengeometrien, die das Sitzverhalten der Linsen gerade in der Antragephase im Vergleich zu älteren Designs deutlich verbessert haben.

Als Vorteile der Anwendung der Orthokeratologielinsen während der Schlafphase werden folgende benannt [80]:

- Verbesserte Effizienz
- Keine oder nur geringe Eingewöhnungszeit notwendig
- Keine Störungen durch Wind, Staub, Trockenheit
- Verringertes Verlustrisiko
- Kein Korrektionsmittel während der Wachphase notwendig

Die moderne Overnight Orthokeratologie wird insbesondere für die Korrektur myoper Fehlsichtigkeiten angewendet. Die Linsen sind im Allgemeinen regulatorisch für die Korrektur eines refraktiven Fehlers bis zu ca. 6,0 dpt Myopie und Astigmatismen bis zu 1,75 dpt freigegeben. Bis in die späten 2000er Jahre wurden Orthokeratologielinsen mit rotationssymmetrischer Rückfläche gefertigt. Bei astigmatischen Corneae mit einer Radiendifferenz  $\geq 0,3$  mm können diese Linsen auf der Cornea dezentrieren. Studien aus den späten 2010er Jahren konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Torizität der Cornea und der Stärke der Dezentration der „Treatment Zone“ bestätigen [82, 83]. Die Richtung der Dezentration ist nicht vorherzusagen. Sie ist abhängig vom Höhenunterschied der Cornea in der Peripherie in Relation zum Apex, vom Lidschlussverhalten des Probanden und vom Zeitraum zwischen Aufsetzen der Orthokeratologielinse und dem Schließen der Augen zur Schlafphase. Die Dezentration der Kontaktlinse kann durch die Anpassung torischer Rückflächengeometrien verringert werden [84]. Der Korrekturwert wird bei myopen Patienten ca. 0,75 dpt höher angesetzt als die benötigte Refraktionsänderung, um einer Verringerung der Korrektionswirkung im Tagesverlauf vorzubeugen [1].

### **Anpassung moderner Orthokeratologielinsen**

Die Orthokeratologielinsen werden auf der Basis einer automatisierten Messung der Flächentopographie und abhängig von der erwünschten Refraktionsänderung durch Spezialisten angepasst. Der Krümmungsradius der Orthokeratologielinse wird auf der Basis der zentralen Krümmungsradien der Cornea ( $r_{max}$ ;  $r_{min}$ ) und der gewünschten Brechkraftänderung ermittelt. Da im deutschsprachigen Raum die Krümmungsradien der Cornea in mm ermittelt werden, muss zunächst eine Umrechnung in den Vorderflächenbrechwert erfolgen. Die Berechnung erfolgt mit der Flächenbrechwertformel mit der Annahme des Brechungsindex von 1,3375 für die Cornea:

$$D = \frac{1,3375 - 1}{r_{max}}$$

Im Anschluss wird die Zielrefraktionsänderung  $\Delta D$  aus der Fehlsichtigkeit und der individuellen Zugabe ermittelt und in eine Krümmungsänderung  $\Delta R$  umgerechnet. Die Summe aus cornealer Krümmung und  $\Delta R$  legt dann den Rückflächenradius der Behandlungszone (Treatment Zone) fest.

$$\Delta D = |AR| + 0,75dpt$$

$$TZR = \frac{\Delta D}{337,5} * 1000$$

Ein Beispiel: Der Patient hat eine Fehlsichtigkeit von -3,0 dpt, die korrigiert werden soll. Um den zu erwartenden Reboundeffekt aufzufangen wird eine Zielrefraktion des Auges von +0,75 dpt angestrebt. Die Topometrie des Auges ergab im flachen Meridian einen Krümmungsradius von 7,90 dpt.

$$\begin{aligned}\Delta D &= |-3,0| + 0,75dpt \\ &= 3,75dpt \\ \Delta R &= \frac{3,75dpt * 337,5}{1000} \\ &= 1,265mm \\ TZR &= 7,90 + 1,265 \\ &= 9,165 mm\end{aligned}$$

In diesem Fall würde eine Orthokeratologielinse mit dem Krümmungsradius 9,15 mm geordert werden, da die Herstellung mit einer Genauigkeit im Zehntelbereich erfolgt. Als Basis für die anschließenden Zonen dient die softwaregesteuerte Simulation des Sitzbildes der Kontaktlinse auf dem Auge. Es wird darauf geachtet, dass die Linse in der Peripherie möglichst im Gleichlauf zur Cornea liegt, um eine ideale Druckverteilung und Zentrierung zu erreichen. Mit der Ausprägung der reversen Zone kann auf die Intensität der sich aufbauenden Kräfte Einfluss genommen werden.

Die Herstellerempfehlung zur Anpassung einer Orthokeratologielinse beinhaltet folgende Schritte [85, 86]:

- Durchführung einer ausführlichen Anamnese
- Ermittlung der aktuellen Refraktionswerte
- Spaltlampenkontrolle in Weißlicht und mit Fluoreszein
- Ermittlung der Corneatopographie
- Simulation der Orthokeratologielinse mit geeigneter Software (zum Beispiel: EyeLite, MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm; seeFree, Hecht Contactlinsen GmbH, Freiburg)
- Probetragen der Orthokeratologielinsen, Überprüfen des statischen und dynamischen Sitzes
- Einweisung in die Handhabung und Pflege der Orthokeratologielinsen
- Absprache der Kontrolltermine

Die Orthokeratologielinsen werden während des Nachtschlafes genutzt. Da das Risiko für eine kontaktlinsenbedingte Infektion beim Tragen von Kontaktlinsen bei geschlossenen Augen erhöht ist, werden häufigere Nachkontrollen empfohlen. Ein möglicher Zeitplan ist in Tabelle 4 abgebildet.

<b>Kontrolltermine bei Orthokeratologie</b>
Nach der ersten Nacht (mit aufgesetzter Linse morgens und evtl. nachmittags)
nach drei Nächten (nachmittags)
nach fünf Nächten (nachmittags)
nach 14 Tagen (nachmittags)
nach einem Monat (nachmittags)
regelmäßige Kontrollen im Rhythmus von 3 Monaten (nachmittags)

Tab. 4: Empfehlung nach MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm

## Geeignete Patienten

Es gibt eine gute Evidenzbasis für die erfolgreiche Anwendung von Orthokeratologielinsen bei myopen Fehlsichtigen bis 4,5 dpt und einem Astigmatismus bis 3,0 dpt und einem Pupillendurchmesser von maximal 6mm bei schwacher Beleuchtung [87]. Die Empfehlungen unterscheiden sich je nach Hersteller und Region. Es wurde anekdotisch beschrieben, dass auch Kontaktlinsesträger hydrogeler Linsen, die an Trockenheitssymptomatik leiden, von der Verwendung der Orthokeratologie profitieren können. Für den Einsatz von Orthokeratologielinsen gelten die Kontraindikationen, die generell das Tragen von Kontaktlinsen verbieten. Dazu gehören das Vorliegen aktiver Infektionen des vorderen Auges oder der Augenlider und ein diagnostiziertes Trockenes Auge.

Mittels der abgewandelten Munnerlyn Formel [88], die aus der Kalkulation der Ablationstiefe bei refraktivchirurgischen Eingriffen abgeleitet wurde, kann der Betrag der notwendigen Dickenänderung des cornealen Epithels zum Erreichen einer spezifischen Refraktionsänderung errechnet werden. Hierbei ist der Durchmesser der Behandlungszone umgekehrt proportional zur gewünschten Änderung der cornealen Brechkraft:

$$TZD(mm) = \sqrt{\frac{2.7 * Epithelverdünnung(\mu m)}{Refraktionsänderung(Dpt)}}$$

Wird die Behandlungszone aufgrund einer hohen Korrektur zu klein, treten bei geringer Umgebungsbeleuchtung und weiter Pupille Abbildungsfehler höherer Ordnung auf. Insbesondere die sphärische Aberration nimmt zu [89, 90].

### 2.4.3 Myopiekontrolle und Orthokeratologie

Schon 1957 veröffentlichte Morrison eine retrospektive Analyse, in der er bei sieben 19-jährigen keine Progression des refraktiven Fehlers feststellte und machte dafür die Verwendung flach angepasster formstabiler Corneallinsen für mindestens 18 Stunden täglich verantwortlich [91]. 1976 bis 1978 wurde an der University of Houston der Einfluss unterschiedlicher Korrektionsvarianten auf eine vorhandenen Myopie untersucht. Hierbei wurden Brillenträger, Träger konventioneller Kontaktlinsen und Träger von Orthokeratologielinsen untersucht. Die so genannte „Kern's-Studie“ ergab, eine Verringerung der Myopie bei den Kontaktlinsesträgern im Vergleich zu den Brillenträgern, wobei die Träger der Orthokeratologielinsen eine größere Reduktion der Fehlsichtigkeit (statistisch signifikant) zeigten [92]. Seit den 1990er Jahren wurde die Orthokeratologie durch Optometristen auf globaler Ebene als die effizienteste Methode der Myopiekontrolle wahrgenommen [93, 94]. Anfang der 2020er Jahre ergaben Studien, dass eine Kombinationstherapie (Atropingabe und Orthokeratologie) und Multisegmentbrillengläser als effizienter einzustufen sind als reine Orthokeratologie [95, 96]

Cho et al. zeigten 2005 in einer vergleichenden Studie von 43 Kindern aus Hong Kong, die Orthokeratologie verwendeten, nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren, eine geringere Myopieprogression (0,39 dpt) in Verbindung mit einem geringeren Längenwachstum (0,14 mm) im Vergleich zu einer Gruppe von Kindern, die mit einer Brille versorgt waren (0,75 dpt; 0,27 mm) [97].

Ursächlich für den Effekt der Verringerung der Progression des Längenwachstums des myopen Auges ist die spezifische Formveränderung der Cornea bei myoper Orthokeratologie. Die zentrale Abflachung der Cornea und die Versteilung der Cornea in der reversen Zone erzeugen ein refraktives Additionsprofil, welches die Bildschale in Bereich der Netzhautperipherie vor die Netzhaut zieht [95].

#### 2.4.4 Strukturelle Veränderungen der Cornea unter Orthokeratologie

Alharbi und Swarbrick beschrieben 2003 erstmals die Dickenänderung der Cornea in Folge des Tragens von Orthokeratologielinsen mit reversem Design. Sie zeigten eine mittlere Verdünnung des zentralen Epithels um 16  $\mu\text{m}$  und eine Verdickung des Stromas in der mittleren Peripherie um ungefähr den gleichen Betrag. Als Messverfahren kam das Holden-Payor optische Pachymeter zum Einsatz [48]. Die Ergebnisse dieser Studie wurden durch Folgestudien dahingehend bestätigt, dass die Dickenänderung im Epithel reproduziert wurde. Die Verdickung des Stromas in der mittleren Peripherie hingegen ist umstritten [98, 99]. Bei der Anwendung von Orthokeratologie zur Myopiekorrektur konnte beobachtet werden, dass die größte refraktive Änderung durch die Krümmungsänderung am Apex erzeugt wird. Im Mittel änderte sich der corneale Scheitelbrechwert um  $0,34 \pm 0,57$  dpt weniger als die messbare Veränderung des Refraktionsdefizites [100]. Die größte Veränderung der cornealen Topographie wurde nach der ersten Nacht beobachtet. In den folgenden Tagen traten Schwankungen der cornealen Brechkraft nach Abnahme der Kontaktlinsen auf. Nach zwei bis vier Wochen stabilisierte sich die Korrektur [101, 102].

Die durch Orthokeratologie erreichten topografischen Veränderungen der cornealen Vorderfläche waren nicht dauerhaft. Insbesondere in den ersten Wochen der Nutzung der Orthokeratologie wurde ein Rückgang der Brechkraft der Cornea im Tagesverlauf beobachtet. Dieser betrug zwischen 0,25 und 0,75 dpt und wird auch als „Reboundeffekt“ bezeichnet [103, 104]. Zur Erklärung der Veränderungen des cornealen Gewebes auf zellulärer Ebene führten Choo et al. 2004 eine experimentelle Studie am Tiermodell durch. Hierfür wurden fünf Katzen mit CRT Linsen versorgt und histologische Untersuchungen nach 4 Stunden, nach 8 Stunden und nach 14 Tagen durchgeführt. Die Gewebeschnitte zeigten nach 8 Stunden eine milde Verdünnung des zentralen Epithels und eine Verdickung des peripheren Epithels bei gleicher Anzahl von Zellreihen. Dies wurde durch eine zentrale Zellkompression und eine Zellvergrößerung peripher erklärt [105]. Ebenso wurde in Studien eine reduzierte epitheliale Basalzeldichte nach Langzeitnutzung (bis fünf Jahre) von Orthokeratologielinsen beschrieben [106, 107]. Ursächlich hierfür könnte die Kompression der epithelialen Zellschichten während Orthokeratologie sein, welche zu einer schlechteren Darstellbarkeit in bildgebenden Verfahren führen könnte [108]. Die Untersuchung der Keratozytendichte zeigte nach einem Jahr Nutzung von Orthokeratologielinsen im mittleren und hinteren Stroma keine signifikante Veränderung. Im vorderen Bereich des Stroma wurde eine Reduktion der Keratozytendichte bei gleichzeitig stärkerer Aktivität der Keratozyten beschrieben [106].

Die topografische Veränderung der Cornea scheint nicht symmetrisch zu sein. So wurde berichtet, dass im Mittel im temporalen Bereich eine größere Abflachung als im nasalen Bereich neben der zentralen Behandlungszone beobachtet werden kann, die mit einer stärkeren Verteilung in der temporalen Peripherie als in der nasalen Peripherie verbunden ist [109]. Es wird angenommen, dass für diese Veränderungen der Corneaform hydraulische Kräfte verantwortlich sind, die sich zwischen Kontaktlinse und Corneaepithel aufbauen und tangential zur epithelialen Oberfläche wirken [110]. Als Begleiterscheinung der Orthokeratologie wird das Auftreten eines Pigmentbogens in der mittleren Peripherie der Cornea beschrieben [111]. Diese befinden sich in der Zone des Tränenreservoirs im Bereich der reversen Zone der Kontaktlinsengeometrie. Die Pigmentierung ähnelt von ihrer Erscheinung her einem Fleischer Ring bei Keratokonus oder der Hudson Stähli Linie [112]. Aufgrund dieser Ähnlichkeit wird davon ausgegangen, dass es sich wie beim Fleischer Ring um eine Eiseneinlagerung handelt. Typischerweise beginnt die Ausbildung als Ring nach ungefähr zwei Wochen Nutzung der Orthokeratologielinsen im inferioren Bereich der Cornea und erweitert sich bis hin zu einem geschlossenen Ring nach ca. einem Monat Tragezeit [113]. Nach Beendigung der Linsennutzung wird die Einlagerung in einem Zeitraum von ca. zwei Monaten wieder abgebaut [114]. Dieser Zeitraum variiert je nach Nutzungsdauer und Zielrefraktion. Je länger die Linsen genutzt werden und je höher die Zielrefraktion ist, desto häufiger

werden ringförmige Eiseneinlagerungen beobachtet [115].

Mittels konfokaler Mikroskopie konnte bei Orthokeratologielinsenträgern eine Verlagerung des subbasalen Nervenplexus in die mittlere Peripherie und eine Verringerung der Nervenfaserdichte im cornealen Zentrum nachgewiesen werden. Diese korrespondiert mit einer Verringerung der Sensitivität der zentralen Cornea. Die veränderte Lage der cornealen Nerven ist nach Beendigung der Orthokeratologie reversibel [116, 117, 118]. In einigen Untersuchungen wurden verstärkte fibrillare Linien beschrieben. Es wird angenommen, dass diese mit dem verschobenen subbasalen Nervenplexus korrespondieren und durch eine Reorganisation der epithelialen Nervenfasern aufgrund eines veränderten Wandermusters der cornealen Epithelzellen entstehen. Dieser Prozess könnte durch den biomechanischen Stress den die Orthokeratologielinse verursacht, ausgelöst sein [118].

#### **2.4.5 Modell der bei Orthokeratologie wirkenden Kräfte**

Aufgrund des spezifischen Designs der Linse entsteht zwischen Cornea und Kontaktlinse ein Tränenfilmprofil unterschiedlicher Dicke. Auf der Basis der Physik dünner Flüssigkeitsschichten wird das Modell favorisiert, dass im Bereich der Behandlungszone ein positiver Druck auf das epitheliale Gewebe entsteht. Im Bereich der reversen Zone, die durch die Alignment Zone mit dem Bevel verbunden ist, entsteht eine höhere Flüssigkeitssäule, die einen negativen Druck erzeugt. Mountford veröffentlichte 2004 einen Review zu den physikalischen Modellen, die die Wirkung der Orthokeratologie erklären können [110]. In diesem Review fasst er zusammen, dass bei der Interaktion zwischen formstabiler Kontaktlinse, Tränenfilm und Cornea die Schwerkraft, der Lidruck, die Oberflächenspannung und die Kräfte in Flüssigkeiten (Flüssigkeitssäule) zu berücksichtigen sind.

Die Schwerkraft beeinflusst das Sitzbild der Kontaktlinse bei offenem Auge stärker als bei geschlossenem Auge. Je nach Stärke, Design und verwendetem Material wird die Linse durch die Schwerkraft nach unten gezogen. Dies ist bei Orthokeratologielinsen, die als Nachtlinsen genutzt werden, zu vernachlässigen. Stärker ist der Einfluss der Lidspannung und der Kräfte, die sich im Flüssigkeitsfilm zwischen Kontaktlinse und Cornea aufbauen [119]. Der Druck des Lides auf den Bulbus verändert sich dynamisch bei jedem Lidschluss. Der Lidschluss wird in unterschiedlicher Art durchgeführt. Beim gesunden Erwachsenen können Unterschiede in der Frequenz, der Vollständigkeit und der Regularität beobachtet werden. So ist die spontane Lidschlussfrequenz in Lesehaltung (1,4 bis 14,4 Lidschläge/min) gegenüber dem Blick geradeaus (8.0 bis 21.0 Lidschläge/min) verringert. Ebenso ist bekannt, dass die Lidschlussfrequenz bei einem Gespräch höher (10.5 bis 32.5 Lidschläge/min) ist, als bei konzentrierter Arbeit oder Müdigkeit [120]. Das Lidschlussverhalten und die Lage der Lider haben Einfluss auf das Sitzverhalten und die Funktion von Kontaktlinsen. Insbesondere bei der Korrektur astigmatischer Fehlsichtigkeiten mit Hilfe stabilisierter, torischer Kontaktlinsen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Lidposition, Lidschluss und Verdrehung der Kontaktlinse auf dem Auge. Charm et al. haben die Annahme geäußert, dass die vorhandene Lidspannung für den Erfolg der Orthokeratologie von Bedeutung sein kann [121].

Es gilt als sicher, dass die Augenlider den Sitz von Kontaktlinsen beeinflussen. Nicht sicher ist jedoch die Höhe des ausgeübten Druckes und die flächenhafte Verteilung des Druckes unter dem Lid. Ebenso ist nicht bekannt, wie groß der Unterschied der am Auge wirkenden Kräfte zwischen wachem Zustand und im Zustand des Schlafes ist. Die Kräfte, die beim Lidschluss auf die Augenoberfläche wirken, werden in der Literatur unterschiedlich hoch angegeben. So spricht Berke von einer Spanne zwischen 2 mmHg bei einem leichten Lidschlag und 50 mmHg bei festem Zukneifen der Lider. Ein Messverfahren wird hier nicht benannt [122].

Coleman und Trokel machten 1969 eine indirekte Aussage über den Lidruck, indem sie bei einem Patienten mit Hilfe einer in den Bulbus eingeführten Nadel einen Anstieg des intraokularen

Druckes von 10 mmHg auf über 70 mmHg beim Zusammenkneifen der Augen nachwiesen [123].

#### **2.4.6 Sicherheit der Orthokeratologie**

Orthokeratologie ist ein sicheres reversibles Verfahren, um insbesondere myope Fehlsichtigkeiten temporär zu korrigieren. In den frühen 2000er Jahren ist diese minimalinvasive Anpasstechnik auch im deutschsprachigen Raum zu einiger Popularität gelangt [124]. Einen zusätzlichen Schub erhielt dieses Produktsegment, als die wissenschaftliche Welt zunächst zufällig auf die verlangsamte Progression der Myopie bei Orthokeratologie nutzenden Kindern aufmerksam wurde [125]. Mittlerweile ist die Wirksamkeit der optischen Intervention mit Orthokeratologielinsen in großen Studien bestätigt worden [1, 4]. Zwischen 2004 und 2017 konnte weltweit ein Anstieg der Orthokeratologieanpassungen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, beobachtet werden, was hauptsächlich auf die Verwendung der Orthokeratologie als Tool der Myopiekontrolle zurückzuführen ist [126].

Die Frage nach der langfristigen Sicherheit der Orthokeratologie war Inhalt unterschiedlicher Studien. Bullimore et al. untersuchten bei einer Population von 1317 Orthokeratologieträgern retrospektiv die Häufigkeit cornealer Infektionen und insbesondere mikrobieller Keratiden. Sie konnten feststellen, dass das Risiko einer mikrobiellen Keratitis bei der Verwendung von Orthokeratologielinsen dem generellen Risiko des Tragens von Kontaktlinsen bei geschlossenen Augen entspricht [127]. Ein weiterer Aspekt ist die negative Beeinflussung der biomechanischen Stabilität der Cornea. Die Cornea erfährt unter Orthokeratologie eine Modellierung der Vorderflächenform. Eine zentrale Verdünnung von bis zu 20  $\mu\text{m}$  und eine mittelperiphere Verdickung sorgt für die Beobachtung einer veränderten cornealen Hysterese und veränderten dynamischen Antwort bei Messungen mit dem Corvis ST<sup>®</sup> [52, 49, 128]. Das Risiko einer Destabilisierung von Corneae unter Orthokeratologie scheint trotz dessen gering zu sein. Die bisher veröffentlichte Literatur enthält keine Beschreibungen einer Keratokonusentwicklung bei der Verwendung moderner Orthokeratologie. Lediglich ein Artikel aus 1972 beschreibt die Annahme einer Keratokonusentstehung nach dem Tragen von Orthokeratologielinsen [129].

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Ziel der Arbeit

Mittels einer prospektiven, longitudinal angelegten Studie wurden die Veränderungen der Flächenkrümmungen und Schichtdicken der Cornea, sowie die mittels Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ermittelten Parameter zur Beschreibung biomechanischer Eigenschaften der Cornea bei Anwendung von Orthokeratologielinsen untersucht.

### 3.2 Studiendesign

Die Studie wurde prospektiv, longitudinal, monozentrisch, unverblindet und interventionell durchgeführt. Die Studie folgt den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bestätigte im Mai 2020, dass die Studie den ethischen und fachrechtlichen Anforderungen entspricht (Bescheid Nr.: PV7209). Die Messungen erfolgten im Labor der medizinischen Optik des Fachbereiches Angewandte Naturwissenschaften an der Technischen Hochschule Lübeck.

### 3.3 Probandenkollektiv

Die Fallzahlplanung ergab bei der Annahme einer mittleren Effektgröße von 0.5 für das Belegen statistischer Signifikanz für ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  und power = 80 eine Fallzahl von 30 Augen. Bei wiederholten Vergleichen zur Baseline muss der Kalkulation der Alphafehler von  $0.05/4$  (D7, M1, M3, M6) = 0.0125 zugrunde gelegt werden. Dies ergibt eine Stichprobengröße von 40 Augen. Eine mögliche Intraaugenkorrelation wird in der Auswertung berücksichtigt und als Zufallseffekte modelliert.

Das Probandenkollektiv wurde am Standort Lübeck (Technische Hochschule Lübeck) rekrutiert. 69 Personen wurden auf Eignung geprüft. Davon wurden 35 Personen in die Studie eingeschlossen. Das Probandenkollektiv setzte sich aus 15 männlichen und 20 weiblichen Personen im Alter zwischen 21 und 44 (MW: 26,49 +/- 5,34) Jahren zusammen. Die Altersverteilung ist der Tabelle 5 zu entnehmen. 26 Probanden hatten vor der Studie bereits Erfahrungen mit Kontaktlinsen gesammelt. Es handelte sich hierbei um weiche Kontaktlinsen im monatlichen oder täglichen Tauschrhythmus. Neun Personen hatten noch nie Kontaktlinsen getragen.

Alter bei Studieneintritt *		
Alter	Häufigkeit Augen	Prozent
21	10	14,3
22	4	5,7
23	8	11,4
24	12	17,1
25	10	14,3
26	2	2,9
28	4	5,7
29	6	8,6
32	4	5,7
33	2	2,9
34	2	2,9
36	2	2,9
37	2	2,9
44	2	2,9
Gesamt	70	100,0

\* Zeitpunkt = Baseline

Tab. 5: Altersverteilung der Probanden beim Baselinetermin

Die Probanden erhielten ein Informationsblatt und unterschrieben vor Eintritt in die Studie eine Einverständniserklärung (Anhang: B, C).

### 3.3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Als Probanden wurden augengesunde, fehlsichtige Myope bis maximal -6,0 dpt im stärksten Hauptschnitt (HSA: 0 mm) und Astigmatismen bis maximal -1,50 dpt in die Studie eingeschlossen. Um altersbedingte Abweichungen der cornealen Biomechanik zu minimieren wurden Personen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren berücksichtigt. Die Probanden wurden angewiesen, zwei Wochen vor der Baselinemessung keine hydrogelen Kontaktlinsen mehr zu tragen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Träger formstabiler Kontaktlinsen
- Chronische Erkrankungen des Auges, insbesondere corneale Ektasien (Keratokonius, Pellucide marginale Degeneration, Keratoglobus)
- Zustand nach chirurgischem Eingriff am Auge oder den Augenanhangsgebilden
- Systemische Erkrankungen mit bekanntem Einfluss auf die Gewebestabilität wie zum Beispiel Diabetes Typ I/II, Schilddrüsenfunktionsstörung
- Schwangerschaft
- Alter bei Eintritt < 45 Jahre und > 20 Jahre

### 3.3.2 Probandenrekrutierung

Die Probanden wurden in einem Webinar über den Inhalt der Studie und das Verfahren der Orthokeratologie aufgeklärt. Die Studie beinhaltet sieben aufeinander folgende Termine für die Probanden. Die Prüfung der Eignung der Probanden und die Erfassung der Basisdaten erfolgte in der Baselineuntersuchung. Diese orientierte sich an einem definierten Dokumentationsbogen (Anhang D). Folgende Schritte wurden durchgeführt:

- Anamnese und Überprüfung der Ausschlusskriterien
- Refraktionsbestimmung der Augen:  
objektive Vormessung, monokulare und binokulare subjektive Refraktionsbestimmung mittels Messbrille und MultiVisus (bon Optic Vertriebsges. mbH, Lübeck, Deutschland) Optotypenpräsentation auf 6m Distanz, binokularer Abgleich mittels Cohen Test
- Topographiebasierte Tränenfilmanalyse mit Keratograph® 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland): Messung Tränenmeniskushöhe, NIKBUT, Lipidschicht, Redness bulbar und limbal
- Tomographisches Verfahren Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) zur Ermittlung der cornealen Topographie
- Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mittels Digitaler Spaltlampe DigiPro 75 LED (bon Optic Vertriebsges.mbH) unter Weißlicht und nach Gabe von Di-Natriumfluoreszein
- SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien) zur Darstellung der cornealen Gewebeschichtstruktur (line scan) und der Dickenverteilung des Epithels (Pachy wide)
- Tonometrisches Verfahren mit Visualisierung des cornealen Schwingungsverhaltens mittels Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland, Softwareversion 1.6r2223) zur Ermittlung der cornealen biomechanischen Parameter als Maß für die corneale Stabilität

Es wurden 69 potenzielle Probanden voruntersucht. Hiervon konnten 35 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die häufigste Ursache für den Ausschluss aus der Studie war ein Vorliegen eines zu erwartenden Restastigmatismus größer 1dpt. 28 Probanden vollendeten die Studie. Dropout-Gründe waren: Nichterscheinen bei einer Person zum Termin M3 (drei Monate), unzureichender/instabiler Visus über den Tag bei drei Personen zum Termin M6 (sechs Monate), anhaltende Handlingprobleme bei einer Person zum Zeitpunkt M6, familiäre Situation bei einer Person zum Zeitpunkt M6 und nicht auswertbare Baselinedaten bei einer Person.

### 3.4 Kontaktlinsen und Pflegemittel

In der Pilotphase wurden die FOK Kontaktlinsen (Falco Linsen AG, Tägerwilen) eingesetzt. Nach der Pilotphase wurden diese aufgrund der zeitlich schnelleren Wirkungsweise durch die DreamLens ersetzt (DreamLens wird hergestellt von Procornea, einem CooperVision-Unternehmen, international bekannt als *DreamLite*<sup>®</sup>, vertrieben in Deutschland durch die MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm). Die Orthokeratologielinse DreamLens hat ein vierkurviges Rückflächendesign, welches auf der Basis der topometrischen Daten und der Zielrefraktion mit Hilfe der Anpasssoftware EyeLite berechnet wird. In dieser Studie wurden hierfür die tomographisch ermittelten Daten der Pentacam<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) und die aktuellen Refraktionsdaten genutzt. Diese Daten wurden mittels der EyeLite Software (MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm) an den Hersteller übertragen, die Orthokeratologielinsen berechnet und in Auftrag gegeben. Die zentrale Rückflächenkrümmung (Treatment-Zone Radius) der Linse wurde mittels folgender Formel ermittelt:

$$TZR = \frac{\Delta D}{337,5} * 1000$$

$$\Delta D = |AR| + 0,75dpt$$

In Abb. 6 ist der Grundaufbau einer rotationssymmetrischen DreamLens Orthokeratologielinse abgebildet. In der Zone *BCR* befindet sich die Basiskurve, auch Treatment-Zone genannt (TZ), die die Brechkraftänderung erzeugt. Die Krümmung der Treatment-Zone entscheidet über die Korrektur der Linse. Zone *AC* ist die Alignment-Zone, die für das stabile Sitzverhalten und die Zentrierung der Linse verantwortlich ist. Diese Zone wird ideal an die Corneaform angeglichen. Zone *RC* ist die reverse Zone und stellt die Brücke zwischen *BCR* und *AC* dar. Hier befindet sich das Tränenreservoir. Das Volumen der Zone *RC* hat Einfluss auf die Wirkung der Orthokeratologielinse. Das Design schließt mit Zone *PC* der Randzone ab. Die Randzone sollte eine gute Unterspülung der Linse gewährleisten, da dies das Risiko des Festsaugens der Linse minimiert. Die DreamLens (*DreamLite*<sup>®</sup>) ist als rotationssymmetrische Linse (Abb. 6) oder in der peripherischen Variante (Abb. 7), die bei relevanten peripheren Astigmatismen zum Einsatz kommt, lieferbar. Zusätzlich sind spezifische Rückflächendesigns für die Myopiekontrolle und für presbyope Kunden erhältlich. Die technischen Basisdaten sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Die Probanden wurden angewiesen, die Linse während der Schlafphase für mindestens sechs Stunden zu tragen. Laut Hersteller erreicht ein geeigneter Träger nach einer Eintragephase von vier Wochen einen ganztägigen guten Visus ohne eine zusätzliche Sehhilfe zu benötigen. Am Abgabetermin wurde der Sitz der Linsen mit der Spaltlampe unter Fluoroskopie überprüft (Abb. 10). Linsen mit einer akzeptablen Zentrierung wurden an die Probanden abgegeben. Jeder Proband wurde in das Handling und die Pflege angewiesen.

Für die Reinigung und Pflege der Linsen wurde das durch den Hersteller empfohlene peroxidbasierte System „Ever Clean Plus“ verwendet. Die Desinfektion der Kontaktlinsen basiert auf

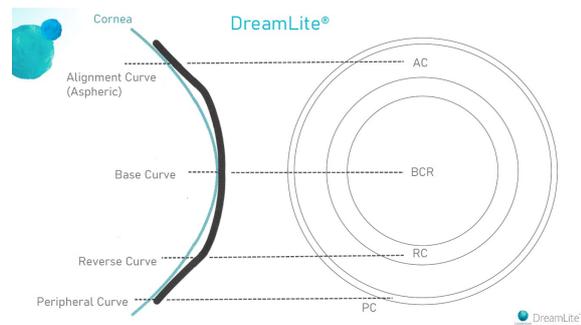


Abb. 6: DreamLens® als rotationssymmetrische Variante; mit freundl. Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&EE

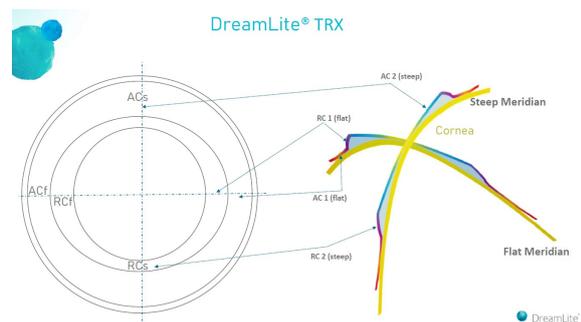


Abb. 7: DreamLens TRX® als peripherorische Variante; mit freundl. Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&EE

Parameter	Spezifikation
Material rechts:	Boston XO rosa (R)
Material links:	Boston XO eisblau (L)
Optische Zone/ Treatment zone [mm]:	6,00 Standard / 6,60 vergrößert
Herstellungstechnik:	Sub Micron Lathing (SML®)
TZR [mm]:	wird nach topographischen Daten errechnet
Sphäre [dpt]:	+0,75 / oder Wunschwert
Durchmesser [mm]:	wird nach topographischen Daten errechnet

Tab. 6: Technische Daten der DreamLens/DreamLite (MPG&E)

3 prozentigem Wasserstoffperoxid und Bestandteilen zur Lipid- und Proteinentfernung, ergänzt durch Povidon als Benetzungsmittel für eine glatte Kontaktlinsenoberfläche. Die Neutralisation erfolgt durch eine Dual-Layer-Tablette mit einem Farbindikator. Desinfektion und Neutralisation sind nach 2 Stunden abgeschlossen. Die Linsen können anschließend zur Lagerung bis zu 48 h in der Flüssigkeit verbleiben. Da die Flüssigkeit nach der Neutralisation unkonserviert ist, ist eine langfristige Lagerung nicht möglich. Die Reinigungslösung wurde als 3-Monatspackung mit zwei Rundflaschen je 350 ml, 90 Neutralisationstabletten und zwei Behältern abgegeben. Zusätzlich erhielten die Probanden die Avizor Kochsalzlösung zum Spülen der Kontaktlinsen. Um eine Störung des Epithels durch Konservierungsmittel auszuschließen, wurde die unkonservierte Avizor Kochsalzlösung in Ampullen als Aufsetzlösung ergänzt.

## **3.5 Untersuchungen und Messungen**

### **3.5.1 Refraktionsbestimmung**

Die Fehlsichtigkeit der Probanden wurde zum Baselinetermin mittels subjektiver Refraktionsbestimmung monokular und binokular auf der Basis der objektiven Refraktionsbestimmung mit dem Nidek AR-1s (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) oder gegebener Werte ermittelt. Die Folgemessungen wurden ausschließlich subjektiv durchgeführt. Die subjektive Refraktionsbestimmung wurde mit dem Sehprüfsystem MultiVisus (bon Optic Vertriebsges.mbH, Lübeck) und Messbrille Oculus (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) mit einer Messentfernung von 6 m durchgeführt. Die Messung erfolgte unter photopischen Bedingungen im voll ausgeleuchteten Raum. Neben den Refraktionswerten als sphärozyklindrische Kombination wurde der freie Visus sc und der Visus cc dokumentiert. Die Bestimmung der Sehleistung und der Refraktion erfolgte jeweils vor der Biomikroskopie, um Beeinträchtigungen der Sehleistung durch Blendeffekte auszuschließen.

### **3.5.2 Untersuchung des vorderen Augenabschnittes**

Jede Untersuchung begann mit der Analyse des Zustandes des Tränenfilmes. Diese wurde mit dem Oculus Keratograph K5 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt und in der Kundendatenbank dokumentiert. Zu Beginn wurde die Höhe des Tränenmeniskus bestimmt, gefolgt von der Messung der Tränenfilmaufrisszeit (NIK BUT, Abb. 8). Zusätzlich wurde der Grad der Injektion der bulbären Bindehaut und limbusnahen Region mit dem Imaging Tool des Keratographen K5 dokumentiert (Abb. 9). Im Anschluss erfolgte eine Untersuchung der vorderen Augenabschnitte mittels Digitaler Spaltlampe DigiPro 75 LED (bon Optic Vertriebsges.mbH) mit digitaler Bildgebung. Die Dokumentation physiologischer Normvarianten oder sonstiger Auffälligkeiten erfolgte mit der Phoenix Software (Version 3.1., bon Optic Vertriebsges.mbH). Befunde und die Fluoroskopie des Linsensitzes wurden als Foto oder Video dokumentiert (Abb. 10).

### **3.5.3 Topometrie**

Die Oberflächenform der Corneae wurde mittels tomographischem Verfahren Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ermittelt. Die Krümmungsdaten für  $r_{max}$  und  $r_{min}$  mit der zugehörigen Achslage wurden händisch in eine Excel (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO) Tabelle übertragen. Die Topometriedaten wurden für die Bestellung der Kontaktlinsen in die EyeLite Software des Kontaktlinsenherstellers importiert.

### **3.5.4 Bestimmung der pachymetrischen Daten mit dem SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien)**

Die Pachymetrie der gesamten Cornea, sowie die Darstellung der epithelialen Dicke wurde mittels SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien, Softwareversion V 2018,1,0,43) durchgeführt (Abb. 11). Dieses OCT-Gerät kann für Untersuchungen des hinteren Augenabschnittes und mittels einer Aufsetzoptik für Untersuchungen des vorderen Augenabschnittes verwendet werden.

Die Epithelial Thickness Mapping (ETM) Software ermöglicht eine Dickenermittlung des cornealen Epithels neben der Pachymetrie der Cornea gesamt. Hierfür werden im ETM-Scan Ablauf 8 Meridianscans mit einer Scanlänge von 9 mm gesetzt (Abb. 12). Jeder Scan besteht aus 1536 A-Scans. Die Auflösung im Gewebe liegt bei 5  $\mu$ m, die maximale Scantiefe des SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien, Softwareversion V 2018,1,0,43) beträgt 2,3 mm. Es können 70 000 A-Scans pro Sekunde erstellt werden. Die Scanlänge liegt bei der verwendeten

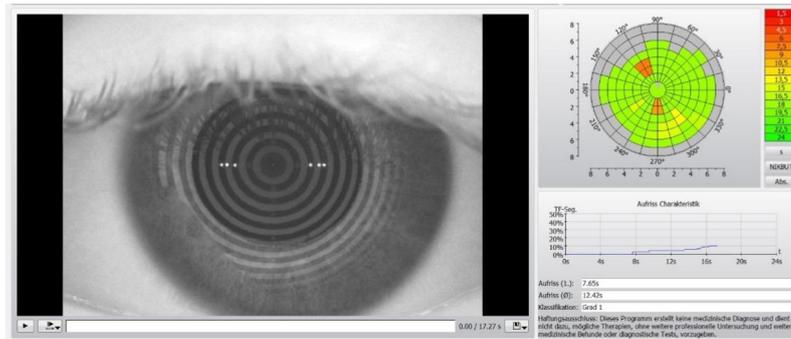


Abb. 8: Automatisierte Klassierung der nicht invasiven Keratographen Aufrisszeit der Träne (NIK BUT) durch die Software des Keratographen K5 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

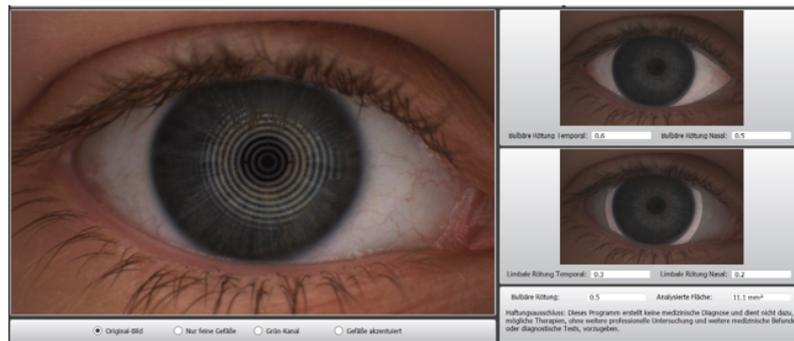


Abb. 9: Automatisierte Klassierung der bulbären und limbalen Rötung durch den Redness Scan des Keratographen K5 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

Kamera zwischen 2 mm und 8 mm. Das aufgenommene Bild der Cornea besitzt eine Größe von 12 mm x 8 mm. Mit der verwendeten monochromen CCD-Kamera können 811 x 508 Pixel abgebildet werden. Für die Beleuchtung des vorderen Augenabschnittes wird eine nahinfrarote LED mit einer Wellenlänge von 735 nm verwendet. Zwischen der Linse und der Oberfläche der Cornea liegt ein Arbeitsabstand von 13 mm. Die Messergebnisse können in Form pachymetrischer Maps (Abb. 13) dargestellt werden. In der Software gibt es die Option, Differenzen der Maps zwischen mehreren Terminen berechnen zu lassen. Die Ausgabe für die Analyse der Daten erfolgt als csv.-Datei. Bei jedem Messtermin wurden drei Messungen angestrebt. Messungen mit der Qualitätsangabe „OK“, wurden in die Auswertung aufgenommen. Die Erstellung der Pachymetrie-maps für das Stroma und das Epithel erfolgt auf der Basis der Kantenerkennung. Die Bowmann Membran kann im OCT Bild optisch gut vom Stroma abgegrenzt werden und wird als Basis für die Berechnung der epithelialen Dicke und der stromalen Dicke aus der Gesamtdicke genutzt [72]. Die automatisierte Differenzierung der Schichten in den Einzelscans wurde visuell überprüft und wenn nötig korrigiert.

### 3.5.5 Bestimmung der biomechanischen Parameter mit dem Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar)

Die biomechanischen Parameter wurden mit dem Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland, Softwareversion 1.6r2223) ermittelt (Abb. 14). Die Übersichtsdarstellung der wichtigsten Messparameter ist in Abb. 15 dargestellt. Der Zeitpunkt der ersten Applanation der Cornea bei der Einwärtsbewegung (A1T) und der zweiten Applanation bei der Auswärtsbewegung (A2T) wird detektiert. Zusätzlich wird der Zeitpunkt (HCT) der maximalen inversen Krümmung (HC), das Verhältnis der Deformationsamplitude zwischen Apex und den Punkten 2 mm und 1 mm vom Apex entfernt (DAR2, DAR1) sowie die Änderung der Bogenlänge in einer 7 mm Zone

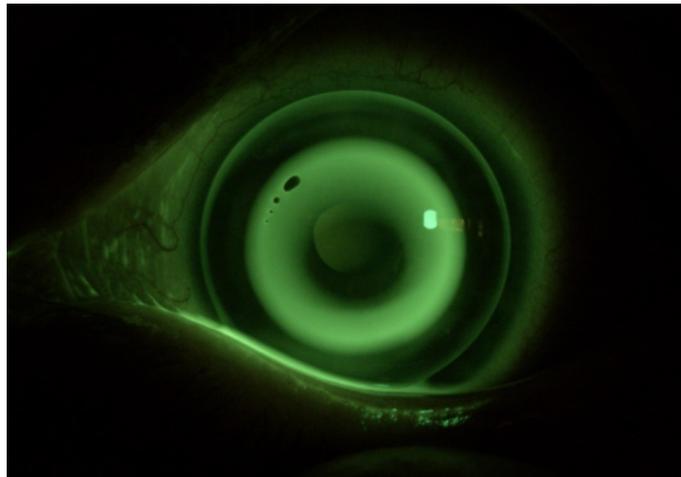


Abb. 10: Fluoroskopie bei einer Orthokeratologielinse mit sichtbaren Luftblasen in der reversen Zone. Die Treatment-Zone scheint unterhalb der Pupille zu liegen.



Abb. 11: SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien), mit freundlicher Genehmigung von bon Optic Vertriebsges. mbH, Lübeck

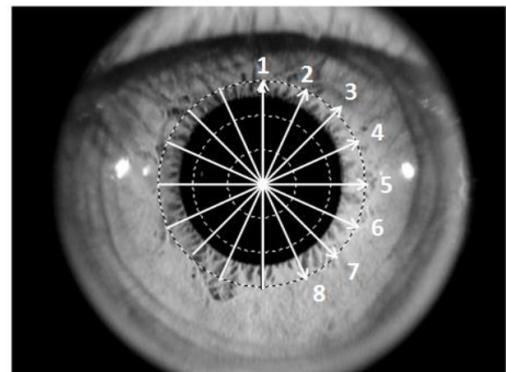


Abb. 12: Meridiane der SD OCT Messung des Scanpattern ETM, Quelle: Gerätebeschreibung SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien, Softwareversion V 2018,1,0,43)

um den Apex ermittelt. Als Krümmungswerte werden der maximale invertierte Radius (IRM) und die Fläche unter der Kurve des invertierten Radius (Integrated Radius: IR) bestimmt. Als Quotient aus angewandter Belastung und Verdrängung wird der Steifigkeitsparameter SPA1 nach Roberts berechnet. Auf der Basis der DAR1, der DAR2, der A1V, der ARTh, der Standardabweichung der HCDA und dem SPA1 wird der Corvis Biomechanische Index (CBI) bestimmt, welcher durch Vinciguerra et al. mit dem Ziel der Früherkennung eines Keratokonus entwickelt wurde. Der Cut Off Wert liegt bei 0,55 und höher und wird durch die Software für den Anwender als auffällig klassiert. Der Stress Strain Index (SSI) ist ein Maß für die Steifigkeit des cornealen Gewebes in vivo. Die durch den Corvis ST<sup>®</sup> generierten Parameter und ihre Bedeutung sind in der Tabelle 2, Anhang A zusammengefasst. Bei jedem Messtermin wurden drei Messungen angestrebt. Messungen mit der Qualitätsangabe „OK“ wurden in die Auswertung aufgenommen.

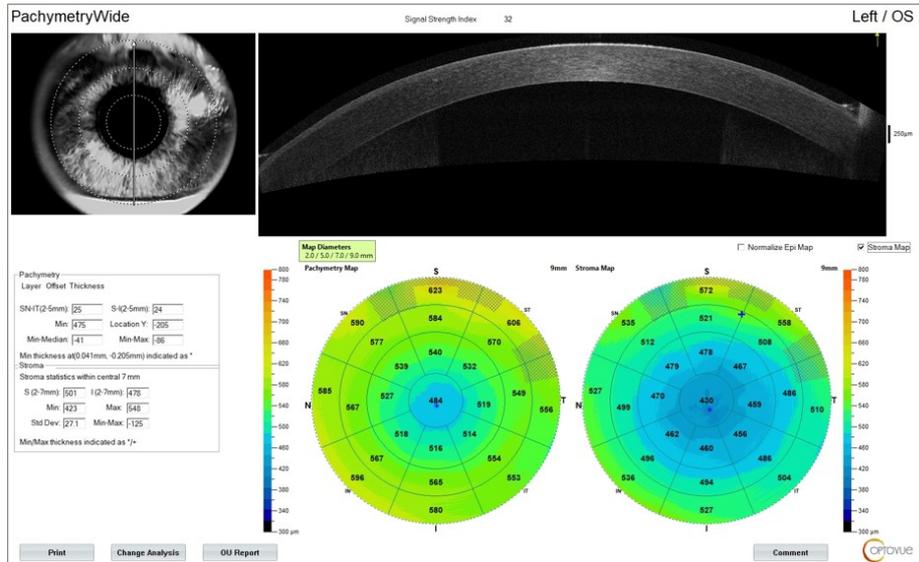


Abb. 13: Übersichtsdarstellung der Messung mit SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien) mit Darstellung des Messbereiches im Draufblick, oben rechts: Linienscan der Cornea im Vertikalschnitt, unten rechts Pachymetrie Map gesamt und Pachymetrie Map stromal



Abb. 14: Oculus Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

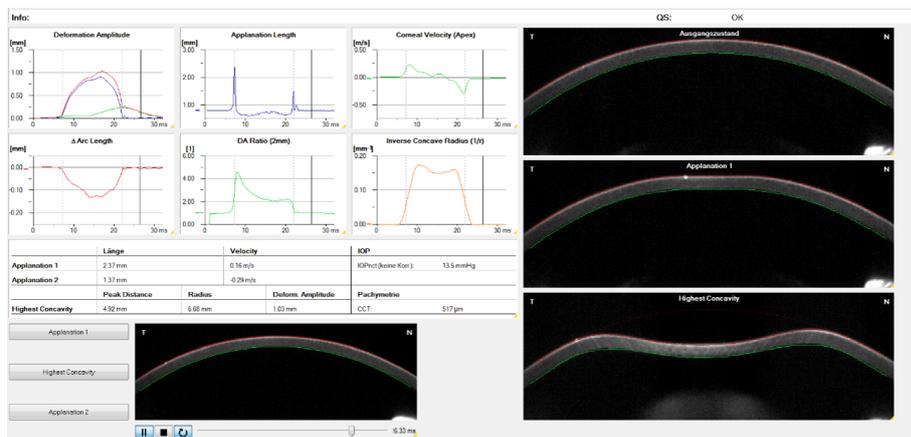


Abb. 15: Darstellung der Luftstoßtonometrie mit dem Corvis ST<sup>®</sup> in der Scheimpflugaufnahme

## 3.6 Durchführung der Studie

Alle Untersuchungen wurden von einer Person geplant und durchgeführt. Die Termine wurden in einem LabBook dokumentiert. Die Dokumentation der Daten erfolgte in einer handschriftliche geführten Kartei oder in der gerätespezifischen Datenbank. Für die spätere Auswertung erhielten die Probanden ein Pseudonym.

### 3.6.1 Untersuchungstermine

Nach erfolgreicher Probandenrekrutierung wurde die Baselineuntersuchung (BL) durchgeführt. Die Probanden erhielten den Zeitplan für die Folgemessungen. Es wurden fünf Folgemessungen geplant: Tag 1 (D1), Tag 7 (D7), 1 Monat (M1), 3 Monate (M3), 6 Monate (M6). Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Folgemessungen, soweit möglich, zum gleichen tageszeitlichen Zeitpunkt oder innerhalb von 6 Stunden nach Abnahme der Orthokeratologielinsen stattfanden. Der Ablauf der Folgemessungen war immer gleich und folgte diesem Schema:

- Nachkontrollgespräch und Aufnahme subjektiver Symptome
- Visusbestimmung ohne zusätzliche Korrektur (Vsc) und Ermittlung der Restrefraktion, monokular mittels Messbrille und MultiVisus Optotypenpräsentation auf 6m Distanz (bon Optic Vertriebsges. mbH, Lübeck), binokularer Abgleich mittels Cowen Test
- Topographiebasierte Tränenfilmanalyse (Keratograph K5 Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland): Messung Tränenmeniskushöhe, NIKBUT, Lipidschicht, Redness bulbar, limbal
- Tomographisches Verfahren Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) zur Ermittlung der cornealen Topographie und der zentralen Krümmungsdaten  $r_{max}$  und  $r_{min}$  in mm und  $K_{max}$  und  $K_{min}$  in dpt
- Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mittels Digitaler Spaltlampe DigiPro 75 LED (bon Optic Vertriebsges. mbH) unter Weißlicht und nach Gabe von Di-Natriumfluoreszein
- SD OCT Avanti RX (Optovue, USA; bon Optic Vertriebsges. mbH, Softwareversion V 2018,1,0,43) zur Darstellung der cornealen Gewebeschichtstruktur (line scan) und der Dickenverteilung des Epithels (Pachy wide), drei Messungen
- Tonometrisches Verfahren mit Visualisierung des cornealen Schwingungsverhaltens mittels Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland, Softwareversion 1.6r2223) zur Ermittlung der cornealen biomechanischen Parameter als Maß für die corneale Stabilität, soweit möglich drei Messungen

### 3.6.2 Datenmanagement und Datenauswertung

Die Daten der Baselinemessung und der Termine D7, M1, M3 und M6 wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Daten der D1 Visit wurden ausgeschlossen, da die Kontrolle nach der ersten Nacht direkt nach dem Absetzen der Orthokeratologielinsen erfolgte und damit zeitlich von den restlichen Visits abwich. Für die Analyse der Daten wurden die Datenbank des Corvis ST® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland, Softwareversion 1.6r2223) und die Datenbank des SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, USA; bon Optic Vertriebsges. mbH, Softwareversion V 2018,1,0,43) in Form von csv. Datentabellen ausgelesen. Das Auslesen der Datensätze erfolgte mit Unterstützung durch den technischen Support der Firma bon Optic Vertriebsges. mbH,

Lübeck und Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar. Diese Datensätze wurden um die in Excel Format vorliegenden Basisdaten (sex, date of birth, sph/cyl @Baseline, rmin/r max @Baseline, D7, M1, M3, M6) ergänzt und in SPSS (IBM Version: 28.0.0.0(190)) unter Erstellung einer Syntax zusammengeführt. Der Prozess des Datenmanagements wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der Universität Hamburg begleitet. Zur Vorbereitung der Datenauswertung wurden nicht auszuwertende Variablen und Messungen mit unzureichender Qualität ausgeschlossen. Aus den Mehrfachmessungen der einzelnen Probanden wurden Mittelwerte pro Auge gebildet. Auf der Basis der in 25 Zonen ermittelten Pachymetriedaten wurden Mittelwerte für drei periphere Ringsegmente gerechnet. Diese umschließen das Zentrum der Messung, welches einen Durchmesser von 2 mm hat. Von innen nach außen sind das: die 2 bis 5 mm Zone, die 5 bis 7 mm Zone und die 7 bis 9 mm Zone.

Die Datenbank wurde mit R (Version 4.3.1) analysiert. Die Analyse wurde durch den Statistiker Vasył Druchkiv (UKE) unterstützt. Zunächst wurde jede Variable mittels deskriptiver Statistik bewertet und anschließend auf eine signifikante Änderung mittels der gemischten Regression getestet. In jedem Regressionsmodell wurde Zeit als Fixeffekt und ID und Augenseite als Zufallseffekt modelliert. Somit handelt es sich um ein hierarchisches Modell: die wiederholten Messungen sind innerhalb der Augen und die Augen sind innerhalb der Patienten integriert. Nach jedem Modell wurde die Signifikanz des Zeitparameters mit ANOVA berechnet. Die paarweisen Vergleiche zwischen allen Zeitpunkten wurden mit post hoc Sidak-Methode getestet. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  bei einem 95%-Konfidenzintervall gewählt. Im Anschluss wurden signifikante Änderungen der biomechanischen Parameter auf Korrelation zur Veränderung der Pachymetrie der Corneaschichten (Cornea gesamt, Epithels und Stroma) in den einzelnen Messzonen geprüft. Als Methode wurde die Pearson-Korrelation gewählt. Anhand von Streudiagrammen werden mögliche Zusammenhänge visualisiert. LOESS-Kurve (Locally Estimated Scatterplot Smoothing), die weniger anfällig für Ausreißer ist, wird mit der OLS-Kurve (Ordinary Least Squares Regression), die anfälliger für Ausreißer ist und einen klaren linearen Zusammenhang zeigt, in die Grafiken eingetragen. Der Vergleich der Kurven lässt einen Rückschluss auf einen nicht linearen Zusammenhang zu [130].

## 4 Ergebnisse

Die Datenauswertung erfolgte in vier Schritten. Zunächst wurden die demographischen Daten der Probandengruppe betrachtet. Im Anschluss erfolgte die deskriptive Analyse der Pachymetrie der Cornea gesamt (CT), der Pachymetrie des Stroma, des cornealen Epithels (Epi) in den Ringsegmenten und bezogen auf die einzelnen Messzonen. Danach wurden die biomechanischen Parameter im Verlauf der Studie analysiert, um zuletzt zu prüfen, ob Korrelationen zwischen der Änderung der cornealen Pachymetrie und der Änderung der biomechanischen Parameter bestehen.

### 4.1 Baselinedaten der Probanden zu Studienbeginn

Es wurden 35 Probanden in die Studie eingeschlossen, 20 weibliche Probanden und 15 männliche Probanden. Es nahmen keine Probanden unklaren Geschlechtes an der Studie teil. Das mittlere Alter der Probanden lag bei Eintritt in die Studie bei 26,5 Jahren. Die jüngste Person war 21 Jahre alt, die älteste Person war 44 Jahre alt (Abb. 16). Es lagen bei Einschluss in die Studie keine Befunde am vorderen Augenabschnitt vor, die gegen das Tragen einer Kontaktlinse sprechen. Die Baselinedaten der Fehlsichtigkeiten, der Sehleistung ohne und mit Brillenkorrektion, sowie die zentrale corneale Dicke (CT2mm) sind der Tabelle 7 zu entnehmen. 33 Probanden trugen die Linsen bis M3. 28 Probanden beendeten die Studie (M6).

Parameter	Mittelwert	SE	Untergrenze	Obergrenze
Alter @ Baseline [Jahre]	26.5	± 5.33	21	44
Sphäre [dpt]	-2.74	± 1.59	-6.0	-0.25
sphärisches Äquivalent [dpt]	-2,51	± 0,11	-2,72	-2,30
Zylinder [dpt]	-0.46	± 0.42	-1.5	0.00
r max [mm]	7.84	± 0.23	7.42	8.45
r min [mm]	7.68	± 0.24	7.16	8.36
Vsc logMAR	0.62	± 0.02	0.59	0,66
Vcc Ziel logMAR	-0,13	± 0.07 SD	-0,20 (min)	0,10 (max)
CT2mm [µm]	543.1	±27.3	497.3	607.0

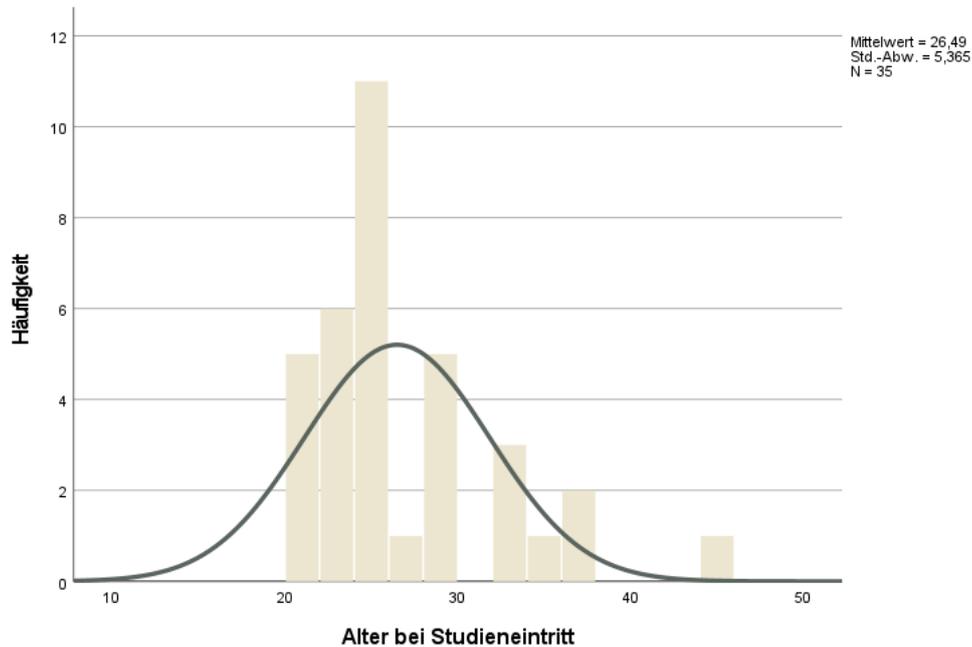
Tab. 7: Demografische Daten der Probanden zur Baseline

### 4.2 Refraktion, visuelle Leistung und Flächenkrümmung

Zu Beginn der Studie lag die mittlere Fehlsichtigkeit der Probanden bei Sph -2,74 dpt mit Zyl -0,46 dpt. Das mittlere sphärische Äquivalent lag bei -2,75 dpt. Nach 7 Tagen Tragezeit (D7) der Orthokeratologielinsen verringerte sich die mittlere subjektive Refraktion auf Sph +0,09 dpt (BL/D7:  $p < 0,001$ ) mit Zyl -0,26 dpt (BL/D7:  $p = 0,002$ ), sphÄ +0,23 dpt (BL/D7:  $p < 0,001$ ) signifikant. Im weiteren Verlauf blieben die Werte auf dem Niveau von D7 stabil. Innerhalb der Visits D7 bis M6 gab es keine weitere signifikante Änderung. Am Termin M6 lag die mittlere Fehlsichtigkeit bei Sph +0,40 dpt (BL/M6:  $p < 0,001$ ), sphÄ +0,56 dpt (BL/M6:  $p < 0,001$ ) mit Zyl -0,32 dpt (BL/M6:  $p = 0,109$ ). Die Mittelwerte mit Obergrenzen und Untergrenzen können der Tabelle 8 entnommen werden. Für die Auswertung der Sehleistung wurde der Visus (snellen) in logMAR nach folgender Formel umgerechnet:

$$\log\text{MAR} = -\log_{10}(V)$$

Abb. 16: Verteilung Alter bei Studieneintritt



Die Probanden erreichten vor der Anwendung der Orthokeratologielinsen eine mittlere Sehleistung von -0,125 logMAR mit bester Korrektur. Nach sechsmonatiger Nutzung der Orthokeratologielinsen lag die mittlere Sehleistung der Probanden ohne zusätzliche Korrektur bei einem Visus logMAR von -0,05 und erreichte damit nicht den Ausgangsvisus cc. Die Entwicklung der Sehleistung im Verlauf ist in der Tabelle 9 nachzuerfolgen.

	BL	D7	Sph / sph Ä		
			M1	M3	M6
Mittelwert	-2.74 / -2.51	0.09 / 0.23	0.38 / 0.54	0.35 / 0.48	0.43 / 0.56
Obergrenze	-2.94 / -2.72	-0.11 / 0.01	0.18 / 0.33	0.14 / 0.27	0.19 / 0.34
Untergrenze	-2.54 / -2.30	0.30 / 0.43	0.59 / 0.75	0.56 / 0.70	0.64 / 0.81

	Zylinder				
	BL	D7	M1	M3	M6
Mittelwert	-0.46	-0.26	-0.31	-0.27	-0.32
Obergrenze	-1.50	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
Untergrenze	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Tab. 8: Sphäre der Refraktion (Minuszylinderschreibweise) / sphärisches Äquivalent (sph Ä) und Zylinder (Minuszylinderschreibweise) im Verlauf

18 Probanden beschrieben in der Antragsphase (bis M1) Halowahrnehmung, insbesondere bei Dämmerung. Diese Probanden wurden innerhalb des ersten Tragemonats auf Orthokeratologielinsen mit einer größeren Innenoptikzone von 6,6 mm umgestellt. Die Änderung der Refraktion ist in großem Maße auf die Abflachung der zentralen Krümmung der Cornea zurückzuführen. Die Änderungen der Krümmungsradien ist in Tabelle 10 dargestellt. In Folge des Tragens der Ortho-

	Visus logMAR				
	BL (Vcc / Zielwert)	D7 (Vsc ok)	M1 (Vsc ok)	M3 (Vsc ok)	M6 (Vsc ok)
Mittelwert	-0.125	-0.006	-0.017	-0.045	-0.051
Untergrenze	-0.20	-0.044	-0.055	-0.084	-0.093
Obergrenze	0.10	0.032	0.020	-0.007	-0.010

Tab. 9: Sehleistung in logMAR mit Korrektion (Vcc / Zielwert) vor Orthokeratologie (BL) und ohne zusätzliche Korrektion mit Orthokeratologie (Vsc ok) an den Visits: D7, M1, M3 und M6

keratologielinsen vergrößert sich der längste Krümmungsradius  $r_{\max}$  von im Mittel 7,84 mm (BL) auf 8,12 mm an D7 (BL/D7:  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Danach ist nur noch eine geringe Veränderung messbar (M1: 8,14 mm (BL/M1:  $p < 0,001$ ), M3: 8,17 mm (BL/M3  $p < 0,001$ ) und M6: 8,18 mm (BL/M6:  $p < 0,001$ ). Zu jedem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zur Baselinemessung, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Messungen D7 bis M6. Der kürzeste Krümmungsradius  $r_{\min}$  vergrößerte sich ebenfalls statistisch signifikant von 7,68 mm (BL) auf 7,95 mm an D7 (BL/D7:  $p < 0,001$ ) und änderte sich im weiteren Verlauf nur noch gering auf M1: 7,96 mm (BL/M1:  $p < 0,001$ ), M3: 7,99 mm (BL/M3:  $p < 0,001$ ) und M6: 7,99 mm (BL/M6:  $p < 0,001$ ). Analog zur Entwicklung des  $r_{\max}$  besteht auch beim  $r_{\min}$  zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zur Baselinemessung, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Messungen D7 bis M6. Die Differenz der Mittelwerte für  $r_{\max}$  BL und  $r_{\max}$  M6 beträgt -0.34 mm, die mittlere Differenz der Mittelwerte für  $r_{\min}$  BL und  $r_{\min}$  M6 beträgt -0.32 mm. An die Änderung der Krümmungsradien ist die Änderung des Vorderflächenbrechwertes der Cornea in ihren Meridianen gebunden. Dieser wurde auf der Basis der Krümmungsmessung in mm unter der Annahme eines Brechungsindex des Mediums von  $n = 1,3375$  (Referenzwert der Pentacam®) über die folgende Formel berechnet:

$$K_{\max} = \frac{n - 1}{r_{\min}}$$

Werden die Krümmungen als Flächenbrechwerte  $K_{\max}$  und  $K_{\min}$  betrachtet, liegt eine signifikante Brechwertverringerng für beide Parameter vor. Der  $K_{\max}$  verringert sich im Mittel von 44,03 dpt (BL) auf 42,50 dpt an D7 (BL/D7  $< 0,001$ ) und zeigt danach nur wenig weitere Veränderung (M6: 42,29 dpt; BL/M6:  $< 0,001$ ). Der  $K_{\min}$  verringert sich von 43,01 dpt (BL) auf 41,63 dpt an D7 (BL/D7  $< 0,001$ ) und setzt diese Veränderung bis M6 (41,30 dpt; BL/M6:  $< 0,001$ ) in verringertem Maße fort. Die Änderungen der Krümmungsradien  $r_{\max}$  und  $r_{\min}$  sowie die Änderung der zugehörigen Flächenbrechwerte für den stärksten Hauptschnitt  $K_{\max}$  und  $K_{\min}$  sind in den Abb. 17 bis 20 dargestellt.

	$r_{\max}$					$r_{\min}$				
	BL	D7	M1	M3	M6	BL	D7	M1	M3	M6
Mittelwert	7.84	8.12	8.14	8.17	8.18	7.68	7.95	7.96	7.99	7.99
Untergrenze	7.42	7.70	7.64	7.72	7.73	7.16	7.45	7.36	7.49	7.50
Obergrenze	8.45	8.97	8.95	8.91	8.89	8.36	8.80	8.77	8.77	8.85

Tab. 10: Änderung der Krümmungsradien  $r_{\max}$  und  $r_{\min}$  im Verlauf

### 4.3 Corneale Pachymetrie

Die Pachymetriedaten wurden mit der Funktion „Pachy wide“ des SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, USA; Software version V 2018,1,0,43) für 25 Teilzonen ermittelt. Aus der Messung wurden

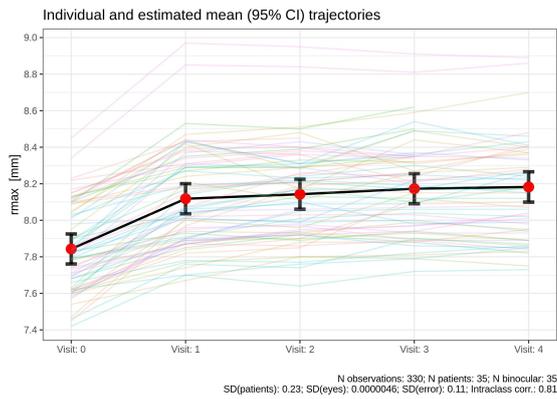


Abb. 17: Krümmungsänderung r max

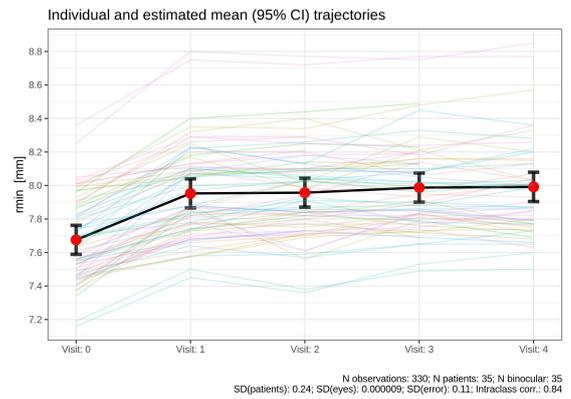


Abb. 18: Krümmungsänderung r min

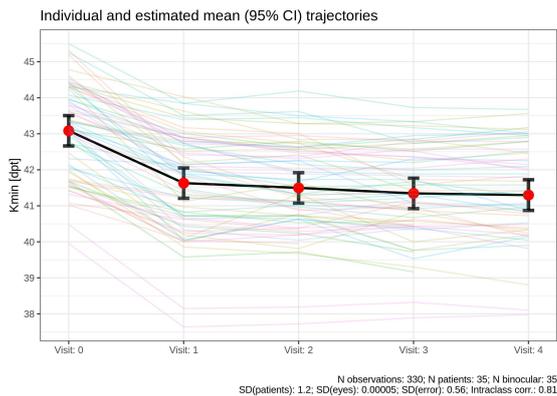


Abb. 19: Änderung des Flächenbrechwertes K min der Cornea im flachen Meridian

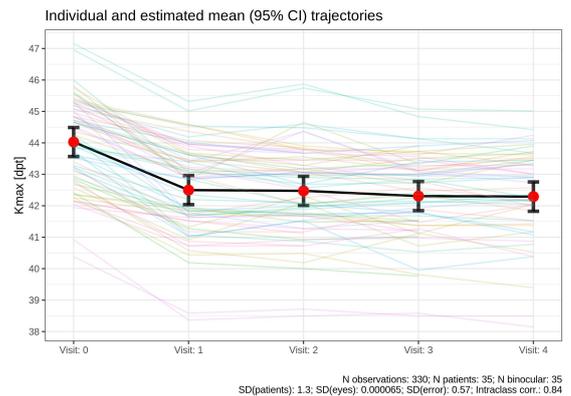


Abb. 20: Änderung des Flächenbrechwertes K max der Cornea im steilen Meridian

Daten für die Gesamtdicke der Cornea, die epitheliale Dicke und die stromale Dicke generiert. Pro Auge und Termin wurden drei Messungen durchgeführt. Die Zuordnung der Daten erfolgte nach dem in Abb. 21 dargestellten Schema. Die Zuordnung der Zonenbezeichnung für die Segmente ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Die zentrale Zone hat einen Durchmesser von 2 mm.

Die periphere Dickenveränderung der Cornea wird in drei Ringzonen betrachtet. Diese Zonen umfassen den 2 bis 5mm Ring, den 5 bis 7mm Ring und den 7 bis 9mm Ring. Hierfür wurden die Daten aus den acht Segmenten der drei Zonen jeweils gemittelt (Abb. 22).

Tab. 11: Übersicht Zonenzuordnung Pachymetrie

Richtung	Code @ 2 bis 5mm	Code @ 5 bis 7mm	Code @ 7 bis 9mm
T: temporal	2	10	18
ST: superior temporal	3	11	19
S: superior	4	12	20
SN: superior nasal	5	13	21
N: nasal	6	14	22
IN: inferior nasal	7	15	23
I: inferior	8	16	24
IT: inferior temporal	9	17	25

Für jeden Untersuchungszeitpunkt (Visit) wurde aus den ermittelten Pachymetriewerten pro Proband Mittelwerte gerechnet. Diese waren Grundlage der weiteren Auswertung. Tabelle 12 lie-

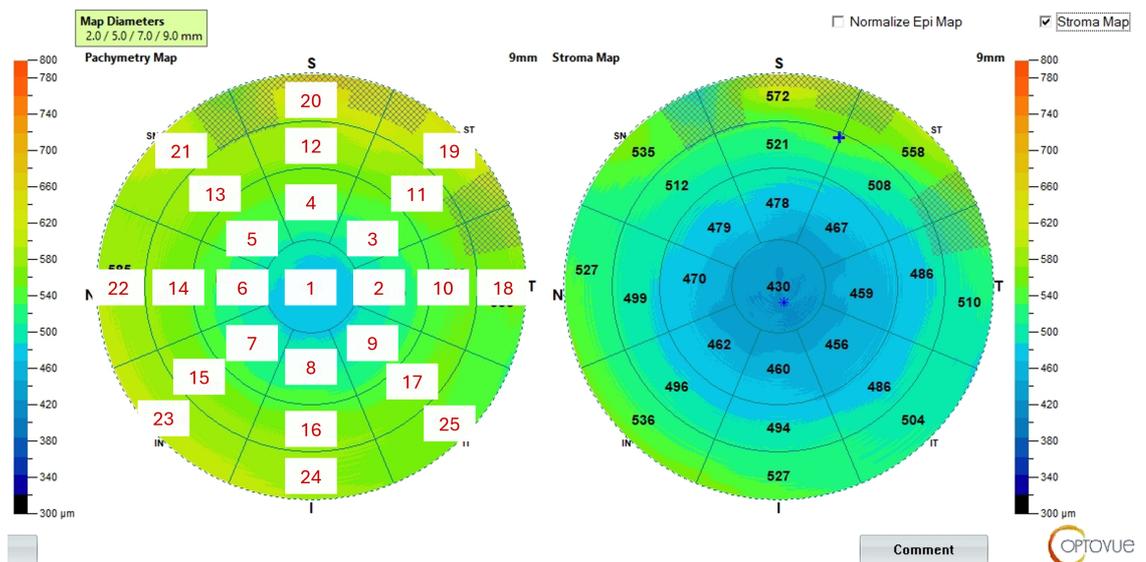


Abb. 21: Darstellung der Pachymetriemap des SD OCT Avanti RTVue XR; links Pachymetrie gesamt mit eingetragener Codierung der Zuordnung der Zonen; rechts die zugehörige EpiMap

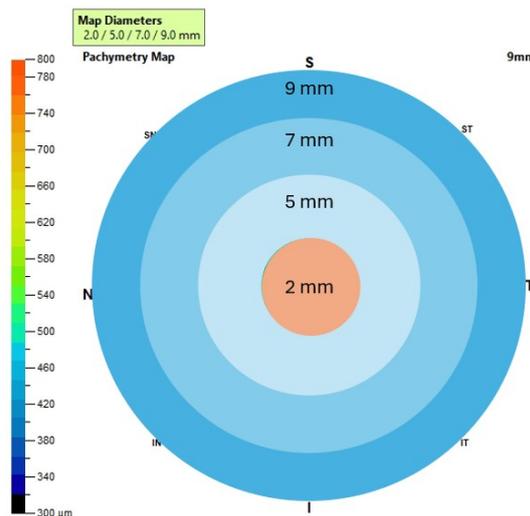


Abb. 22: Ringsegmente Pachymetrie

fert eine Übersicht über die Mittelwerte der Pachymetrie gesamt und in den cornealen Schichten mit den zugehörigen P-Werten, Standardfehler gesamt und ICC. Die fett gedruckten Variablen zeigen statistisch signifikante Veränderungen zwischen der BL und der jeweiligen Visit an. Die Änderungen wurden als Differenz der Messwerte der BL und der jeweiligen Visit errechnet. Positive Werte zeigen eine geringere Dicke bei der Folgeuntersuchung an, negative Werte zeigen eine höhere Dicke bei der Folgeuntersuchung an.

Die corneale Gesamtdicke zentral verringerte sich von BL auf D7 ( $\Delta$  CT2mm: 4,42 $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) und von D7 auf M1 ( $\Delta$  CT2mm: 2,74 $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Zwischen M1 und M3 sowie M3 und M6 waren keine statistisch signifikanten Veränderungen festzustellen. Die Gesamtdicke der Cornea blieb also nach einem Monat der Anwendung der Orthokeratologielinsen stabil. Die Veränderung der cornealen Gesamtdicke zentral betrug von BL auf M6 im Mittel 11,7  $\mu$ m; ( $p < 0,001$ ). Prozentual betrachtet ist eine Verringerung der zentralen Gesamtdicke um 2,14 Prozent zu beobachten.

Werden Stroma und Epithel getrennt betrachtet, ist festzustellen, dass sich die zentrale Epitheldicke in der 2 mm Zone (Epi2mm) von BL auf D7 statistisch signifikant verringert ( $\Delta$ Epi2mm:

7,91 $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). Diese Veränderung blieb ab D7 stabil und zeigte keine weitere statistisch signifikante Veränderung im Verlauf. Zwischen BL und M6 ist eine mittlere Verdünnung um 7,84 $\mu\text{m}$  festzustellen. Dies entspricht einer relativen Änderung von ca. 14 Prozent der Epitheldicke.

Im zentralen Stroma (Stroma2mm) wurde von BL auf D7 zunächst eine statistisch signifikante Verdickung um 2,74  $\mu\text{m}$  ermittelt. Im Verlauf ist dann eine statistisch signifikante Verdünnung zwischen D7 und M1 sowie zwischen D7 und M6 zu beobachten. Das zentrale Stroma verdünnte sich zwischen BL und M6 um im Mittel 3,66  $\mu\text{m}$ , was einer prozentualen Reduktion um 0,75 Prozent entspricht. In den Abbildungen 23 und 24 sind die Dickenänderungen zwischen den Visits dargestellt.

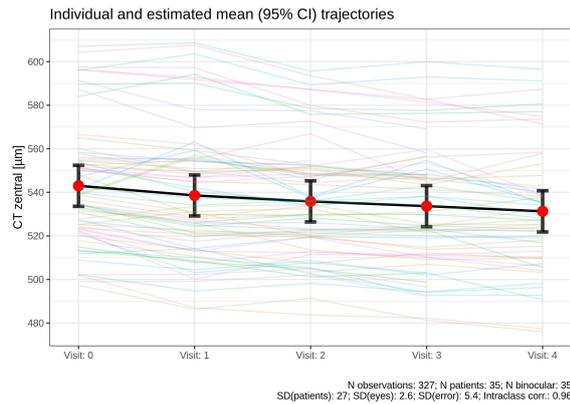


Abb. 23: Änderung der Pachymetrie Cornea gesamt zentral

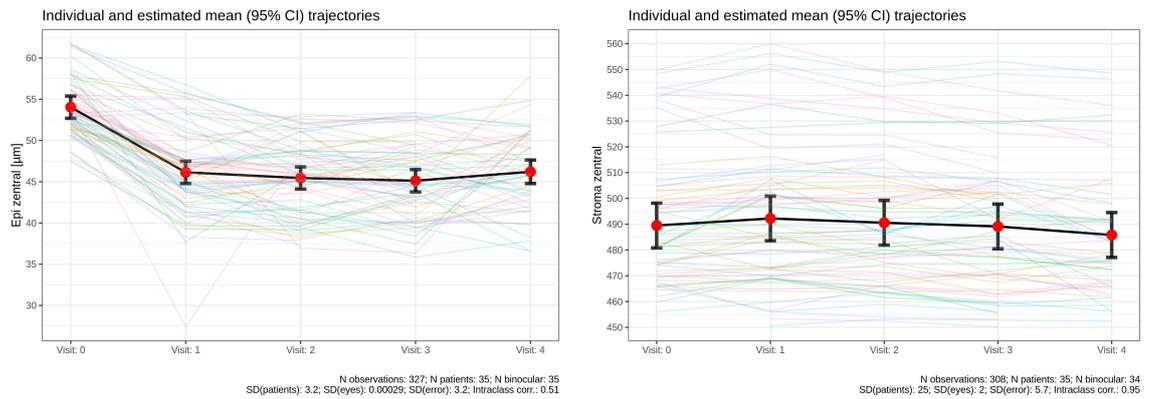


Abb. 24: Änderung der Pachymetrie zentral: Epithel (links) und Stroma (rechts)

Tab. 12: Mittlere Änderungen der Pachymetrie der Cornea

Parameter	BL	D7	P-Wert	M1	P-Wert	M3	P-Wert	M6	P-Wert	SDError	ICC
<b>CT2mm</b> [µm]	542.99	<b>538.57</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>535.83</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>533.67</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>531.29</b>	<b>&lt;0.001</b>	5.4	0.961
<b>CT5mm</b> [µm]	568,84	<b>572.34</b>	<b>&lt;0.001</b>	570.26	0.563	569.60	0.988	567.68	0.877	4.75	0.973
<b>CT7mm</b> [µm]	607.31	<b>612.77</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>611.19</b>	<b>0.002</b>	<b>612.06</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>611.43</b>	<b>0.003</b>	6.08	0.962
CT9mm [µm]	647.89	652.18	0.088	647.53	1.000	648.64	1.000	647.99	1.000	9.97	0.909
<b>Epi2mm</b> [µm]	54.04	<b>46.14</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>45.45</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>45.12</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>46.21</b>	<b>&lt;0.001</b>	3.14	0.503
<b>Epi5mm</b> [µm]	54.28	<b>52.62</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>52.16</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>51.22</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>51.33</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.65	0.492
Epi7mm [µm]	54.37	54.80	0.989	55.36	0.462	55.15	0.811	55.12	0.892	3.15	0.421
Epi9mm [µm]	53.80	53.21	0.889	53.35	0.988	52.69	0.264	52.55	0.199	2.94	0.428
<b>Stroma2mm</b> [µm]	489.48	<b>492.22</b>	0.028	490.55	0.957	489.12	1.000	<b>485.81</b>	0.008	5.64	0.95
<b>Stroma5mm</b> [µm]	514.11	<b>518.92</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>517.86</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>518.13</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>516.37</b>	0.053	4.33	0.976
<b>Stroma7mm</b> [µm]	552.39	<b>556.58</b>	<b>&lt;0.001</b>	554.76	0.161	<b>556.34</b>	0.001	<b>555.44</b>	0.048	5.78	0.965
Stroma9mm [µm]	593.32	597.74	0.076	593.45	1.000	595.16	0.971	594.43	1.000	10.1	0.902

Legende: Cornea gesamt: CT2mm (zentral), CT5mm, CT7mm, CT9mm; Epithel: Epi2mm (zentral), Epi5mm, Epi7mm, Epi9mm;  
 Stroma: Stroma2mm (zentral), Stroma5mm, Stroma7mm, Stroma9mm; **rot**: dünner, **grün**: dicker; SDError: Standardfehler gesamt;  
 ICC: Intraclasscorrelation; P-Werte beziehen sich auf BL-Visit

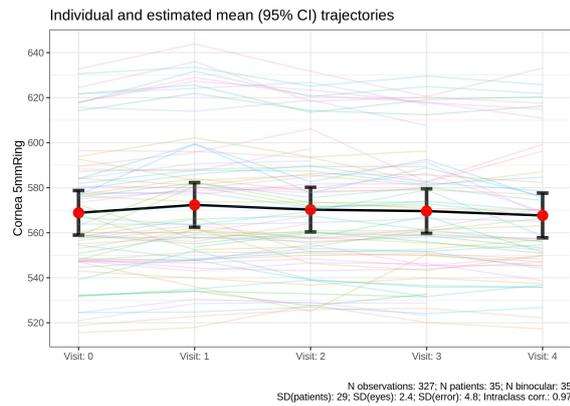


Abb. 25: Änderung der Pachymetrie Cornea gesamt in CT5mm

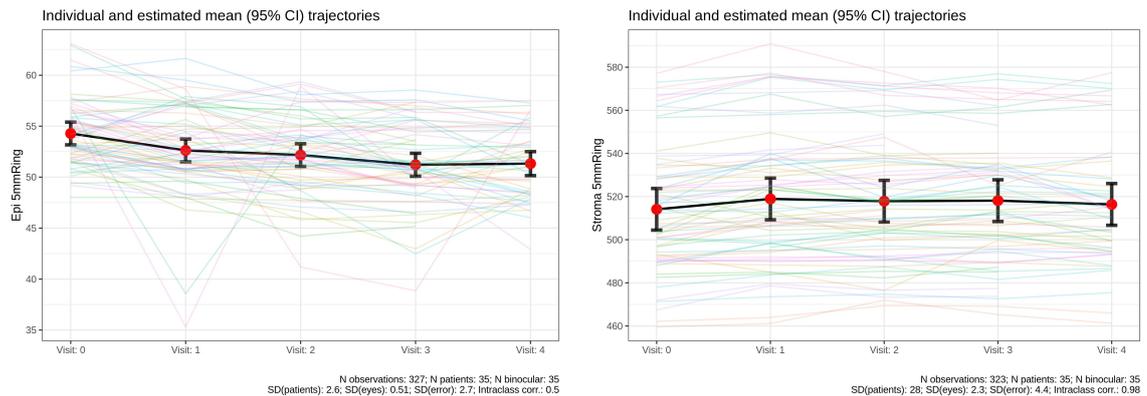


Abb. 26: Änderung der Pachymetrie Epithel Epi5mm (links) und Stroma Stroma5mm (rechts)

Die Gesamtdicke der Cornea (CT) zeigt in der 5 mm Ringzone von BL auf D7 eine signifikante Verdickung um 3,50  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). Diese verringert sich zur Visit M1 wieder und weicht ab diesem Zeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant vom Ausgangswert ab (Abb. 25).

Die Dicke des Epithels verringert sich in der 5 mm Zone zwischen BL und D7 ( $\Delta$  Epi5mm: 1,66  $\mu\text{m}$ ; 0,001), BL/M1 ( $\Delta$  Epi5mm: 2,12  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ), BL/M3 ( $\Delta$  Epi5mm: 3,07;  $p < 0,001$ ) und BL/M6 ( $\Delta$  Epi5mm: 2,95  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Innerhalb der Visits ist lediglich zwischen D7 und M3 eine weitere statistisch signifikante Änderung ( $\Delta$  Epi5mm: 1,29  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,024$ ) vorhanden.

Die stromale Dicke in der 5 mm Ringzone nimmt von BL auf D7 zunächst statistisch signifikant zu ( $\Delta$  Stroma5mm: -4,82  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ) und bleibt bis M3 statistisch signifikant erhöht ( $\Delta$  Stroma5mm: -4,02  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). Am Termin M6 unterschreitet der Unterschied zur BL Messung die statistische Signifikanz ( $\Delta$  Stroma5mm: -2,26  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,053$ ). Die Änderungen sind in der Abb. 26 dargestellt.

Bezogen auf die 7 mm Ringzone zeigt sich eine Verdickung der Cornea, sowohl gesamt (CT7mm), als auch in den Unterschichten. Wobei nur die Änderung stromal statistisch signifikant ist. Zwischen BL und D7 verdickte sich das Stroma statistisch signifikant ( $\Delta$  Stroma7mm: -4,19  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). Diese Verdickung ist am Termin M1 rückläufig ( $\Delta$  Stroma7mm: -2,37  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,161$ ). Zur Messungen M3 und M6 ist das Stroma in dieser Zone wieder signifikant verdickt ( $\Delta$  Stroma7mm: -3,95  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,001$ ). Zwischen BL und M6 besteht ein statistisch signifikanter Dickenunterschied ( $\Delta$  Stroma7mm: -3,06  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,048$ ). Die Gesamtdicke sowie die epitheliale Dicke zeigen in der 7 mm Ringzone zu keiner Zeit eine signifikante Dickenänderung (Abb. 27, 28). In der 9 mm Ringzone wird im Verlauf der Studie weder epithelial, stromal oder für die Gesamtdicke (CT) eine statistisch signifikante Dickenveränderung festgestellt.

Die Veränderungen der cornealen Dicke, bezogen auf die Segmente, ist in der Tabelle 14 zu-

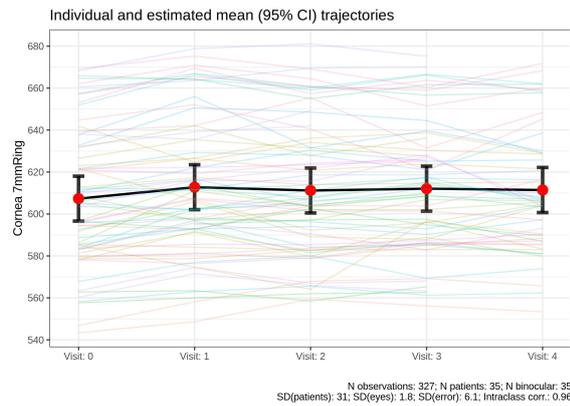


Abb. 27: Änderung der Pachymetrie CT7mm

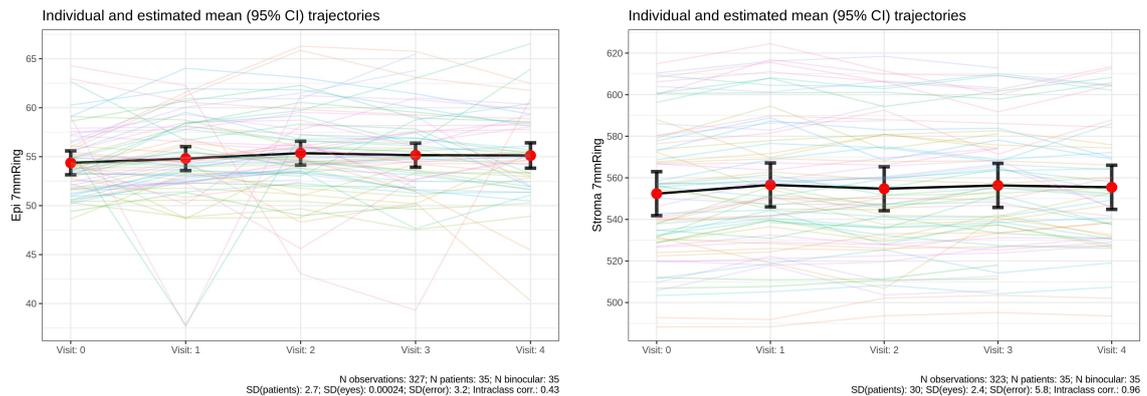


Abb. 28: Änderung der Pachymetrie Epithel Epi7mm (links) und Stroma7mm (rechts)

sammengefasst (Anhang: A.1). Die Codierung der Zonenzuordnung der Ringsegmente ist in der Abb.21 dargestellt und der Tabelle 11 zu entnehmen. Hierbei dokumentieren CT 2 bis CT 25 die Änderungen über die gesamte Corneadicke. Epi 2 bis Epi 25 zeigen die epitheliale Veränderungen pro Segment und Stroma 2 bis Stroma 25 stellen die Daten der Stromalen Dicke dar. Liegt bei einer Variable eine statistisch signifikante Veränderungen zwischen Visits vor, so ist der P-Wert fett gedruckt. Die Visits, die einen statistisch signifikanten Unterschied zur Baseline zeigen, sind ebenfalls fett gedruckt. Ist der P-Wert fett, aber keine Visit markiert, so liegen statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Visits D7 bis M6, aber nicht zur Baseline vor.

Die deutlichsten Veränderungen sind in der epithelialen Gewebeschicht in den Segmenten 1 bis 9 messbar. In diesen Segmenten sind die Änderungen mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant. Werden die Veränderungen der Stromalen Dicke in den Segmenten betrachtet, liegt in keinem Segment eine statistisch signifikante Veränderung vor. Wird die Veränderung der Gesamtdicke der Cornea (CT) in den Segmenten betrachtet, so sind bis auf den inferior nasalen Bereich in der 5 mm Ringzone alle Segmente der 5 mm und 7 mm Ringzonen auffällig verändert. In den meisten Fällen ist die Dickenänderung nur zwischen BL und D7 statistisch signifikant und nähert sich in den Folgeterminen der BL Messung wieder an. Lediglich CT 15 (infnas) bis CT 17 (inftemp) sind ab D7 statistisch signifikant verdickt und sind es auch noch beim Termin M6. Werden die Messungen in den einzelnen Segmenten betrachtet, ist festzustellen, dass sich die epitheliale Dicke in allen acht Teilbereichen der 5 mm Ringzone signifikant ändert. Temporal ist die Verdünnung in der 5 mm Ringzone am stärksten, es folgt superior und inferior. Nasal ist die Verdünnung am geringsten. In der 7 mm Ringzone ist eine nicht statistisch signifikante Verdickung des Epithels zu beobachten. In der 9 mm Ringzone ist wieder eine Verdünnung zu beobachten.

Die Änderung der Pachymetrie der Cornea erscheint nicht symmetrisch. Das Epithel verdünnt

sich in 5 mm Ringzone von BL auf M6 nasal und inferior/nasal signifikant stärker als temporal und superior/temporal. Auch die Dickenänderung des Stromas ist asymmetrisch. Inferior verdickt sich das Stroma, wohingegen superior eine Verdünnung messbar ist. Die lokalen Änderungen sind in der Abb. 29 dargestellt. Positive Werte bedeuten eine Verdickung und negative Werte eine Verdünnung des Epithels. Rot unterlegte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den gegenüberliegenden Segmenten an.

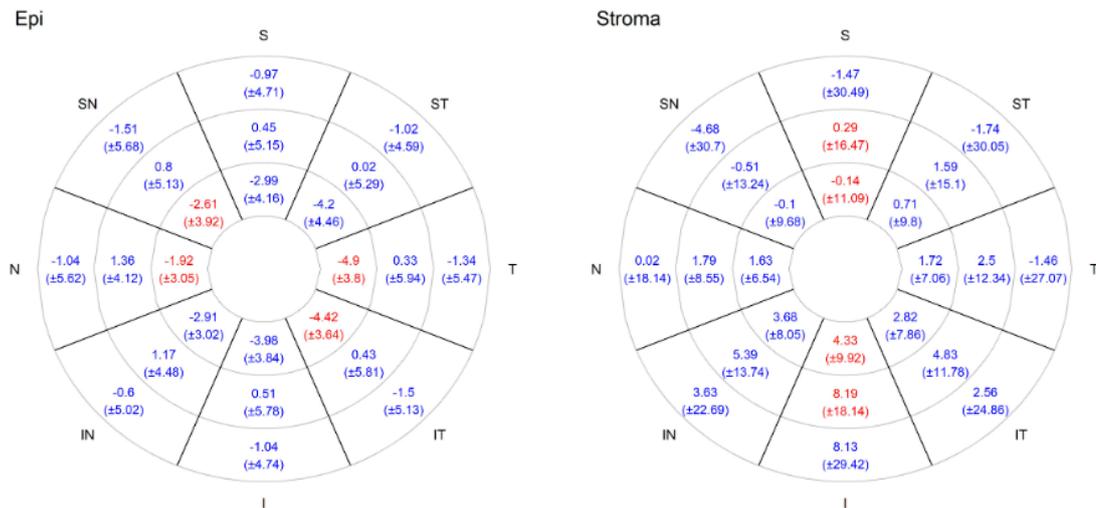


Abb. 29: Darstellung der Änderung der Dicke in den Segmenten (links: Epithel; rechts: Stroma). Rot unterlegte Werte zeigen signifikante Unterschiede gegenüberliegender Bereiche.

#### 4.4 Corvis ST<sup>®</sup> spezifische biomechanische Parameter

Im Verlauf der Beobachtungszeit sind statistisch signifikante Veränderungen in Messparametern des Corvis ST<sup>®</sup>. zu beobachten. In den meisten Fällen war die stärkste Veränderung von BL auf D7 zu beobachten und anschließend eine Stabilisierung der Werte über die Zeit auf dem Niveau der D7 Messung. Die Mittelwerte der wichtigsten Parameter für BL, D7, M1, M3 und M6 sind der Tabelle 13 zu entnehmen. In dieser Tabelle sind Parameter mit einer statistisch signifikanten Veränderung im Verlauf der Studie fett gedruckt. Veränderungen, die auf eine weichere Cornea hindeuten können, sind rot dargestellt. Eine Übersicht der Mittelwerte aller Parameter ist im Anhang A.1, Tabelle 16 angefügt.

Mit dem Auftreffen des Luftstoßes verformt sich die Cornea in Richtung Konkavität und durchtritt hierbei den Zeitpunkt der ersten Applanation. Die Deformationsamplitude bei der ersten Applanation A1DA [mm] verringert sich von BL (0,133 mm) auf D7 (0,124 mm) statistisch signifikant und bleibt dies bis M6 (0,124 mm mit  $\Delta$  A1DA: 0,009 mm;  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Untersuchungen D7 bis M6 ist keine weitere statistisch signifikante Änderung ermittelt worden (Abb. 30).

Die A1T [ms] als Zeit zur ersten Applanation verkürzt sich von BL (7,63 ms) zur D7 (7,50 ms) signifikant. Auch in den Folgevisits wird im Mittel eine zur BL verkürzte A1T ermittelt. An M6 (7,53 ms) liegt im Vergleich zur BL eine statistisch signifikanter Unterschied vor ( $\Delta$  A1T: 0,10 ms;  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Visits D7 bis M6 wurde keine signifikante Veränderung beobachtet (Abb. 31).

Nach dem Erreichen der maximalen Deflektion durchtritt die Cornea die zweite Applanationsphase. Auch zu diesem Zeitpunkt sind zur Baseline veränderte Mittelwerte zu beobachten. Die Zeit bis zum Erreichen der 2. Applanation A2T [ms] ist bei jeder Visit nach der Baseline (21,9 ms) im Mittel signifikant länger: D7 (22,0 ms;  $\Delta$  A2T: -0,16 ms;  $p = 0,001$ ), M1 (22,1 ms;  $\Delta$  A2T: -0,22 ms;  $p < 0,001$ ), M3 ( $\Delta$  A2T: -0,30 ms;  $p < 0,001$ ) und M6 (22,1 ms;  $\Delta$  A2T: -0,28 ms;

$p < 0,001$ ) (Abb. 32).

Die ARTh [ $\mu\text{m}$ ] ist zu jeder Visit signifikant im Vergleich zur Baseline (508,32 $\mu\text{m}$ ) verkleinert. Von BL zu D7 liegt die stärkste Änderung vor ( $\Delta$  ARTh: 108,64 $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). Danach sind die Änderungen deutlich kleiner. Die Änderung von BL auf M6 beträgt  $\Delta$  ARTh: 147,3 $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$  (Abb. 33). Die Werte, die zum Zeitpunkt der stärksten Konkavität ermittelt werden, zeigen alle eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber der BL. Die Zeit zum Erreichen der stärksten Konkavität HCT ist zwischen BL (17,42 ms) und der Visit M3 (17,63 ms;  $p = 0,013$ ) und M6 (17,62 ms;  $p = 0,029$ ) statistisch signifikant vergrößert (Abb. 34). Der IR vergrößert sich von BL (8,219  $\text{mm}^{-1}$ ) auf D7 (8,887  $\text{mm}^{-1}$  mit  $\Delta$  IR: -0,67  $\text{mm}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Die Veränderung vergrößert sich im Verlauf der Studie bis zu M6 (9.004  $\text{mm}^{-1}$  mit  $\Delta$  IR: -0,78  $\text{mm}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ). Alle Änderungen sind statistisch signifikant gegenüber der BL (Abb. 35).

Der CBI als kalkulierter Faktor zur Keratokonuserkennung steigt von BL (0,37) auf D7 (0,54; mit  $\Delta$  CBI: -0,17;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant an und überschreitet ab M1 (0,56 mit  $\Delta$  CBI: -0,21;  $p < 0,001$ ) den Cut Off Wert von 0,55. Diese Erhöhung des CBI bleibt bis zur M6 (0,64 mit  $\Delta$  CBI: -0,27;  $p < 0,001$ ) bestehen. Innerhalb der Visits verändert sich der Wert zwischen D7 und M3 und D7 und M6 nochmals signifikant (Abb. 36). Liegt der CBI oberhalb des Cut Off Wertes, werden die Messergebnisse durch die Software als auffällig für einen Keratokonusverdacht klassiert.

Der SSI als Faktor zur Darstellung der cornealen Steifigkeit verändert sich im Verlauf der Studie ebenfalls statistisch signifikant. Der SSI verringert sich von BL (1,070) auf D7 (0,974 mit  $\Delta$  SSI: 0,10;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Danach nähert sich der SSI wieder dem Ausgangswert, erreicht diesen aber nicht und ist auch zur Visit M6 (1,021 mit  $\Delta$  SSI: 0,05;  $p = 0,012$ ) statistisch signifikant kleiner (Abb. 37).

Der bIOP [mmHg] verkleinert sich von BL (15,6) statistisch signifikant auf M1 (15,0 mit  $\Delta$  bIOP: 0,38;  $p = 0,009$ ) und M6 (14,9 mit  $\Delta$  bIOP: 0,75;  $p = 0,005$ ). Die Änderungen des bIOP liegen unterhalb 1 mmHG und sind klinisch nicht relevant.

Der SPA1 Wert (Steifigkeitsparameter bei erster Applanation) zeigt keine relevante Veränderung (Abb. 38).

Bei den folgenden Parametern wurden ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zwischen den Mittelwerten der Baseline zu den Mittelwerten der Visits ermittelt: A1V, A2DeflAr, A2DeflL, A2DA, DAR1, DAR2, dArcM, DeflAM, DeflAM und HCDeflL.

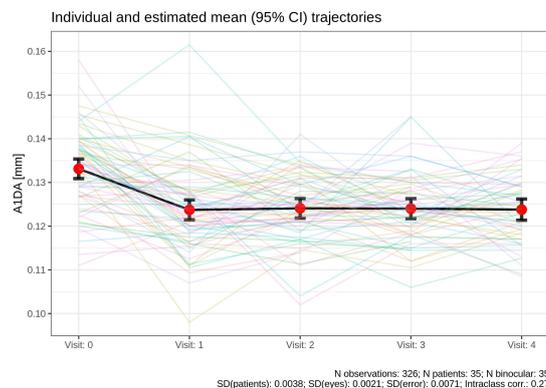


Abb. 30: A1DA Mittelwerte der Visits

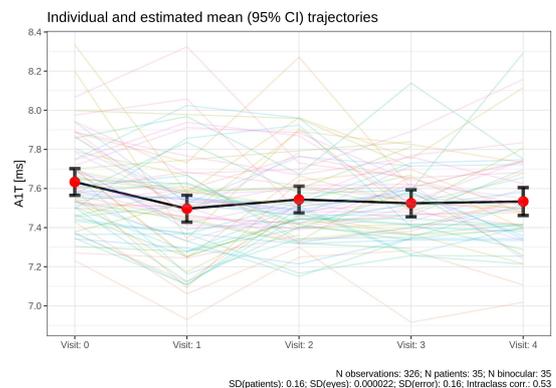


Abb. 31: A1T Mittelwerte der Visits

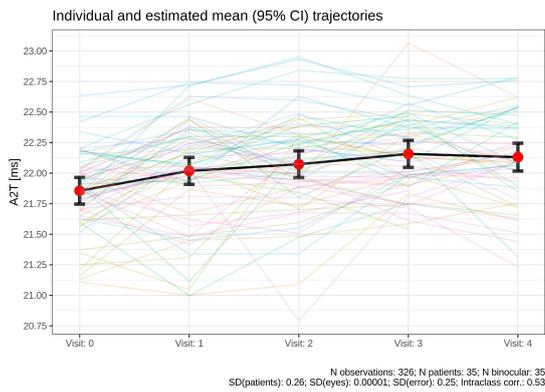


Abb. 32: A1V Mittelwerte der Visits

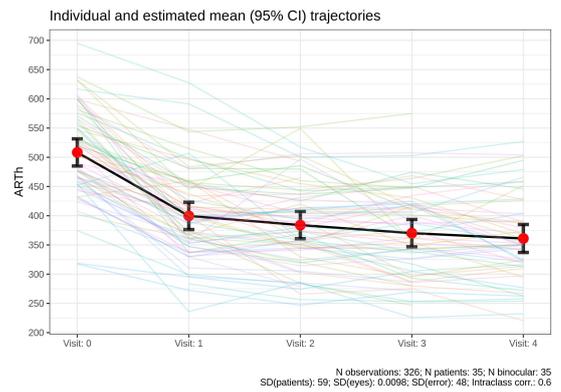


Abb. 33: ARTh Mittelwerte der Visits

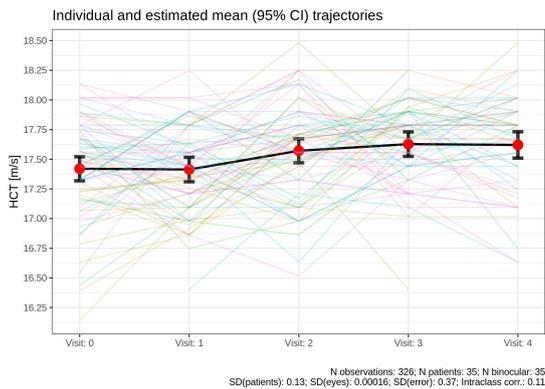


Abb. 34: HCRadius [mm Mittelwerte der Visits]

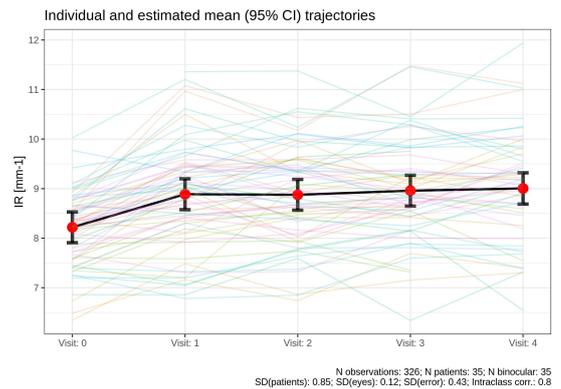


Abb. 35: IR mm-1 Mittelwerte der Visits

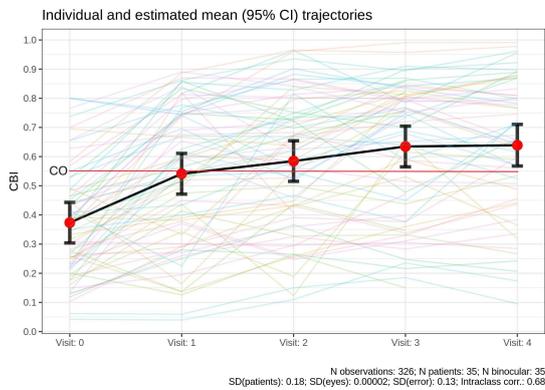


Abb. 36: CBI Mittelwerte der Visits mit Cut Off Linie

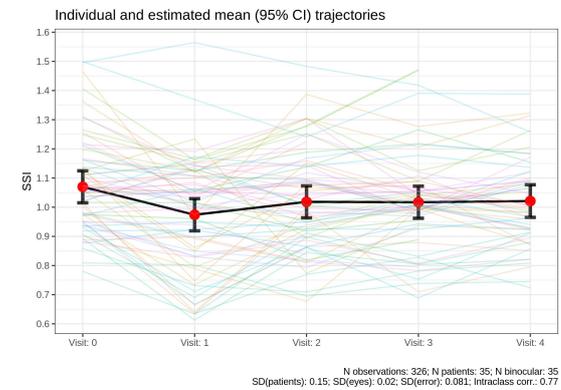


Abb. 37: SSI Mittelwerte der Visits

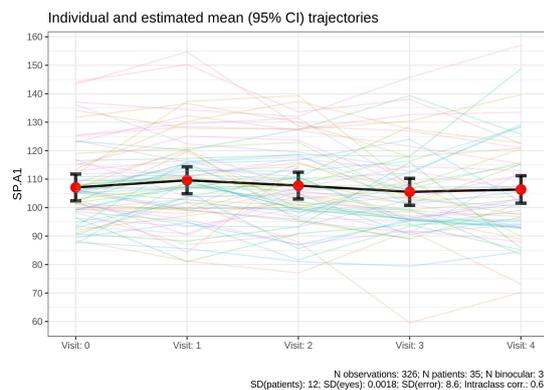


Abb. 38: SPA1 Mittelwerte der Visits

Tab. 13: Ausgewählte Corvis ST Parameter im Verlauf der Studie

Parameter	BL	D7	P-Wert	M1	P-Wert	M3	P-Wert	M6	P-Wert	SDError	ICC
<b>A1DA [mm]</b>	0.133	<b>0.124</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.124</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.124</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.124</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.00709	0.267
<b>A2DA [mm]</b>	0.371	0.382	0,389	0.379	0,794	0,369	1,00	0,368	1,00	0.081	0.669
<b>A1T [ms]</b>	7.63	<b>7.50</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>7.54</b>	<b>0.009</b>	<b>7.52</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>7.53</b>	<b>0.005</b>	0.155	0.522
<b>A2T [ms]</b>	21.86	<b>22.02</b>	<b>0.001</b>	<b>22.07</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>22.16</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>22.13</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.246	0.529
<b>ARTh</b>	508	<b>400</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>384</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>370</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>361</b>	<b>&lt;0.001</b>	47.3	0.597
DAR1	1.619	1.611	0.743	1.620	1.000	1.625	0.957	1.629	0.538	0.0302	0.584
DAR2	4.398	4.467	0.312	4.457	0.543	4.465	0.387	4.422	0.999	0.193	0.74
<b>HCT [ms]</b>	17.42	17.41	1.000	17.57	0.140	<b>17.63</b>	0.013	<b>17.62</b>	0.029	0.369	0.108
<b>IR [mm-1]</b>	8.219	<b>8.887</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>8.876</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>8.958</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>9.004</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.427	0.796
<b>PD [mm]</b>	4.722	<b>4.799</b>	<b>0.013</b>	4.765	0.528	4.788	0.064	4.753	0.918	0.137	0.595
<b>HCRadius [mm]</b>	7.038	<b>6.513</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.472</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.620</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.497</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.349	0.567
SPA1	107.07	110.60	0.368	107.74	1.000	106.37	0.969	106.37	1.000	8.51	0.668
<b>CBI</b>	0.373	<b>0.541</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.585</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.635</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.639</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.125	0.673
<b>SSI</b>	1.070	<b>0.974</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.018</b>	<b>0.002</b>	<b>1.017</b>	<b>0.002</b>	<b>1.021</b>	<b>0.012</b>	0.01	0.769
<b>biOP</b>	15.63	15.25	0.314	14.97	0.009	14.79	<b>&lt;0.001</b>	14.88	<b>0.006</b>	1.17	0.447

**fett** gedruckt: Werte mit statistisch signifikanter Änderung; **rot**: Tendenz instabiler; SDError: Standardfehler gesamt; ICC: Intra-classcorrelation; P-Werte beziehen sich auf BL-Visit

## 4.5 Effekt von Geschlecht und Alter

Es ist bekannt, dass die Elastizität von Geweben abhängig vom Geschlecht und dem Alter variieren [30, 29, 26]. Aus diesem Grund werden die gesammelten Daten auf das Vorhandensein eines Effektes bezogen auf das Geschlecht und das Alter geprüft. Die Probandengruppe bestand bis M1 aus 35 Personen, von denen 20 weiblich und 15 männlich waren. Zur Visit M3 wurden Messungen an 33 Personen, davon 18 weiblich und 15 männlich durchgeführt. Bei der M6 Visit konnten Daten von 28 Personen, davon 11 männlich und 17 weiblich erhoben werden.

Bei folgenden Parametern ist ein Effekt des Geschlechtes erkennbar. Bei Frauen vergrößerte sich die DAR1 im Verlauf der Studie, wohingegen bei männlichen Probanden eine größere Schwankung zu beobachten war (Abb. 39). Die DAR2 vergrößert sich analog zur DAR1 bei den weiblichen Probanden stetig, wohingegen bei den männlichen Probanden zunächst ein Anstieg zu beobachten ist, am Termin M6 jedoch eine Verringerung gegenüber der BL ermittelt wurde (Abb. 40). Die A1V nimmt bei den männlichen Probanden im Verlauf der Studie ab, wohingegen sie bei den weiblichen Probanden nahezu stabil bleibt (Abb. 41). Die Werte des bIOP unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Probanden, insbesondere an den Terminen D7 und M1. Wobei sich der ermittelte bIOP bei den weiblichen Probanden von BL auf D7 deutlich verringert und danach auf niedrigerem Niveau stabilisiert. Der gemessene bIOP steigt bei den männlichen Probanden zunächst an (BL auf D7), fällt dann ab, um sich an M6 dem bIOP der Baseline wieder zu nähern (Abb. 42).

Der kalkulierte CBI und der SPA1 zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden (Abb. 43, 44). Der CBI steigt für beide Gruppen an und bleibt bis M6 auf einem deutlich höheren Niveau als bei der BL Untersuchung. Der SPA1 verringert sich bei den weiblichen Probanden im Verlauf der Zeit geringfügig. In der männlichen Probandengruppe ist bei D7 und M1 zunächst ein höherer Mittelwert zu beobachten, der sich an M3 wieder dem BL anpasst, um an M6 erneut anzusteigen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und der Elastizität der Cornea [28]. Aus diesem Grund wurde bei der Rekrutierung der Probanden eine obere (45 Jahre) und untere (20 Jahre) Altersgrenze gesetzt. Für die Analyse der Messergebnisse auf einen Alterseffekt wurden die Daten der Probanden im Alter 23 (25er Perzentil) und die Daten der Probanden im Alter 29 Jahre (75er Perzentil) auf einen Alterseffekt geprüft. Hierbei ist aufgefallen, dass der kalkulierte CBI für das Alter 29 bei allen Messungen konstant niedriger liegt als der CBI für das Alter 23 (Abb. 45). Das passt zu der Annahme, dass die Cornea mit steigendem Alter an Flexibilität einbüßt. Der stärkste overall Effekt des Alters zeigt sich beim Vergleich der DAR1 Werte für die Altersbereiche. Die Unterschiede im Verlauf sind marginal (Abb. 46).

## 4.6 Abhängigkeiten zwischen der Änderung der Krümmungsradien und der Schichtdickenänderungen und dem dynamischen Verhalten der Cornea

Auf der Basis der analysierten Werte wurden die biomechanischen Variablen, die im Verlauf der Studie statistisch signifikante Veränderungen zeigten auf Korrelation mit der Änderung der Krümmungsradien  $r_{max}$  und  $r_{min}$  und der cornealen Pachymetrie gesamt und den Teilschichten Pachymetrie des Epithels und Pachymetrie des Stroma geprüft. Die Änderung der Krümmungsradien  $r_{min}$  ( $r=-0.80$ ,  $p<0,001$ ) und  $r_{max}$  ( $r=-0.88$ ,  $p<0,001$ ) ist stark negativ mit dem Parameter ARTh korreliert. Ebenso verhält es sich mit dem Parameter PachySlope:  $r_{min}$  ( $r=0.82$ ,  $p<0,001$ ) und  $r_{max}$  ( $r=0.91$ ,  $p<0,001$ ). Dies ist nicht überraschend, da diese Parameter den Dickenverlauf der Cornea im horizontalen Schnitt darstellen und die Krümmungsänderung durch die Dickenänderung erzeugt wird. Bis auf den IR, der eine mittlere positive Korrelation zur Änderung des  $r_{max}$  aufweist

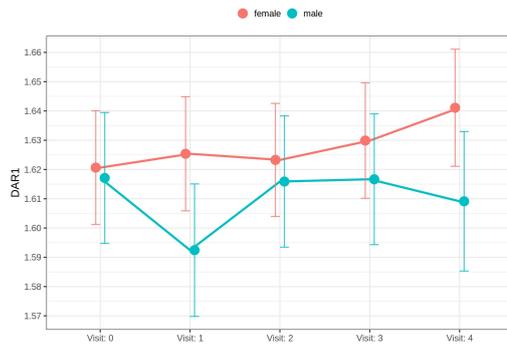


Abb. 39: Abhängigkeit der DAR1-Veränderung vom Geschlecht (N patients:35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)



Abb. 40: Abhängigkeit der DAR2-Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)

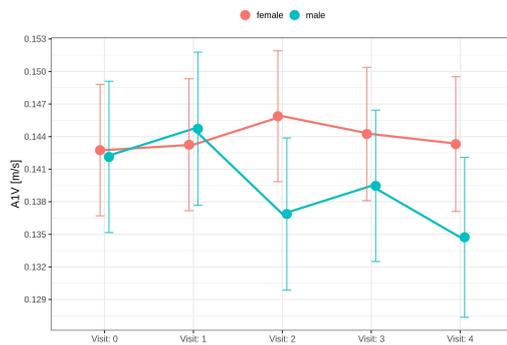


Abb. 41: Abhängigkeit der A1V vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)

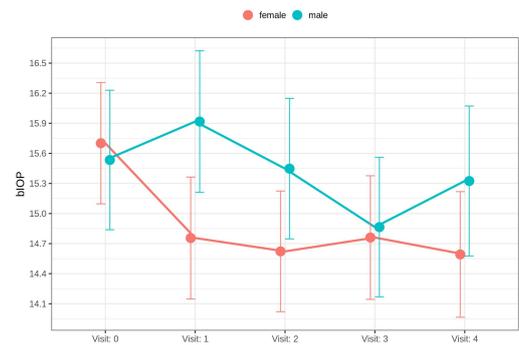


Abb. 42: Abhängigkeit der bIOP-Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)

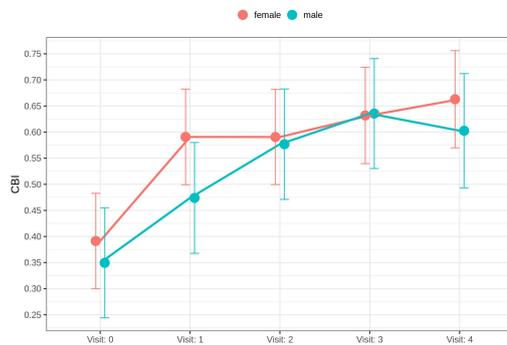


Abb. 43: Abhängigkeit der CBI-Änderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)

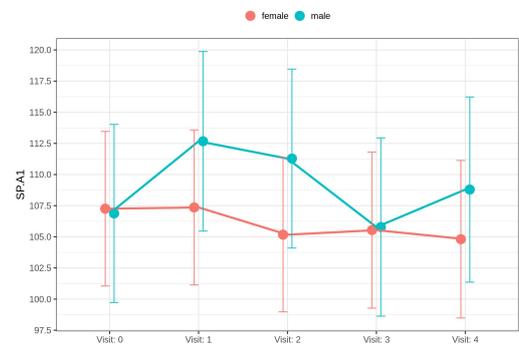


Abb. 44: Abhängigkeit der SPA1 Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI)

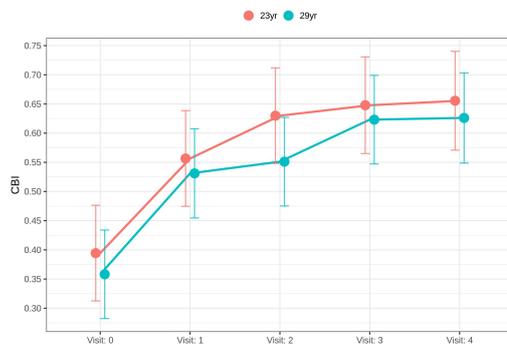


Abb. 45: Veränderung des CBI in zwei Altersbereichen (25er Perzentil, n patients: 4; 75er Perzentil, n patients: 3; Error Bars: 95% CI)

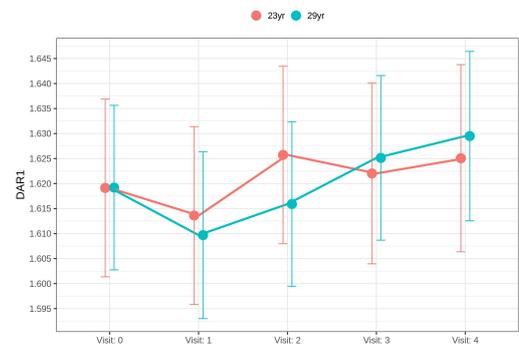


Abb. 46: Abhängigkeit der DAR1 vom Alter (25er Perzentil, Eyes n=8; 75er Perzentil, Eyes n=6; Error Bars: 95% CI)

( $r=0.43$ ,  $p=0,022$ ), ist kein weiterer Parameter mit der Änderung der Krümmungsradien korreliert. In Abb. 47 ist die Korrelation zwischen der Änderung des  $r_{\max}$  und der Änderung des IR dargestellt. Die Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhanges sind um die LOESS-Kurve und die OLS-Kurve ergänzt. Die LOESS-Kurve erfährt weniger Verfälschung durch Ausreißer.<sup>4</sup>

Die Veränderung der Pachymetrie wurde bezogen auf den zentralen Bereich (2mm), den 2 bis 5mm Ring, den 5 bis 7mm Ring und den 7 bis 9mm Ring analysiert. Zusätzlich wurde geprüft, ob eine asymmetrische Veränderung der gegenüberliegenden Bereiche (nasal/temporal oder superior/inferior) eine Veränderung der biomechanischen Indizes erklären kann.

Im Verlauf der Studie trat für die meisten Parameter die stärkste Veränderung von BL auf D7 auf und die Werte blieben danach über den restlichen Verlauf stabil. Aus diesem Grund wurden für die Analyse die Differenzen der BL-V4 (M6) korreliert, um kleine und große Unterschiede gleich zu gewichten. In der Tabelle 18 (Anhang A.2) sind die P-Werte und die Korrelationskoeffizienten der unterschiedlichen Parameter dargestellt. Die signifikanten Korrelationen sind fett hervorgehoben. Als Methode wurde die Pearson-Korrelation gewählt.

Bezogen auf die Änderungen der biomechanischen Eigenschaften der Cornea und der Änderung der Dicken der Corneaschichten liegt eine mittlere Korrelation der Änderung der Pachymetrie gesamt für die Deflektionsamplitude bei der ersten Applanation ( $A1DeflA$  in [mm]) vor ( $r=0,45$ ;  $p=0,019$ ). Die Änderung der Ambrosio relativen Dickenverteilung ( $ARTh$  in [ $\mu m$ ]) zeigt eine starke Korrelation zur Veränderung der zentralen Pachymetrie gesamt ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ). In Abbildung 48 ist das Streudiagramm mit OLS- und LOESS-Kurve dargestellt. Die Veränderung der Zeit zur zweiten Applanation ( $A2T$  in ms) korreliert mit der Änderung der epithelialen Dicke der 5mm Ringzone ( $r=0,43$ ;  $p=0,029$ ), wie in Abbildung 49 zu erkennen ist. Die Änderung der PachySlope in  $\mu m$  korreliert stark mit der Änderung der zentralen Gesamtdicke der Cornea ( $r=-0,73$ ;  $p=<0,001$ ) und der Änderung der stromalen Dicke zentral (Abb. 50).

#### **4.7 Abhängigkeiten zwischen Änderungen im Dickenverhältnis zentraler zu peripherer Ringzone und dem dynamischen Verhalten der Cornea**

Bei der Anwendung von Orthokeratologielinsen zur Korrektur myoper Fehlsichtigkeiten wurde in dieser Studie eine zentrale Verdünnung und eine Verdickung der Cornea in der mittleren Peripherie beobachtet. Der Einfluss der Veränderung des Verhältnisses zwischen zentraler und peripherer Gewebedicke auf das dynamische Verhalten der Cornea wurde untersucht. Epithelial zeigt sich eine mäßige Korrelation zwischen der Änderung des IR und der Änderung des Verhältnisses zwischen Epi2mm und Epi 5mm ( $r=0,41$ ;  $p=0,030$ ) und dem IRM ( $r=0,43$ ;  $p=0,021$ ) bei der Änderung des Verhältnisses Epi2mm zu Epi7mm (Abb.51). Eine starke Korrelation liegt bei dem für die Änderung von  $ARTh$  und PachySlope vor, beides Parameter, die vom Dickenverlauf im Gewebe abhängig sind. Hier korrelieren Stroma zentral zu Stroma 5mm und Stroma zentral zu Stroma 7mm, sowie alle CT Verhältnisse; CT2mm zu CT5mm, 7mm und 9mm.

<sup>4</sup>LOESS-Kurve und OLS-Kurve sind im Abschnitt 3.6.2 erklärt

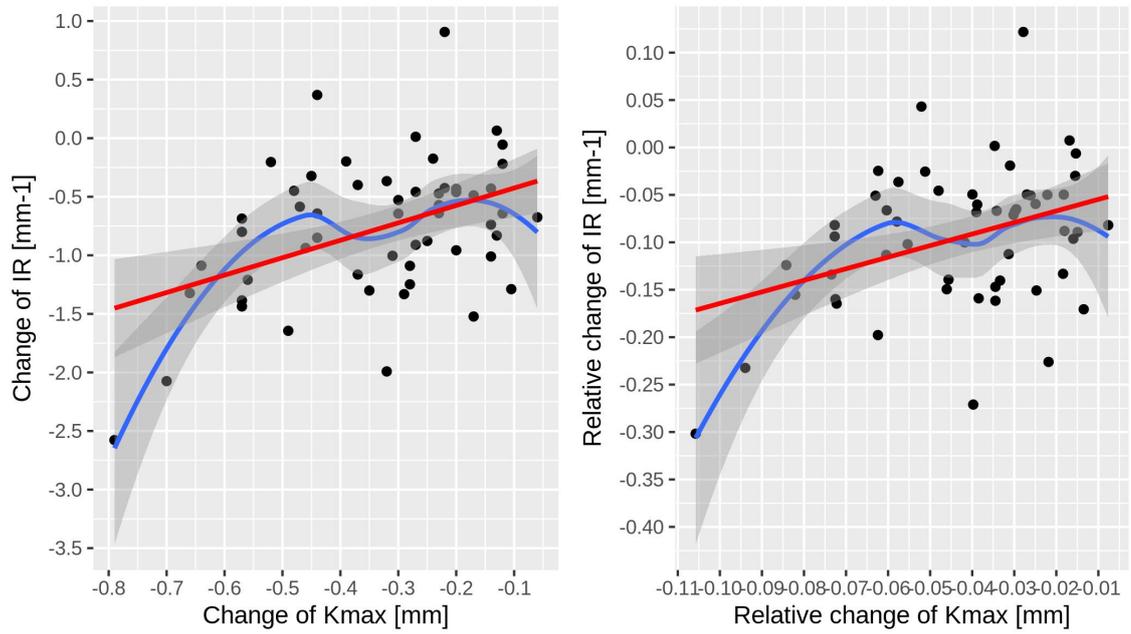


Abb. 47: Streudiagramm Abhängigkeit  $\Delta r_{max}$  und  $\Delta IR$  ( $r=0.43$ ,  $p=0.022$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot)

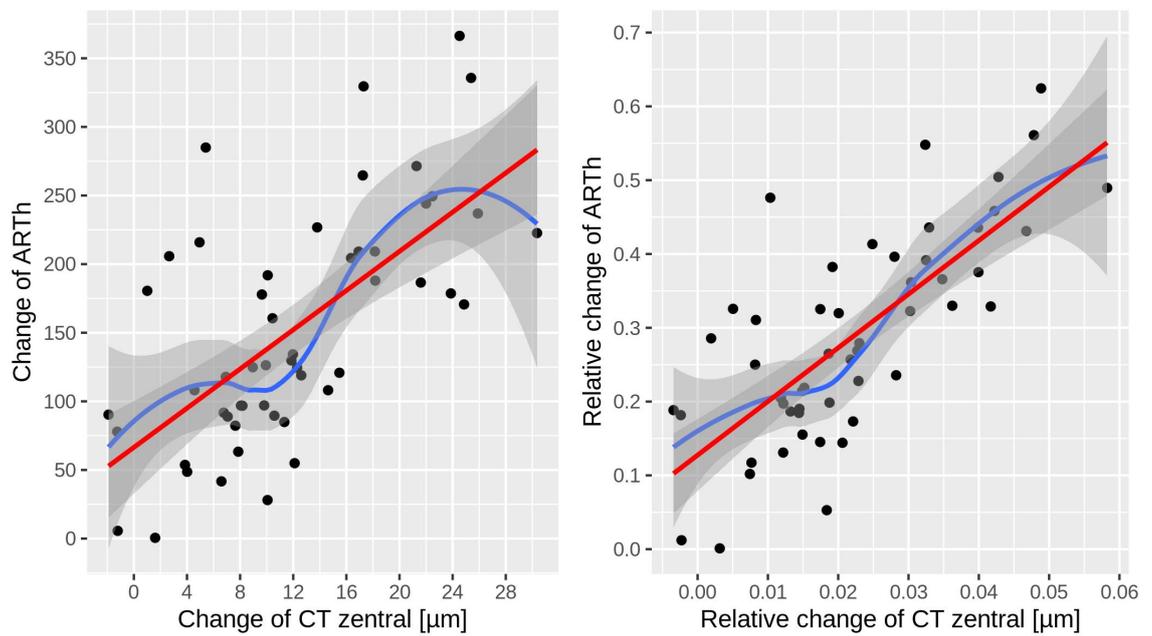


Abb. 48: Streudiagramm Abhängigkeit  $\Delta ARTh$  mit  $\Delta CT_{2mm}$  ( $r=0.65$ ;  $p<0.001$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot)

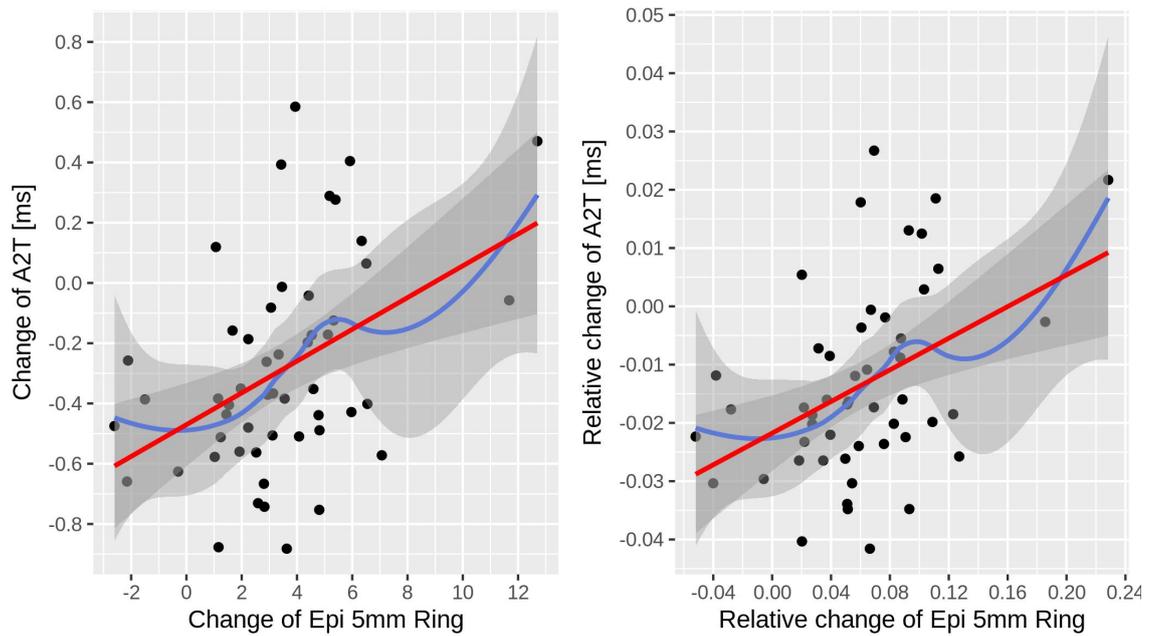


Abb. 49: Streudiagramm Abhängigkeit  $\Delta A2T$   $\Delta Epi5mm$  ( $r=0,43$ ;  $p=0,029$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot)

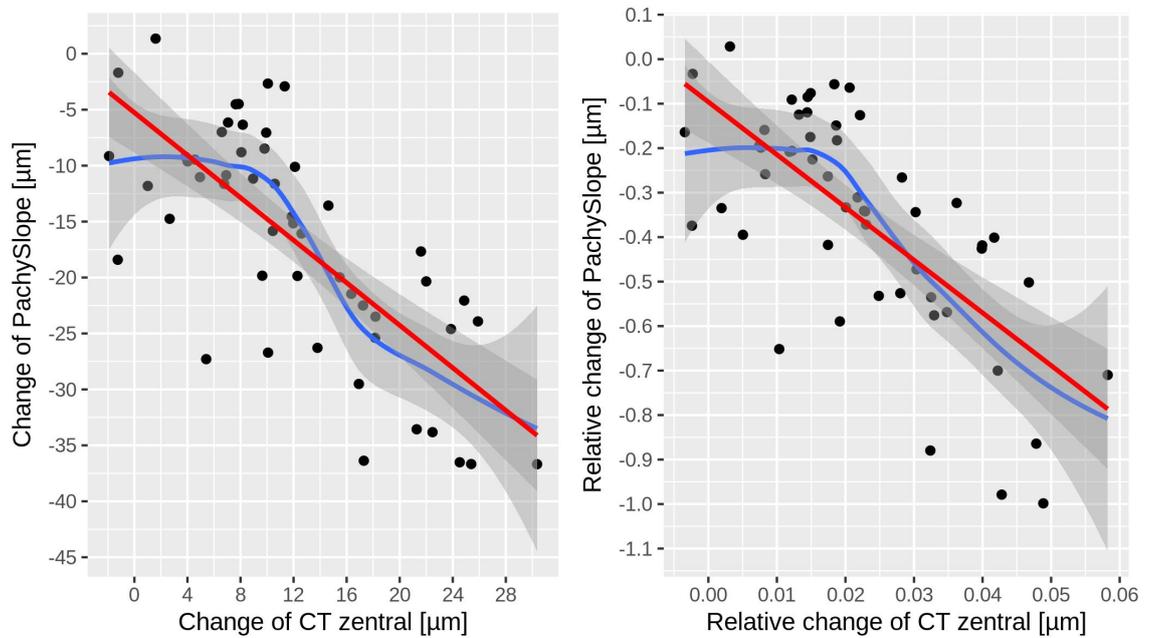


Abb. 50: Streudiagramm Abhängigkeit  $\Delta PachySlope$  mit  $\Delta CT2mm$  ( $r=-0,71$ ;  $p<0,001$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot)

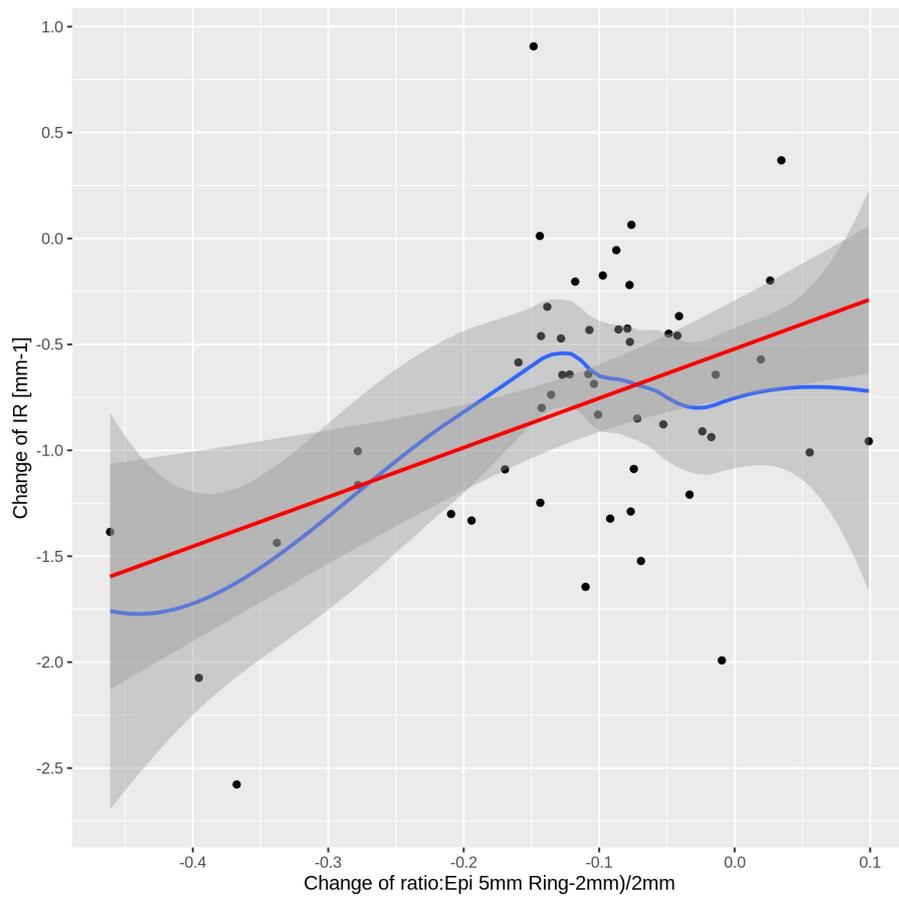


Abb. 51: schwache Korrelation  $\Delta IR$  mit  $\Delta Ratio$  Epi2mm/Epi5mm, ( $r=0,41$ ;  $p=0,030$ ); LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot)

## 5 Diskussion

Die vorliegende prospektiv angelegte Studie hatte die Veränderung der mit Corvis ST<sup>®</sup> bestimmten biomechanischen Parameter in Abhängigkeit Dickenänderung der cornealen Schichten bei Trägern von Orthokeratologielinsen im Fokus. Inkonsistente Beschreibungen von Veränderungen der biomechanischen Parameter der menschlichen Cornea bei Orthokeratologie und eigene anekdotische Beobachtungen bei Trägern von Orthokeratologielinsen warfen die Frage auf, in welcher Form die Umorganisation des cornealen Gewebes und insbesondere des Epithels in Bezug auf die corneale Stabilität eine Rolle spielt. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- H1: Im Verlauf der Orthokeratologie verändern sich die mit Corvis ST<sup>®</sup> bestimmten Parameter der dynamischen Reaktion der Cornea, die als biomechanische Marker betrachtet werden.
- H2: Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie korrelieren mit der Formveränderung  $\Delta r_{max}$  und  $\Delta r_{min}$ .
- H3: Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie korrelieren mit der Dickenänderung des cornealen Epithels  $\Delta CET$  (central epithelial thickness) und  $\Delta PET$  (peripheral epithelial thickness) der Cornea.

### 5.1 Refraktionsänderung und Krümmungsänderung

Zwischen der mittleren Änderung der Krümmungsradien  $r_{max}$  (BL-M6= -0,34 mm) und  $r_{min}$  (BL-M6= -0,31 mm) besteht eine geringe Differenz. Daraus ist zu schließen, dass der flache Meridian eine stärkere Veränderung erfährt als der steile Meridian. Die signifikante Änderung der kalkulierten Flächenbrechwerte  $K_{max}$  (BL-M6= 1,74 dpt) und  $K_{min}$  (BL-M6= 1,79 dpt) zeigt die gleiche Tendenz. Eine Brechkraftänderung von 1,79 dpt würde bei einer mittleren Fehlsichtigkeit zur Baseline von -2,74 dpt eine Unterkorrektur vermuten lassen. Tatsächlich liegt die Änderung der subjektiven Refraktion mit Sph BL-M6= -3,14 dpt und sphÄ BL-M6= -3,07 dpt deutlich höher. Es wird eine leichte Überkorrektur in Richtung plus von im Mittel 0,4 dpt (Sph) und 0,56 dpt (sphÄ) erreicht. Eine mögliche Begründung für die Differenz zwischen Flächenbrechwert und Änderung der Refraktion liegt vielleicht in der Wahl des Brechungsindex mit 1,3375 zur Kalkulation des Flächenbrechwertes. Wird der  $K_{max}$  mit einem höheren Brechungsindex für den Tränenfilm-Cornea-Komplex berechnet, fällt die Differenz kleiner aus. In dem 2019 veröffentlichten Review zum cornealen Brechungsindex wurden auf der Basis aktueller Messungen Werte zwischen 1,390 und 1,400 empfohlen [131]. Wird der  $K_{max}$  mit einem Index von 1,390 neu kalkuliert, liegt die Änderung bei 1,93 dpt von BL (49,17 dpt) auf M6 (47,23 dpt). Auch unter Berücksichtigung eines höheren Brechungsindex ist die Refraktionsänderung nicht vollständig durch die Krümmungsänderung zentral zu erklären. Patel et al erklären dies zum Teil mit der zentralen Verdünnung des Epithels und der parazentralen Verdickung des Stroma, was aus ihrer Sicht die negative Wirkung beider Einzelschichten erhöht und somit einen weiteren Beitrag zur Korrektur liefert [131]. Eine Differenz zwischen der Änderung der Krümmungsradien und der erreichten Brechkraftänderung wurde auch in früheren Studien beschrieben [132].

### 5.2 Veränderungen der cornealen Pachymetrie

Der Orthokeratologieeffekt bei der Korrektur einer Myopie ist mit einer zentralen Verdünnung und einer mittelperipheren Verdickung der Cornea verbunden. Die Verformung wird primär im Epithel beobachtet. Stromal wird eine dezente zentrale Verdickung beschrieben. Analog zu vorherigen Arbeiten ist dies auch in der vorliegenden Studie bestätigt worden [1]. In Abb. 52 ist der Linienscan

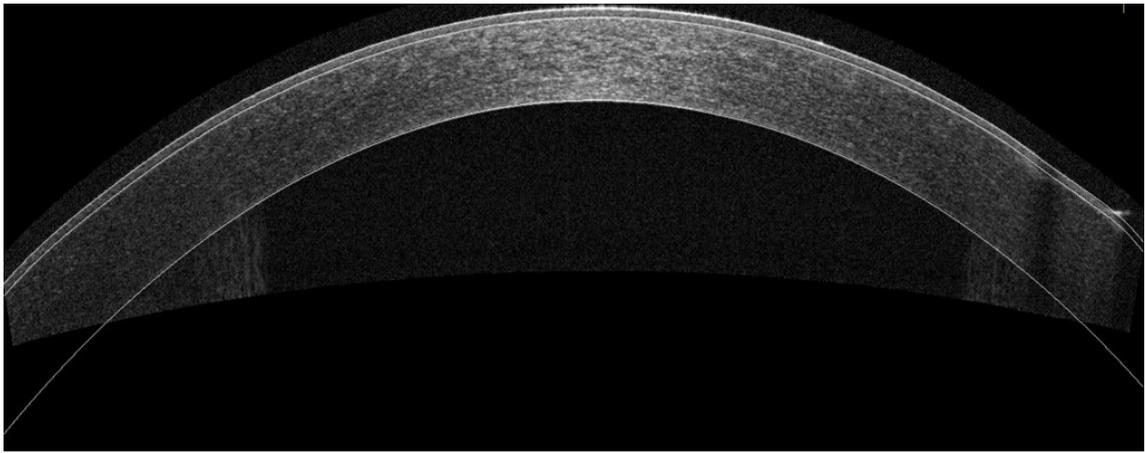


Abb. 52: Linien-Scan durch die Cornea mit Kantendetektion, Zustand vor OrthoK

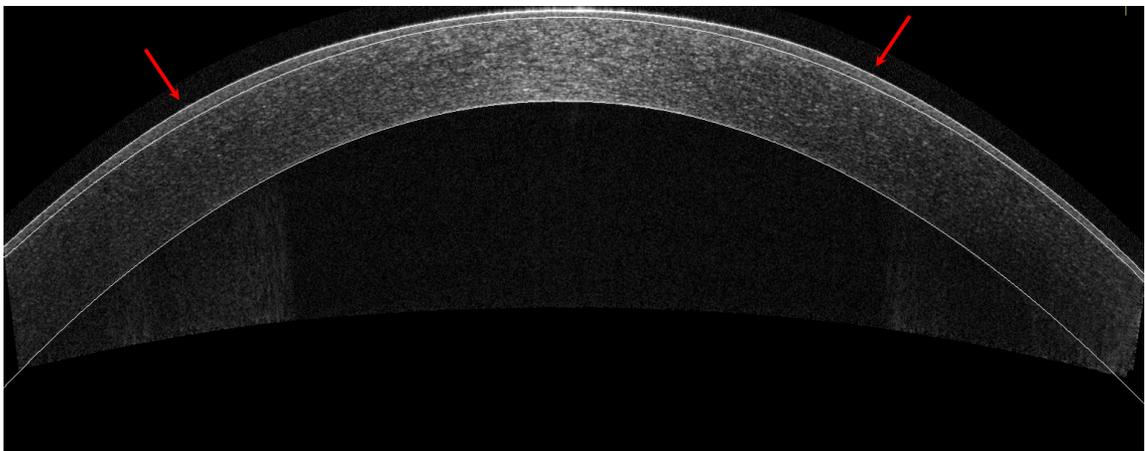


Abb. 53: Linien-Scan durch die Cornea mit Kantendetektion, Zustand während OrthoK

eines Auges vor Orthokeratologie, also BL dargestellt. Darunter ist in Abb. 53 das selbe Auge nach 3 Monaten Tragezeit der Orthokeratologielinsen zu sehen. Bei dem gezeigten Probanden ist eine zentrale Verdünnung des Epithels und eine periphere Verdickung der epithelialen Schicht (rote Pfeile) auch ohne Messwerte erkennbar. Dies ist eine Einzelbeobachtung und lässt sich in der untersuchten Probandengruppe nicht statistisch untermauern.

Die Auswertung der mit A-OCT gewonnenen Pachymetriedaten ergab für das corneale Zentrum in einem Bereich von 2mm um den Apex eine statistisch hoch signifikante Verdünnung der zentralen Cornea (CT2mm) von BL auf D7 und nochmals von D7 auf M1. Zwischen M1 und M6 stabilisiert sich die Gesamtdicke der Cornea im Mittel bei einem Wert von 531,3  $\mu\text{m}$  und ist damit im Mittel 11,7  $\mu\text{m}$  dünner als zur Baseline ( $p < 0,001$ ). Das Epithel verdünnt sich zentral statistisch hoch signifikant von BL (54,04  $\mu\text{m}$ ) auf D7 (46,13  $\mu\text{m}$ ) und bleibt ab D7 bis M6 in einer mittleren Dicke von 46,21  $\mu\text{m}$  stabil. Die Änderung BL auf M6 beträgt im Mittel 7,84  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) und ist mit 67 Prozent hauptsächlich für die Verdünnung der zentralen Cornea verantwortlich. Das zentrale Stroma ist an D7 (492,2  $\mu\text{m}$ ) statistisch signifikant dicker als bei der BL Messung (489,5  $\mu\text{m}$ ). Bei den Anschlussterminen M1 und M3 verringert sich die Dicke wieder und ist am Termin M6 (485,81  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,008$ ) gegenüber der Baseline signifikant verringert. Die zentrale Verdickung im Stroma könnte in der Antragsphase durch eine erhöhte Permeabilität des Epithels hervorgerufen sein. Lin et al. zeigten in ihrer Arbeit eine erhöhte Permeabilität des Epithels bei dem Übernachten formstabiler gasdurchlässiger Linsen [133]. Eine ähnliche Beobachtung wurde zuvor durch

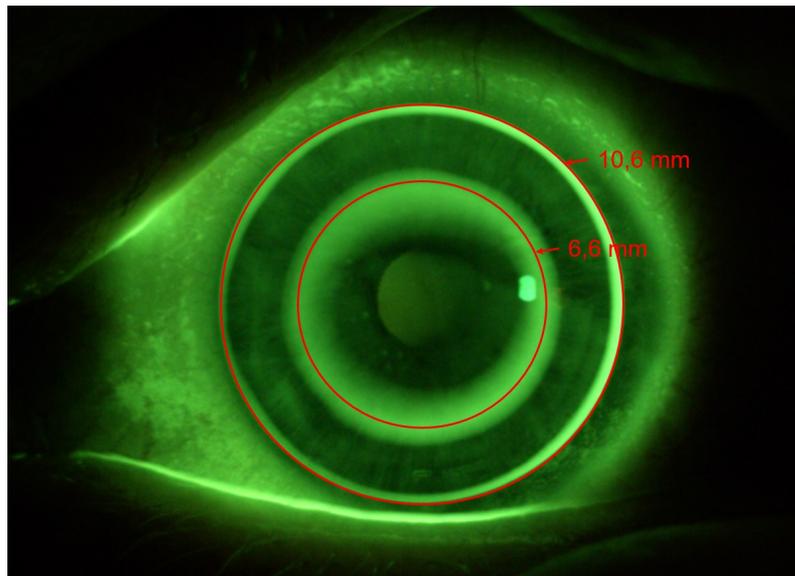


Abb. 54: Gesamtdurchmesser 10,6 mm und Durchmesser optische Zone 6,6 mm der Orthokeratologielinse auf dem Auge. Die Tränenunterspülung, zu sehen als hellgrüner Ring um die zentrale Zone, markiert den Bereich geringeren Sauerstofftransportes mit aufgesetzter Linse.

Can et al. geschildert, die den Einfluss von Kontaktlinsen auf den Tränenfilm und die Corneadicke untersuchten. Sie beobachteten eine kurzzeitige Verdickung der Cornea bei Trägern formstabiler Linsen, die nach zwei Monaten wieder verringert war. Sie vermuteten, dass die Reizsekretion beim Eintragen der formstabilen Linsen zu einer verringerten Tränenfilmosmolarität führten, die wiederum eine erhöhte Aufnahme von Flüssigkeit in die Cornea zur Folge hatte [134].

Die Änderungen der Schichtdicken in der cornealen Peripherie bestätigen ebenfalls vorangegangene Studien zur Orthokeratologie [48]. Das Epithel verdünnt sich von BL auf M6 im 5 mm Ring signifikant ( $\Delta$  Epi5mm: 2,95  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) und verdickt sich im 7 mm Ring ( $\Delta$  Epi7 mm: -0,75;  $p = 0,892$ ). Die Verdickung erreicht aber keine statistische Signifikanz. Die Dickenänderung des Epithels ist asymmetrisch. Das Epithel verdünnt sich im 2 bis 5 mm Ring temporal und inferior temporal signifikant stärker als nasal und superior nasal. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits durch Kim 2018 et al. gemacht, die bei Anwendung von Orthokeratologielinsen eine stärkere Verdünnung des Epithels im temporalen und inferioren Sektor als im nasalen und superioren Sektor beschrieben [135]. Dies könnte dem asymmetrischen Verlauf der Augenform geschuldet sein. Es ist bekannt, dass die Cornea nasal eine stärkere Abflachung zeigt als temporal [136, 137].

Die Dicke des Stromas erhöhte sich zwischen BL und M3 kontinuierlich ( $\Delta$  Stroma5mm: -4,02 $\mu$ m;  $< 0,001$ ) statistisch signifikant. Nach 6 Monaten näherte sich die stromale Dicke wieder dem Ausgangszustand ( $\Delta$  Stroma5mm: -2,26 $\mu$ m;  $p = 0,053$ ). Im 7 mm Ring ist ebenfalls eine statistisch signifikante Verdickung des Stromas von BL (552,4  $\mu$ m) auf D7 (556,6  $\mu$ m) festzustellen ( $\Delta$  Stroma 7mm: -4,19  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ), die auch an M6 (555,4  $\mu$ m) noch vorliegt ( $\Delta$  Stroma7mm: -3,06  $\mu$ m;  $p = 0,048$ ). Im 9 mm Ring liegt keine statistisch signifikante Änderung vor. Der Bereich des 7 mm Ringes korreliert mit der Zone des Tränenreservoirs unter der Orthokeratologielinse, wie in Abb. 54 erkennbar. In diesem Bereich wird der Sauerstofftransport in Richtung Cornea nicht nur durch die Kontaktlinse, sondern durch die dicke Tränenlinse behindert. Dieser Zusammenhang ist in Studien bereits geprüft worden [138, 139].

### 5.3 Veränderungen in den Messwerten der cornealen biomechanischen Parameter

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass sich das dynamische Verhalten der Cornea unter Orthokeratologie gegenüber der Baseline verändert. Die Parameter, deren Veränderungen ab D7 zu beobachten sind und bis M6 bestehen bleiben, sind von besonderem Interesse. Bei dem Vergleich der DCR erreichten die Corneae nach der Nutzung von Orthokeratologielinsen im Mittel nach dem Auftreffen des Luftstoßes schneller die erste Applanation (A1T). Diese verändert sich von BL: 7,63 ms auf D7: 7,50 ms und M6: 7,53 ms mit BL auf M6:  $\Delta$  A1T: 0,10 ms ( $p=0,005$ ), was eine Applanation bei geringerem Druck bedeutet und auf eine weichere Cornea hinweist. Die Amplitude der cornealen Deformation bei der ersten Applanation (A1DA) ist nach Orthokeratologie geringer. Die Änderung der A1DA beträgt von BL auf M6 im Mittel  $\Delta$  A1DA: 0,009 mm ( $p<0,001$ ), was mit dem früheren Erreichen der Applanation in Verbindung steht. Der integrierte Radius (IR) vergrößert sich gegenüber der Baselinemessung signifikant (BL:  $8,219 \text{ mm}^{-1}$ ; M6:  $9,004 \text{ mm}^{-1}$  mit  $\Delta$  IR:  $-0,78$ ;  $p<0,001$ ).

Auch bei der Auswärtsbewegung der Cornea sind Veränderungen zum Zustand vor Orthokeratologie zu beobachten. Die 2. Applanation (A2T) wird später erreicht (BL: 21,86; M6: 22,13 mit  $\Delta$  A2T:  $-0,28$  ms;  $p<0,001$ ). Die Änderungen der genannten Parameter deuten auf eine im Vergleich weichere Cornea unter Orthokeratologie hin. Die ARTh verringert sich signifikant, was durch die bei Orthokeratologie auftretende Dickenänderung zu erklären ist. Die wichtigsten Parameter der DCR sind im DCR Display des Corvis ST<sup>®</sup> dargestellt (Abb. 55).

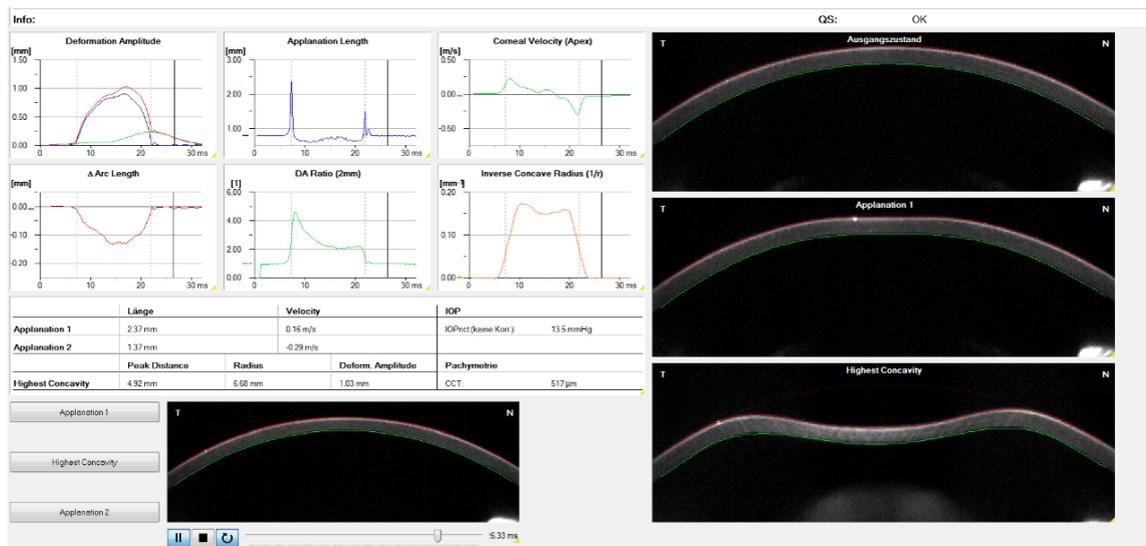


Abb. 55: Dynamisches Verhalten der Cornea während der Messung mit dem Corvis ST<sup>®</sup>

Der Corneale Biomechanische Index (CBI), der zur Früherkennung topographisch nicht auffälliger Keratokoni kalkuliert wird, steigt im Vergleich zur Baseline signifikant und über den Cut Off Wert von 0,55 an und bleibt während der Tragezeit von 6 Monaten erhöht ( $\Delta$  CBI:  $-0,26$ ;  $p<0,001$ ). Der CBI ist durch den ARTh durch die Dickenverteilung im horizontalen Meridian beeinflusst. Er ist als Screeningfaktor bei Augen nach Orthokeratologie ungeeignet. Die Abb. 56 und 57 zeigen die biomechanische/tomographische Beurteilung durch die Corvis Software. Es ist zu erkennen, dass bei Proband Px121 auf dem linken Bild (BL) der CBI bei 0,3 liegt und zum Zeitpunkt M6 deutlich auf 0,8 erhöht ist. Der S.P.A1 als Steifigkeitsparameter bei der ersten Applanation bleibt unbeeinflusst, wohingegen sich der SSI als Maß für die Steifigkeit der Cornea in vivo ab D7 statistisch signifikant verringert und dies bis M6 bleibt. Der SSI wird unter anderem auf der Basis der zentralen Hornhautdicke und des bIOP kalkuliert. Da die Dickenänderung der Cornea zentral

signifikant ist, ändert sich auch der SSI. Der Normwert liegt laut Bedienungsanleitung bei 1 und entspricht der Spannungs-Dehnungs-Kurve einer gesunden Hornhaut. In der untersuchten Probandengruppe lag der SSI vor dem Tragen der Orthokeratologielinsen bei BL 1,07. Auch wenn die Änderung statistisch signifikant ist, liegen die Werte an M6 im Mittel bei 1,02. Dies lässt auf eine Veränderung der kalkulierten SSI innerhalb des Normbereiches schließen [72].

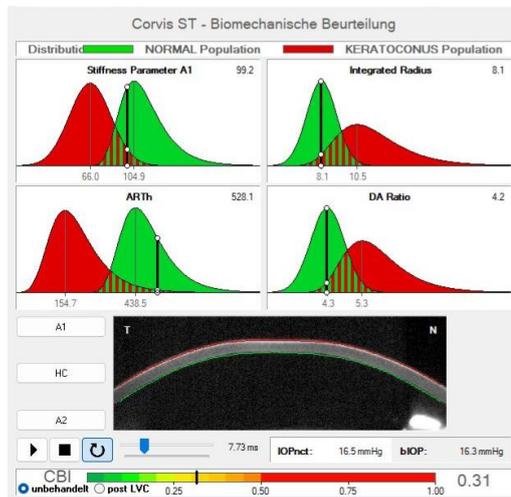


Abb. 56: Px121@BL

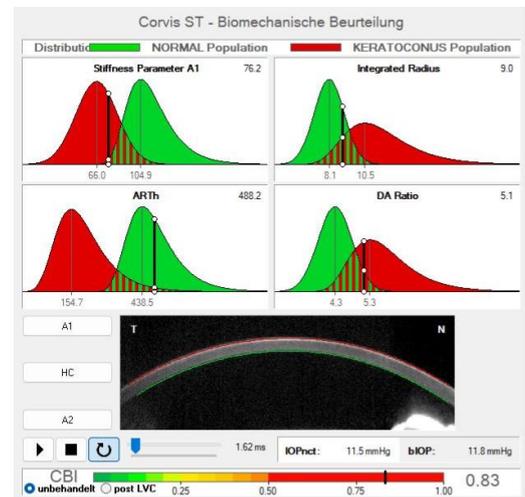


Abb. 57: Px121@M6

Diese Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zur Arbeit von Nieto-Bona und Kollegen. Sie veröffentlichten 2022 eine retrospektive Analyse der Daten von 18 Kurzzeiträgern (15 Nächte), 18 Langzeiträgern (über ein Jahr Tragezeit) und 18 Personen ohne Orthokeratologielinsen. Sie verglichen durch Corvis ST® generierte biomechanische Indizes, unter anderem den Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation (A1T, A2T), Bewegungsgeschwindigkeit des cornealen Apex zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation (A1V, A2V), die Amplitude der Deformation zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Applanation (A1DA und A2DA), die corneale Steifigkeit (SP.A1) und die Indizes CBI und TBI. Sie berichteten über erhöhte Werte des CBI, des ARTh oder der Deformationsamplitude bei der Orthokeratologie Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Orthokeratologie. Darüber hinaus fanden sie, bezogen auf die restlichen Indizes, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [52]. Eine Erklärung für die Unterschiede in den Ergebnissen der vorliegenden Studie gegenüber der Analyse von Nieto-Bona könnte im Studiendesign zu finden sein. Abweichend zu Nieto-Bona sind die Daten dieser Studie prospektiv gewonnen worden und vergleichen die Messwerte mit Baselinedaten in einer übereinstimmenden Probandengruppe.

#### 5.4 Abhängigkeit der Veränderungen der cornealen biomechanischen Parameter von der Krümmungsänderung der Cornea

Die Änderung der Krümmungsradien zentral korreliert erwartungsgemäß mit der ARTh und PachySlope. Beide Parameter sind an eine Änderung der Krümmungsradien und an die Änderung der Pachymetrie gebunden. Darüber hinaus ist eine mittlere positive Korrelation der Änderung des  $r_{max}$  mit dem IR festzustellen ( $r=0,43$ ;  $p=0,024$ ).

## 5.5 Abhängigkeit der Veränderungen der cornealen biomechanischen Parameter von der Dickenänderung der cornealen Schichten

Die Veränderungen des dynamischen Verhaltens der Corneae unter Orthokeratologie konnten nicht eindeutig der Dickenänderung der Gewebe zugeordnet werden. Auch wenn die im Verhältnis stärkste Änderung im Epithel stattfindet, ist hier, bis auf die A2T, keine Korrelation zu erkennen. Die Änderungen der Gesamtdicke zeigen mäßige Korrelationen zu den Änderungen der Dynamik. Das die Variablen ARTh und PachySlope eine starke Korrelation zur Dickenänderung der Cornea gesamt (CT) aufweisen, lässt sich durch den starken Einfluss der Pachymetrie in der Kalkulation dieser Parameter erklären. Die Schichtdickenänderung, die durch die Orthokeratologie hervorgerufen wird, führt zu einer Überbewertung dieser beiden Parameter, die für die Keratokonuserkennung entworfen sind [140]. In vorherigen Studien zur Biomechanik der Cornea bei der Nutzung von Orthokeratologielinsen wurde ebenfalls eine Korrelation zu diesen Parametern festgestellt [52, 141]. Die Veränderung der Zeit zur zweiten Applanation (A2T in ms) korreliert mit der Änderung der Epithelialen Dicke der 5mm Zone ( $r=0,43$ ,  $p=0,029$ ), dargestellt in der Abbildung 49. Auch wenn hier nur eine schwache Korrelation zu erkennen ist, deutet dies darauf hin, dass die Verdünnung des Epithels in der 2 bis 5 mm Zone zu einem schnelleren Erreichen der Applanation führt. Diese Annahme wird unterstützt durch eine mäßige Korrelation zwischen der Änderung des IR und der Änderung des Verhältnisses zwischen Epi2mm und Epi 5mm ( $r=0,41$ ;  $p=0,028$ ), was ebenfalls für eine leicht vergrößerte Nachgiebigkeit der Cornea aufgrund des Luftstoßes spricht (Abb. 51).

Eine starke Korrelation besteht zwischen der Änderung des Verhältnisses von Stroma zentral zu Stroma 5mm und Stroma zentral zu Stroma 7mm, sowie alle CT Verhältnisse; CT2mm zu CT5mm, 7mm und 9mm zur Änderung der ARTh und PachySlope, beides Parameter, die vom Dickenverlauf im Gewebe abhängig sind.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Daten vorangegangener Arbeiten, die eine Veränderung der cornealen dynamischen Reaktion beobachteten. So ermittelten Chen et al. in einer Pilotstudie an 23 Augen einer Gruppe von Orthokeratologielinsenträgern an Tag 1 und Tag 7 neben den Krümmungswerten und der zentralen cornealen Pachymetrie (CCT und in Schichten) auch Daten zur Cornealen Hysterese (CH) und den Cornealen Resistance Factor (CRF) mit dem Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Technologies). Die corneale Hysterese verringerte sich im Mittel von Baseline zu Tag 1 um 0,26 mmHg ( $\pm 0,51$ ) und nochmals von Baseline auf Tag 7 um 0,57 mmHg ( $\pm 0,80$ ). Die biomechanischen Parameter waren positiv mit der zentralen cornealen Gesamtdicke (CCT), der zentralen stromalen Dicke (CST) und der zentralen Dicke der Bowmann Membran (CBT) korreliert. Zwischen der cornealen Krümmungsänderung, der zentralen Dickenänderung der Cornea gesamt und ihrer Unterschichten lag keine Korrelation vor [49].

Gonzalez-Mejjome und Kollegen zeigten in einer Pilotstudie mit 16 Probanden, dass keine signifikante Änderung im cornealen tangent modulus vorlag. Der Corneale Resistance Factor (CRF) reduzierte sich jedoch um 0.42 mmHg ( $\pm 0.68$  mmHg) nach 30 Minuten Tragezeit der Orthokeratologielinsen. Auch die Corneale Hysterese (CH) war bei den Augen mit Orthokeratologie um 0.42 mmHg ( $\pm 0.63$  mmHg) niedriger als bei der Kontrollgruppe. Die verringerte corneale Hysterese korrelierte mit einer stärkeren Abflachung im flachen Meridian der Orthokeratologie Nutzer. Sie schlossen aus ihrer Arbeit, dass eine größere corneale Hysterese mit einem langsameren Orthokeratologieeffekt (slow responder) und gleichzeitig einem langsameren Reboundeffekt verbunden ist [50].

Chen und Kollegen konnten eine Korrelation zwischen Corneal Resistance Faktor (CRF) und der Krümmungsänderung nachweisen [49]. Im Gegensatz dazu ergab die Untersuchung der cornealen Hysterese unter Orthokeratologie durch Nieto-Bona keinen Zusammenhang zwischen strukturellen und biomechanischen Änderungen des cornealen Gewebes [51]. Unterschiede in

den Ergebnissen könnten auf die unterschiedlichen Probandengruppen zurückzuführen sein. Vinciguerra zeigte, dass sich die mit dem Corvis ST<sup>®</sup> ermittelten Werte für SPA1 und ARTh zwischen einer chinesischen und einer kaukasischen Probandengruppe signifikant unterschieden [41].

Die Messergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine Veränderung der mit Corvis ST<sup>®</sup> ermittelten Daten für die dynamische corneale Antwort auf einen Luftstoß während der Nutzung von Orthokeratologielinsen zur Korrektur einer myopen Fehlsichtigkeit. Das frühere Erreichen der Applanation, die schnellere Bewegung des cornealen Apex und die Vergrößerung des integrierten Radius (IR) deuten auf eine geringere Steifigkeit der Cornea unter Orthokeratologie hin. Die Ergebnisse bei höchster Konkavität und bei der Auswärtsbewegung deuten auf eine erhöhte Dämpfung hin. Die Veränderung der dynamischen cornealen Reaktion ist anhand dieser Studie nicht durch die Dickenänderung der Cornea gesamt oder ihrer Schichten zu erklären. Andere Mechanismen müssen eine Rolle spielen. Ein Erklärungsansatz ist eine Veränderung der viskoelastischen Eigenschaften innerhalb des Corneagewebes. Dies könnte durch eine Verdichtung der modellierbaren Epithelschicht, einer Wassereinlagerung im Stroma und dem Zustand der chronischen Heilungsreaktion bei lang anhaltender mechanischer Beeinflussung des Gewebes hervorgerufen werden. Ein Indiz dafür könnte sein, dass verschiedene Studien gezeigt haben, dass bei Trägern formstabiler Kontaktlinsen, insbesondere über Nacht, spezifische Entzündungsmarker in der Träne ansteigen [142, 143, 144].

Die veränderten Messwerte des Corvis ST<sup>®</sup> und die daraus errechneten Kombinationsparameter wie der CBI können zu einer Fehlbewertung bezogen auf die Eignung für einen refraktivchirurgischen Eingriff führen, da der CBI über den Cut Off Wert ansteigt. Sollte ein Orthokeratologie-Träger Interesse an refraktiver Chirurgie haben, ist daher eine ausreichend lange Tragepause einzulegen, bevor die präoperativen Untersuchungen durchgeführt werden. Es ist bisher nicht untersucht, wie lange eine Tragepause sein müsste, um eine Normalisierung des CBI zu erreichen. Das könnte Inhalt folgender Untersuchungen sein.

Eine Einschränkung der durchgeführten Studie liegt in der verhältnismäßig kleinen Probandengruppe mit 70 Augen zu Beginn und 56 Augen am Termin M6. Eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch eine Interaugenkorrelation wurde durch die multimodale Analyse berücksichtigt, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ebenso ist eine Beeinflussung der Werte durch tageszeitliche physiologische Schwankungen nicht auszuschließen, da es nicht immer möglich war, die Kontrollmessungen zum gleichen Tageszeitpunkt durchzuführen.

## 5.6 Hypothesenbewertung

- H1: Die vorliegende Studie bestätigt, dass sich im Verlauf der Orthokeratologie die mit Corvis ST<sup>®</sup> bestimmten Parameter der dynamischen Reaktion der Cornea verändern. Dies trifft insbesondere für die A1DA, A2DA, A1T, A2T, IR, SSI zu.
- H2: Die Annahme, dass die Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie mit der Formveränderung  $\Delta r_{max}$  und  $\Delta r_{min}$  korrelieren, wird verworfen.
- H3: Die Veränderungen der dynamischen Reaktion der Cornea bei Orthokeratologie korrelieren nicht mit der Dickenänderung des cornealen Epithels  $\Delta CET$  (central epithelial thickness) und PET (peripheral epithelial thickness) der Cornea. Es liegt lediglich eine schwache Korrelation zur Veränderung des IR vor.

## 6 Zusammenfassung

Die Biomechanik der Cornea spielt eine kritische Rolle für die gesunde Formerhaltung des Gewebes. In der ophthalmologischen Praxis werden immer häufiger Messungen biomechanischer Parameter, wie zum Beispiel mit dem Corvis ST<sup>®</sup>, zur Diagnostik eingesetzt. Die Orthokeratologie nutzt die Verformbarkeit der Cornea für die Korrektur von Fehlsichtigkeiten. Hierbei wird die Schichtdicke des Epithels und auch des Stromas verändert. Der Einfluss dieser Schichtdickenänderung auf die corneale Biomechanik ist bisher nicht abschließend geklärt. Die Veränderung der dynamischen Reaktion des cornealen Gewebes durch Orthokeratologie könnte sich negativ auf die Verlässlichkeit diagnostischer Messmethoden auswirken, die das Schwingungsverhalten der Cornea berücksichtigen.

Die vorliegende prospektiv angelegte, monozentrische Studie untersuchte den Einfluss der Änderungen der cornealen Schichtdicken bei der Anwendung von Orthokeratologielinsen auf die mit dem Corvis ST<sup>®</sup> ermittelten Messwerte zur cornealen Biomechanik. Hierfür wurden 35 Probanden (15 männlich und 20 weiblich) im Alter zwischen 21 bis 44 (26,49 +/- 5,34) Jahren mit Orthokeratologielinsen (DreamLens<sup>®</sup>, Procornea) versorgt und über 6 Tragemonate verfolgt. Es wurden die Messungen: Baseline (BL), Tag 7 (D7), Monat 1 (M1), Monat 3 (M3) und Monat 6 (M6) in die Auswertung einbezogen. 33 Probanden absolvierten die M3 Messung, 28 Probanden beendeten die Studie.

Die biomechanischen Parameter wurden mit Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar) ermittelt. Die Messung der Schichtdicke der Cornea gesamt und differenziert in Epithel und Stroma wurde mit SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien) durchgeführt. Die Analyse der Dickenänderung erfolgte in Ringzonen (zentrale 2mm, 2 bis 5mm, 5 bis 7mm und 7 bis 9mm) und in 25 Messzonen. Zusätzlich wurden die Krümmungsradien  $r_{max}$ ,  $r_{min}$  mit der Pentacam<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) überprüft und eine subjektive Refraktionsbestimmung durchgeführt.

Die Schichtdicken der Cornea änderten sich im Verlauf der Studie signifikant. Die zentrale corneale Gesamtdicke verringerte sich von BL auf D7 ( $\Delta$  CT2mm: 4,42  $\mu$ m  $\pm$ 0,91;  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant. Die Änderung BL auf M6 betrug im Mittel 11,6  $\mu$ m ( $p < 0,001$ ). Die zentrale Epitheldicke verringerte sich statistisch signifikant von BL auf D7 ( $\Delta$  Epi2mm: 7,91  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ). Zwischen BL und M6 lag die Verdünnung im Mittel bei  $\Delta$  Epi2mm 7,84  $\mu$ m ( $p < 0,001$ ). Das zentrale Stroma verdickte sich von BL auf D7 statistisch signifikant ( $\Delta$  Stroma2mm: -2,74  $\mu$ m;  $p < 0,028$ ). An M6 ist eine Verdickung gegenüber der BL messbar: 3,67  $\mu$ m ( $p = 0,008$ ).

In der Peripherie verdünnt sich das Epithel von BL auf M6 in der 5 mm Ringzone signifikant ( $\Delta$  Epi5mm: 2,95  $\mu$ m ( $p < 0,001$ )) und verdickt sich in der 7 mm Ringzone ( $\Delta$  Epi7mm: -0,75  $\mu$ m ( $p = 0,892$ )). Diese Verdickung in der 7 mm Ringzone erreicht aber keine statistische Signifikanz. Das Stroma verdickt sich in der Ringzone Stroma5mm zunächst signifikant an D7 ( $\Delta$  Stroma5mm: -4,81  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) zum Zeitpunkt M6 ist dies rückläufig ( $\Delta$  Stroma5mm: -2,26  $\mu$ m;  $p = 0,053$ ). In der 7mm Ringzone ist ab D7 ( $\Delta$  Stroma7mm: -4,19  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) bis M6 eine statistisch signifikante Verdickung messbar; ( $\Delta$  Stroma7mm: -3,05  $\mu$ m;  $p = 0,048$ ). In der 9 mm Ringzone liegt keine statistisch signifikante Änderung vor.

Im Verlauf der Beobachtungszeit sind statistisch signifikante Veränderungen in Messparametern des Corvis ST<sup>®</sup> zu beobachten. In den meisten Fällen war die stärkste Veränderung von BL auf D7 zu beobachten und die Werte stabilisierten sich anschließend über die Zeit auf dem Niveau der D7 Messung. Die A1DA ist ab D7 gegenüber der BL statistisch signifikant verringert. Dies bleibt bis M6 bestehen ( $\Delta$  A1DA BL-M6: 0,009;  $p < 0,001$ ). Die A1T verkürzt sich von BL zur D7 signifikant um 0,13 ms. Der Unterschied verringert sich in den Folgevisits, bleibt aber signifikant ( $\Delta$  A1T BL-M6: 0,1 ms;  $p < 0,001$ ). Die A2T wird ab D7 im Mittel signifikant später erreicht ( $\Delta$  A2T BL-M6: -0,2 ms;  $p < 0,001$ ). Die ARTh ist ab D7 statistisch signifikant verringert und bleibt

dies bis M6 (BL: 508; D7: 400 ( $p < 0,001$ ); M6: 361 ( $p < 0,001$ )). Die HCT ist zwischen BL: 14,42 ms und M3: 17,63 ms ( $p = 0,012$ ) und M6: 17,62 ms ( $p = 0,03$ ) statistisch signifikant vergrößert. Der IR  $\text{mm}^{-1}$  veränderte sich von BL: 8,22 auf D7: 8,89 ( $p < 0,001$ ) bis zu M6: 9,00 ( $p < 0,001$ ). Der CBI ist ab D7 statistisch signifikant gegenüber der BL vergrößert (BL: 0,373; D7: 0,541 ( $p < 0,001$ ); M6: 0,639 ( $p < 0,001$ )). Der CBI überschreitet den Cut Off Wert von 0,55 ab M1. Der SSI ist ab D7 statistisch signifikant verringert und bleibt dies bis M6 (BL: 1,07; D7: 0,974 ( $p < 0,001$ ); M6: 1,021 ( $p = 0,012$ )). Der SP-A1 Wert zeigt keine statistisch signifikante Veränderung.

Die Änderung der Krümmungsradien  $r_{\min}$  ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,001$ ) und  $r_{\max}$  ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,001$ ) sind stark negativ mit dem Parameter ARTh korreliert. Ebenso verhält es sich mit dem Parameter PachySlope. Der IR zeigt eine mittlere positive Korrelation zur Änderung des  $r_{\max}$  ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,022$ ). Kein weiterer biomechanischer Einzelparameter korreliert mit der Änderung der Krümmungsradien. Die Änderung ARTh zeigt eine starke Korrelation zur Veränderung der zentralen Pachymetrie gesamt ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ). Die Veränderung der Zeit zur zweiten Applanation (A2T in ms) korreliert mit der Änderung der epithelialen Dicke der 5 mm Zone ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,043$ ). Die Änderung der PachySlope in  $\mu\text{m}$  korreliert stark mit der Änderung der zentralen Gesamtdicke der Cornea ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,001$ ) und der Änderung der stromalen Dicke zentral.

Die mittleren Änderungen zentral zu peripher wurden für die Zonen 2 bis 5mm Ring, 5 bis 7mm Ring und 7 bis 9mm Ring betrachtet. Die Änderung des Verhältnisses zwischen Epi2mm und Epi 5mm ist mäßig mit der Änderung des IR korreliert ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,028$ ). Eine starke Korrelation besteht für die Änderung der Parameter, die vom Dickenverlauf im Gewebe abhängig sind (ARTh und PachySlope). Hier korrelieren Stroma zentral/Stroma 5mm und Stroma zentral/Stroma 7mm sowie alle CT Verhältnisse; CT2mm zu CT5mm, 7mm und 9mm.

Bei der Anwendung der Orthokeratologie sind über die ersten sechs Tragemonate Veränderungen der Corvis ST<sup>®</sup> Parameter zu beobachten. Diese Veränderungen können nicht mit der Dickenänderung der Cornea gesamt oder ihrer Schichten Epithel und Stroma begründet werden. Es besteht lediglich eine geringe Korrelation zwischen dem integrierten Radius (IR) und der Änderung  $r_{\max}$ , sowie der Änderung des Dickenverhältnisses der zentralen Epithelschicht zur bis Epithelschichtdicke in der 2 bis 5 mm Zone. Faktoren wie Wassereinlagerungen oder Veränderungen der Anordnung der Zellen, sowie ihre Bindung aneinander, könnten ursächlich für die messbaren Änderungen der biomechanischen Parameter der Cornea unter Orthokeratologie sein. Der SSI verringert sich zunächst und nähert sich nach 6 Monaten dem Ausgangswert wieder an. Der Kombinationsindex CBI steigt über den Cut-Off Wert an und bleibt über die sechs Tragemonate erhöht, was zu einem falsch positiven Screeningergebnis auf Keratokonus führen kann. Der CBI ist bei der Messung von Augen mit Orthokeratologie als Screeningtool ungeeignet.

## 7 Summary

The biomechanics of the cornea plays a critical role in maintaining the structural integrity of the tissue. In ophthalmological practice, measurements of biomechanical parameters, such as those obtained with the Corvis ST<sup>®</sup>, are increasingly used for diagnostic purposes. Orthokeratology utilizes the cornea's deformability to correct refractive errors. This process alters the thickness of both the epithelial and stromal layers. However, the impact of these thickness changes on corneal biomechanics has not been conclusively clarified. Alterations in the dynamic response of corneal tissue caused by orthokeratology could negatively affect the reliability of diagnostic methods that take the cornea's oscillatory behavior into account.

This prospective, single-center study investigated the effect of changes in corneal layer thickness during the use of orthokeratology lenses on corneal biomechanics parameters measured with the Corvis ST<sup>®</sup>. For this purpose, 35 participants (15 male and 20 female) aged between 21 and 44 years (mean age:  $26.49 \pm 5.34$  years) were fitted with orthokeratology lenses (DreamLens<sup>®</sup>, Procornea) and observed over six months. Measurements taken at baseline, day 7, month 1, month 3, and month 6 were included in the evaluation. A total of 33 participants completed the month-3 measurements, and 28 participants completed the study.

Biomechanical parameters were measured using the Corvis ST<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar). Total corneal thickness and its division into epithelial and stromal layers were measured using SD-OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont, California). Thickness changes were analyzed in concentric ring zones (central 2 mm, 2–5 mm, 5–7 mm, and 7–9 mm) and in 25 measurement segments. Additionally, maximum and minimum curvature radii  $r_{max}$ ,  $r_{min}$  were assessed with the Pentacam<sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), and subjective refraction measurements were performed.

Corneal thickness changed significantly over the course of the study. Central corneal thickness decreased significantly from baseline to day 7 ( $\Delta CT_{2mm}$ :  $4.42 \mu m$ ;  $p < 0.001$ ). The mean change from baseline to month 6 was  $11.6 \mu m$ , ( $p < 0.001$ ). Central epithelial thickness decreased significantly from baseline to day 7 ( $\Delta Epi_{2mm}$ :  $7.91 \mu m$ ;  $p < 0.001$ ), with a mean thinning of  $7.84 \mu m$  ( $p < 0.001$ ) between baseline and month 6. Central stromal thickness increased significantly from baseline to day 7 ( $\Delta Stroma_{2mm}$ :  $-2.74 \mu m$ ;  $p = 0.028$ ) but decreased by month 6 ( $3.67 \mu m$ ;  $p = 0.008$ ).

In the periphery, epithelial thickness in the 5 mm ring zone decreased significantly from baseline to month 6 ( $\Delta Epi_{5mm}$ :  $2.95 \mu m$ ;  $p < 0.001$ ), while it increased in the 7 mm ring zone ( $\Delta Epi_{7mm}$ :  $-0.75 \mu m$ ;  $p = 0.892$ ), though this increase was not statistically significant. Stromal thickness in the 5 mm ring zone increased significantly at day 7 ( $\Delta Stroma_{5mm}$ :  $-4.81 \mu m$ ;  $p < 0.001$ ) but decreased by month 6 ( $-2.26 \mu m$ ;  $p = 0.053$ ). In the 7 mm ring zone, a statistically significant thickening was observed from day 7 ( $\Delta Stroma_{7mm}$ :  $-4.19 \mu m$ ;  $p < 0.001$ ) to month 6 ( $-3.05 \mu m$ ;  $p = 0.048$ ). No statistically significant changes were observed in the 9 mm ring zone.

Over the observation period, significant changes in Corvis ST<sup>®</sup> measurement parameters were observed. Most changes were most pronounced between baseline and day 7, with values stabilizing at the day-7 level over time. The parameter A1DA decreased significantly from day 7 compared to baseline and remained reduced until month 6 ( $\Delta A1DA_{BL-M6}$ :  $0.009$ ;  $p < 0.001$ ). The A1T shortened significantly from baseline to day 7 by  $0.13$  ms, and although the difference reduced in subsequent visits, it remained significant ( $\Delta A1T_{BL-M6}$ :  $0.1$  ms;  $p < 0.001$ ). The time to reach the second applanation (A2T) was reached significantly later from day 7 onward ( $\Delta A2T_{BL-M6}$ :  $-0.2$  ms;  $p < 0.001$ ). The ARTh decreased significantly from day 7 onward and remained reduced until month 6 ( $\Delta ARTh_{BL-D7}$ :  $108$ ;  $p < 0.001$  und  $\Delta ARTh_{BL-M6}$ :  $147$ ;  $p < 0.001$ ).

The HCT increased significantly between BL ( $14.42$  ms) and M3 ( $17.63$  ms;  $p = 0.012$ ) and between BL and M6 ( $17.62$  ms;  $p = 0.03$ ). The IR  $mm^{-1}$  increased significantly from BL  $8.22$

mm<sup>-1</sup> to D7 8.89 mm<sup>-1</sup> ( $p < 0.001$ ) and further to M6 9.00 mm<sup>-1</sup> ;  $p < 0.001$ ). The CBI increased significantly from BL: 0.373 to D7: 0.541 ( $p < 0.001$ ) and further to M6: 0.639 ( $p < 0.001$ ) and exceeded the cutoff value of 0.55 starting from M1. The SSI decreased significantly from BL (1.07) to D7 (0.974;  $p < 0.001$ ) and remained reduced until M6 (1.021;  $p = 0.012$ ). The SP-A1 value showed no statistically significant change.

Changes in curvature radii  $r_{min}$  ( $r = -0.80$ ,  $p < 0.001$ ) and  $r_{max}$  ( $-0.88$ ,  $p < 0.001$ ) were strongly negatively correlated with the parameter ARTh, as well as with PachySlope. The IR showed a moderate positive correlation with changes in  $r_{max}$  ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.022$ ). No other biomechanical individual parameters correlated with curvature radius changes. Changes in ARTh showed a strong correlation with total central pachymetry changes ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$ ). Changes in A2T correlated with changes in epithelial thickness in the 5 mm zone ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.043$ ).

During six months of orthokeratology lens wear, changes in Corvis ST<sup>®</sup> parameters were observed. These changes could not be explained by total corneal or epithelial and stromal thickness changes. Minor correlations were found between the integrated radius (IR) and changes in  $r_{max}$  or the central epithelial layer thickness ratio in the central to 5 mm zone. Factors such as water retention or changes in cell arrangement and adhesion may be responsible for measurable changes in corneal biomechanical parameters during orthokeratology. The SSI initially decreased but returned closer to baseline after six months. The CBI exceeded the cutoff value, leading to false positives for keratoconus screening, rendering it unsuitable as a screening tool for eyes wearing orthokeratology lenses.

## Abkürzungsverzeichnis

A1	Applanation1
A1DA	Deformationsamplitude bei A1
A1DeflA	Deflektionsamplitude bei A1; Verlagerung des Apex bei A1 in Referenz zum Ausgangsort in mm
A1DeflAr	Fläche der Deflektion bei A1 in mm <sup>2</sup>
A1L	Länge der Abflachung der Cornea bei A1 in mm
A1V	Maximum der inversen Bewegung des Apex bei A1 in m/s
A1T	Zeit zur ersten Applanation in ms
A1dArcL	Änderung der Bogenlänge bei A1
A2	Applanation2
A2DA	Deformationsamplitude zum Zeitpunkt der zweiten Applanation
A2DeflA	Deflektionsamplitude bei A2;Verlagerung des Apex bei A2 in Referenz zum Ausgangsort in mm
A2DeflL	Länge der Deflektion zum Zeitpunkt bei A2
A2DeflAr	Fläche der Deflektion bei A2
A2L	Länge der Abflachung der Cornea bei A2 in mm
A2V	Maximum der Auswärtsbewegung des Apex bei A2 in m/s
A2T	Zeit zur zweiten Applanation in ms
A2dArcL	Änderung der Bogenlänge bei A2
AGEs	Advanced Glycation Endproducts
AXL	Axiale Baulänge des Auges
ARTh	Ambrosio's relational average thickness related to the horizontal profile
biOP	biomechanisch korrigierter IOP
BL	Baseline
CBI	Corvis biomechanischer Index
CCT	Central Corneal Thickness; zentrale Corneadicke
CE-Zeichen	Conformité Européenne, Nachweis, dass ein Produkt den europäischen Richtlinien und gesetzlichen Anforderungen entspricht
CET	Central Epithelial Thickness;zentrale epitheliale Dicke
CH	Corneale Hysterese
CRF	Corneal Resistance Faktor
CRT	Corneal Reshaping Technology
CT	Cornea Total: Gesamtdicke der Cornea
CT2mm	Pachywerte CT zentrale 2mm
CT5mm	Pachywerte CT Ringzone 5mm
CT7mm	Pachywerte CT Ringzone 7mm
CT9mm	Pachywerte CT Ringzone 9mm
D1	Day 1; Untersuchung am ersten Morgen, Tag 1
D7	Day 7; Untersuchung nach einer Woche
DA	Deformationsamplitude
DAM	Maximum der Deformationsamplitude
DAR1	DA Ratio Max1, Verhältnis der DA am Apex zur Zone 1mm neben dem Apex
DAR2	DA Ratio Max2, Verhältnis der DA am Apex zur Zone 2mm neben dem Apex
DeflAM	Maximum der Deflektionsamplitude
dpt	Dioptrie
Epi2mm	Pachywerte Epithel zentrale 2mm

Epi5mm	Pachywerte Epithel Ringzone 5mm
Epi7mm	Pachywerte Epithel Ringzone 7mm
Epi9mm	Pachywerte Epithel Ringzone 9mm
EpiMap	Epithel Map der SD OCT Avanti RTVue XR Messung
HC	Highest Concavity
HCDA	Deformationsamplitude zum Zeitpunkt der HC
HCDefIA	Deflektionsamplitude zum Zeitpunkt der HC
HCDefIAr	Deflektionsamplitude der HC
HCT	Zeitpunkt der HC
HCdArcL	Änderung der Bogenlänge bei der HC
HH	Hornhaut/Cornea
ICC	Intra Class Correlation (Intraklassenkorrelation)
IOD	Intraokulardruck
IR	Integrated Radius; Fläche unter der Kurve
IRM	Maximalwert des inversen Radius
KL	Kontaktlinse
Kmax	maximaler cornealer Radius
Kmin	minimaler cornealer Radius
Kor.	Korrelation
M1	Month 1; Untersuchung nach einem Monat
M3	Month 3; Untersuchung nach drei Monaten
M6	Month 6; Untersuchung nach sechs Monaten
NTG, NDG	Normal Tension Glaucoma, Normaldruckglaukom
OrthoK	Orthokeratologie
PD	Peak Distance; Abstand zwischen den höchsten Punkten der nicht deformierten Cornea
POAG, POWG	Primary Open Angle Glaucoma, Offenwinkelglaukom
RGP	Rigid Gas Permeable; Synonym für formstabile Kontaktlinsen; heute: RCL
RKM	Rasterkraftmikroskopie
SE	Standard Error, Standardfehler
Stroma2mm	Pachywerte Stroma zentrale 2mm
Stroma5mm	Pachywerte Stroma Ringzone 5mm
Stroma7mm	Pachywerte Stroma Ringzone 7mm
Stroma9mm	Pachywerte Stroma Ringzone 9mm
SPA1	Stiffness Parameter bei A1
Sph	Sphäre der Refraktion
sph Ä	sphärisches Äquivalent: Sph- Zyl/2
TBI	Tomographischer Biomechanischer Index
TZ	Treatment Zone, Behandlungszone
TZR	Treatment Zone Radius, zentraler Rückflächenradius der OrthoK Linse
Vsc	Visus sine correctione; unkorrigierte Sehleistung
Vsc/ok	Visus sine correctione nach OrthoK; unkorrigierte Sehleistung nach OrthoK
VST	Vision shaping treatment
Vcc	Visus cum correctione; korrigierte Sehleistung
Vcc Ziel	Visus, der @ BL mit bester Brillenkorrektion erreicht wird
Zyl	Zylinderwert der Refraktion in Minuszyinderschreibweise

## Abbildungsverzeichnis

1	Schichtenaufbau der Cornea, mit freundlicher Genehmigung: International Association of Contact Lens Educators (IACLE), IACLE Contact Lens Course, Modul A1 . . . . .	3
2	Spannungs-Dehnungs Diagramm für kollagene Gewebe (exemplarisch), erstellt mit (ChatGPT, Consensus, 2024) . . . . .	5
3	Phasen der Einwärts- und Auswärtsbewegung bei der Messung mit dem Corvis ST <sup>®</sup> , Bildnutzung mit freundlicher Genehmigung durch Fa. Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland . . . . .	14
4	Übersicht der Kernparameter zur Bestimmung der cornealen Steifigkeit (mit freundlicher Genehmigung durch Fa. Oculus, Wetzlar) . . . . .	18
5	Double reverse design Orthokeratologielinse (am Beispiel der DreamLite <sup>®</sup> , mit freundlicher Genehmigung Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&E) . . . . .	20
6	DreamLens <sup>®</sup> als rotationssymmetrische Variante; mit freundl. Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&EE . . . . .	30
7	DreamLens TRX <sup>®</sup> als periphertorische Variante; mit freundl. Genehmigung Firma Procornea, Vertrieb Firma MPG&E . . . . .	30
8	Automatisierte Klassierung der nicht invasiven Keratographen Aufrisszeit der Träne (NIK BUT) durch die Software des Keratographen K5 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) . . . . .	32
9	Automatisierte Klassierung der bulbären und limbalen Rötung durch den Redness Scan des Keratographen K5 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) . . . . .	32
10	Fluoroskopie bei einer Orthokeratologielinse mit sichtbaren Luftblasen in der reversen Zone. Die Treatment-Zone scheint unterhalb der Pupille zu liegen. . . . .	33
11	SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien), mit freundlicher Genehmigung von bon Optic Vertriebsges. mbH, Lübeck . . . . .	33
12	Meridiane der SD OCT Messung des Scanpattern ETM, Quelle: Gerätebeschreibung SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien, Softwareversion V 2018,1,0,43) . . . . .	33
13	Übersichtsdarstellung der Messung mit SD OCT Avanti RTVue XR (Optovue, Fremont/Californien) mit Darstellung des Messbereiches im Draufblick, oben rechts: Linienscan der Cornea im Vertikalschnitt, unten rechts Pachymetrie Map gesamt und Pachymetrie Map stromal . . . . .	34
14	Oculus Corvis ST <sup>®</sup> (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) . . . . .	34
15	Darstellung der Luftstoßtonometrie mit dem Corvis ST <sup>®</sup> in der Scheimpflugaufnahme	34
16	Verteilung Alter bei Studieneintritt . . . . .	38
17	Krümmungsänderung $r_{max}$ . . . . .	40
18	Krümmungsänderung $r_{min}$ . . . . .	40
19	Änderung des Flächenbrechwertes $K_{min}$ der Cornea im flachen Meridian . . . . .	40
20	Änderung des Flächenbrechwertes $K_{max}$ der Cornea im steilen Meridian . . . . .	40
21	Darstellung der Pachymetriemap des SD OCT Avanti RTVue XR; links Pachymetrie gesamt mit eingetragener Codierung der Zuordnung der Zonen; rechts die zugehörige EpiMap . . . . .	41
22	Ringsegmente Pachymetrie . . . . .	41
23	Änderung der Pachymetrie Cornea gesamt zentral . . . . .	42
24	Änderung der Pachymetrie zentral: Epithel (links) und Stroma (rechts) . . . . .	42
25	Änderung der Pachymetrie Cornea gesamt in CT5mm . . . . .	44
26	Änderung der Pachymetrie Epithel Epi5mm (links) und Stroma Stroma5mm (rechts)	44

27	Änderung der Pachymetrie CT7mm . . . . .	45
28	Änderung der Pachymetrie Epithel Epi7mm (links) und Stroma7mm (rechts) . . . .	45
29	Darstellung der Änderung der Dicke in den Segmenten (links: Epithel; rechts: Stroma). Rot unterlegte Werte zeigen signifikante Unterschiede gegenüberliegender Bereiche. . . . .	46
30	A1DA Mittelwerte der Visits . . . . .	47
31	A1T Mittelwerte der Visits . . . . .	47
32	A1V Mittelwerte der Visits . . . . .	48
33	ARTh Mittelwerte der Visits . . . . .	48
34	HCRRadius [mm Mittelwerte der Visits] . . . . .	48
35	IR mm-1 Mittelwerte der Visits . . . . .	48
36	CBI Mittelwerte der Visits mit Cut Off Linie . . . . .	48
37	SSI Mittelwerte der Visits . . . . .	48
38	SPA1 Mittelwerte der Visits . . . . .	48
39	Abhängigkeit der DAR1-Veränderung vom Geschlecht (N patients:35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
40	Abhängigkeit der DAR2-Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
41	Abhängigkeit der A1V vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
42	Abhängigkeit der blOP-Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
43	Abhängigkeit der CBI-Änderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
44	Abhängigkeit der SPA1 Veränderung vom Geschlecht (N patients: 35; female: 20, male: 15; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
45	Veränderung des CBI in zwei Altersbereichen (25er Perzentil, n patients: 4; 75er Perzentil, n patients: 3; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
46	Abhängigkeit der DAR1 vom Alter (25er Perzentil, Eyes n= 8; 75er Perzentil, Eyes n= 6; Error Bars: 95% CI) . . . . .	51
47	Streudiagramm Abhängigkeit $\Delta r_{max}$ und $\Delta IR$ ( $r=0.43$ , $p=0,022$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot) . . . . .	53
48	Streudiagramm Abhängigkeit $\Delta ARTh$ mit $\Delta CT2mm$ ( $r=0,65$ ; $p<0,001$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot) . . . . .	53
49	Streudiagramm Abhängigkeit $\Delta A2T$ $\Delta Epi5mm$ ( $r=0,43$ ; $p=0,029$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot) . . . . .	54
50	Streudiagramm Abhängigkeit $\Delta PachySlope$ mit $\Delta CT2mm$ ( $r=-0,71$ ; $p=<0,001$ ), LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot) . . . . .	54
51	schwache Korrelation $\Delta IR$ mit $\Delta Ratio$ Epi2mm/Epi5mm, ( $r=0,41$ ; $p=0,030$ ); LOESS-Kurve (blau) und OLS-Kurve (rot) . . . . .	55
52	Linienscan durch die Cornea mit Kantendetektion, Zustand vor OrthoK . . . . .	57
53	Linienscan durch die Cornea mit Kantendetektion, Zustand während OrthoK . . .	57
54	Gesamtdurchmesser 10,6 mm und Durchmesser optische Zone 6,6 mm der Orthokeratologielinse auf dem Auge. Die Tränenunterspülung, zu sehen als hellgrüner Ring um die zentrale Zone, markiert den Bereich geringeren Sauerstofftransportes mit aufgesetzter Linse. . . . .	58
55	Dynamisches Verhalten der Cornea während der Messung mit dem Corvis ST® . .	59
56	Px121@BL . . . . .	60
57	Px121@M6 . . . . .	60

## Tabellenverzeichnis

1	Molekulare Komponenten der Corneaschichten, in Anlehnung an Blackburn (2019) [5] . . . . .	4
2	Beschreibung der Biomechanischen Parameter der Corvis ST® Messung in Anlehnung an die Gerätebeschreibung [72] und . . . . .	16
3	Referenzwerte für Corvis ST® Parameter bei kaukasischer Population (nach Vinciguerra) [41] . . . . .	18
4	Empfehlung nach MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm . . . . .	22
5	Altersverteilung der Probanden beim Baselinetermin . . . . .	27
6	Technische Daten der DreamLens/DreamLite (MPG&E) . . . . .	30
7	Demografische Daten der Probanden zur Baseline . . . . .	37
8	Sphäre der Refraktion (Minuszylinderschreibweise) / sphärisches Äquivalent (sph Ä) und Zylinder (Minuszylinderschreibweise) im Verlauf . . . . .	38
9	Sehleistung in logMAR mit Korrektur (Vcc / Zielwert) vor Orthokeratologie (BL) und ohne zusätzliche Korrektur mit Orthokeratologie (Vsc ok) an den Visits: D7, M1, M3 und M6 . . . . .	39
10	Änderung der Krümmungsradien $r_{max}$ und $r_{min}$ im Verlauf . . . . .	39
11	Übersicht Zonenzuordnung Pachymetrie . . . . .	40
12	Mittlere Änderungen der Pachymetrie der Cornea . . . . .	43
13	Ausgewählte Corvis ST Parameter im Verlauf der Studie . . . . .	49
14	Veränderung der Pachymetriedaten der Cornea pro Segment in den Schichten, P-Wert (Omnibus ANOVA) . . . . .	83
15	Geschätzte Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Visits mit zugehörigen P-Werten, $\alpha=0,05$ . . . . .	87
16	Mittelwerte der cornealen dynamischen Parameter pro Visit, Corvis ST, P-Wert (Omnibus ANOVA) . . . . .	92
17	Geschätzte Unterschiede der Variablen zur cornealen Dynamik zwischen den Visits mit zugehörigen P-Werten, $\alpha=0,05$ . . . . .	94
18	Korrelation $\Delta$ Pachymetrie in den Schichten zu $\Delta$ Änderung Parameter der cornealen Dynamik . . . . .	95
19	Korrelation der Änderung der Ratio Pachy zentral zur Pachy peripher in den Schichten zur Änderung der Parameter der cornealen Dynamik . . . . .	96

## Literatur

- [1] Stephen J. Vincent, Pauline Cho, Ka Yin Chan, Daddi Fadel, Neema Ghorbani-Mojarrad, José M. González-Méijome, Leah Johnson, Pauline Kang, Langis Michaud, Patrick Simard, Lyndon Jones. Bcl2 clear - orthokeratology. *Contact Lens and Anterior Eye*, 2021 (Volume 44, Issue 2):240–269.
- [2] Jacinto Santodomingo-Rubido, Gonzalo Carracedo, Asaki Suzuki, Cesar Villa-Collar, Stephen J. Vincent, and James S. Wolffsohn. Keratoconus: An updated review. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 45(3):101559, 2022.
- [3] Renato Jr Ambrósio. Post-lasik ectasia: Twenty years of a conundrum. *Seminars in Ophthalmology*, 34(2):66–68, 2019. PMID: 30664391.
- [4] Mark A. Bullimore and Leah A. Johnson. Overnight orthokeratology. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 43(4):322–332, 2020.
- [5] Brecken J. Blackburn, Michael W. Jenkins, Andrew M. Rollins, and William J. Dupps. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7:66, 2019.
- [6] Riccardo Vinciguerra, Renato Ambrósio, Ahmed Elsheikh, Cynthia J. Roberts, Bernardo Lopes, Emanuela Morengi, Claudio Azzolini, and Paolo Vinciguerra. Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 32(12):803–810, 2016.
- [7] Younhea Jung, Hae-Young L. Park, and Chan Kee Park. Association between corneal deformation amplitude and posterior pole profiles in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 123(5):959–964, 2016.
- [8] Ioannis Pallikaris. *Ocular Rigidity, Biomechanics and Hydrodynamics of the Eye*. Springer, Berlin, Germany, 2010.
- [9] OpenAI. Spannungs-dehnungsdiagramm für kollagene gewebe (cornea). <https://chat.openai.com/>, 2024. Generiert durch ChatGPT.
- [10] Match W. L. Ko, Leo K. K. Leung, David C. C. Lam, and Christopher K. S. Leung. Characterization of corneal tangent modulus in vivo. *Acta ophthalmologica*, 91(4):e263–9, 2013.
- [11] M. V. Riley. The role of the epithelium in control of corneal hydration. *Experimental eye research*, 12(1):128–137, 1971.
- [12] Mosby, editor. *Adler's physiology of the eye: Clinical application*. Mosby, St. Louis, 10. ed. edition, 2003.
- [13] I. Fatt and B. A. Weissman. *Physiology of the Eye: An Introduction to the Vegetative Functions*. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [14] Ahmed Elsheikh, Daad Alhasso, and Paolo Rama. Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics. *Experimental eye research*, 86(2):445–451, 2008.
- [15] Lawrence Yoo, Jason Reed, James K. Gimzewski, and Joseph L. Demer. Mechanical interferometry imaging for creep modeling of the cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(11):8420–8424, 2011.
- [16] T. Seiler, M. Matallana, S. Sendler, and T. Bende. Does bowman's layer determine the biomechanical properties of the cornea? *Refractive & corneal surgery*, 8(2):139–142, 1992.

- [17] Janice Dias and N. Ziebarth. Anterior and posterior corneal stroma elasticity assessed using nanoindentation. *Experimental eye research*, 115:41–6, 2013.
- [18] Eric R. Mikula, James V. Jester, and Tibor Juhasz. Measurement of an elasticity map in the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(7):3282–3286, 2016.
- [19] Harminder S. Dua, Rui Freitas, Imran Mohammed, Darren S. J. Ting, and Dalia G. Said. The pre-descemet's layer (dua's layer, also known as the dua-fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterisation, clinical and surgical applications, and the controversy. *Progress in retinal and eye research*, 97:101161, 2023.
- [20] Franz Grehn. *Augenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 32., überarb. auflage 2019 edition, 2019.
- [21] Theo G. Seiler. The influence of hydration on different mechanical moduli of the cornea. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 256(9):1653–1660, 2018.
- [22] Manmohan Singh, Zhaolong Han, Jiasong Li, Srilatha Vantipalli, Salavat R. Aglyamov, Michael D. Twa, and Kirill V. Larin. Quantifying the effects of hydration on corneal stiffness with noncontact optical coherence elastography. *Journal of cataract and refractive surgery*, 44(8), 2018.
- [23] A. Daxer, K. Misof, B. Grabner, A. Ettl, and P. Fratzl. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(3):644–648, 1998.
- [24] N. S. Malik, S. J. Moss, N. Ahmed, A. J. Furth, R. S. Wall, and K. M. Meek. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et biophysica acta*, 1138(3):222–228, 1992.
- [25] K. L. Goh, D. F. Holmes, H-Y Lu, S. Richardson, K. E. Kadler, P. P. Purslow, and T. J. Wess. Ageing changes in the tensile properties of tendons: influence of collagen fibril volume fraction. *Journal of biomechanical engineering*, 130(2):021011, 2008.
- [26] Luciano Cerulli and Filippo Missiroli. *Aging of the Cornea*, pages 45–60. Humana Press, Totowa, NJ, 2008.
- [27] Elsheikh, A., Geraghty, B., Rama, P., Campanelli, M., & Meek, K. M. Characterization of age-related variation in corneal biomechanical properties. *Journal of The Royal Society Interface*, 7(51):1475–1485, 2010.
- [28] Carlo Cavallotti and Luciano Cerulli, editors. *Age-related changes of the human eye*. Aging medicine. Humana Press, Totowa, N.J., 2008.
- [29] Alireza Firooz, Bardia Sadr, Shahab Babakoohi, Maryam Sarraf-Yazdy, Ferial Fanian, Ali Kazerouni-Timsar, Mansour Nassiri-Kashani, Mohammad Mehdi Naghizadeh, and Yahya Dowlati. Variation of biophysical parameters of the skin with age, gender, and body region. *TheScientificWorldJournal*, 2012:386936, 2012.
- [30] Khalid Al-Arfaj, Sanaa A. Yassin, Walaa Al-Dairi, Fatimah Al-Shamlan, and Mohanna Al-Jindan. Corneal biomechanics in normal saudi individuals. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*, 30(3):180–184, 2016.
- [31] David Tabibian, Begona M. de Tejada, Zisis Gatzioufas, Sabine Kling, Vanessa S. Meiss, Marc-Olivier Boldi, Veronique Othenin-Girard, Antonina Chilin, Julien Lambiel, Florence

- Hoogewoud, and Farhad Hafezi. Pregnancy-induced changes in corneal biomechanics and topography are thyroid hormone related. *American journal of ophthalmology*, 184:129–136, Dec 2017.
- [32] Ayse Ebru Bahadir Kilavuzoglu, Cemile Banu Cosar, Ibrahim Bildirici, Omer Cetin, and Esra Ozbasli. Estrogen- and progesterone-induced variation in corneal parameters according to hormonal status. *Eye & contact lens*, 44 Suppl 1:S179–S184, Sep 2018.
- [33] Jiaonan Ma, Yan Wang, Pinghui Wei, and Vishal Jhanji. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Survey of ophthalmology*, 63:851–861, Nov 2018.
- [34] C. Sady, S. Khosrof, and R. Nagaraj. Advanced maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochemical and biophysical research communications*, 214:793–7, Sep 1995.
- [35] Deniz Ozarslan Ozcan, Sait Coskun Ozcan, and Gezmis Kimyon. Corneal biomechanical parameters in systemic autoimmune diseases. *Clinical & experimental optometry*, 105(1):61–64, 2022.
- [36] Annamaria Nagy, Aniko Rentka, Gabor Nemeth, Hassan Ziad, Gabriella Szücs, Zoltán Szekanecz, Rudolf Gesztelyi, Judit Zsuga, Zsuzsa Aszalos, Peter Szodoray, and Adam Kemeny-Beke. Corneal manifestations of systemic sclerosis. *Ocular immunology and inflammation*, 27(6):968–977, 2019.
- [37] B. Gomes, M. Santhiago, P. Jorge, N. Kara-José, H. Moraes, and Newton Kara-Júnior. Corneal involvement in systemic inflammatory diseases. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 41:141–144, 2015.
- [38] Ruchi Shah, Cynthia Amador, Kati Tormanen, Sean Ghiam, Mehrnoosh Saghizadeh, Vaithi Arumugaswami, Ashok Kumar, Andrei A. Kramerov, and Alexander V. Ljubimov. Systemic diseases and the cornea. *Experimental eye research*, 204:108455, 2021.
- [39] S. O. Baboolal and D. P. Smit. South african eye study (saes): ethnic differences in central corneal thickness and intraocular pressure. *Eye (London, England)*, 32(4):749–756, 2018.
- [40] Elsa Aghaian, Joyce E. Choe, Shan Lin, and Robert L. Stamper. Central corneal thickness of caucasians, chinese, hispanics, filipinos, african americans, and japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*, 111(12):2211–2219, 2004.
- [41] Riccardo Vinciguerra, Robert Herber, Yan Wang, Fengju Zhang, Xingtao Zhou, Ji Bai, Keming Yu, Shihao Chen, Xuejun Fang, Frederik Raskup, and Paolo Vinciguerra. Corneal biomechanics differences between chinese and caucasian healthy subjects. *Frontiers in medicine*, 9:834663, 2022.
- [42] Dolores Ortiz, David Pinero, Mohamed H. Shabayek, Francisco Arnalich-Montiel, and Jorge L. Alio. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of cataract and refractive surgery*, 33:1371–5, Aug 2007.
- [43] Renato Jr Ambrosio, Leonardo P. Nogueira, Diogo L. Caldas, Bruno M. Fontes, Allan Luz, Jorge O. Casal, Milton Ruiz Alves, and Michael W. Belin. Evaluation of corneal shape and biomechanics before lasik. *International ophthalmology clinics*, 51:11–38, Spring 2011.
- [44] Cynthia J. Roberts and William J. Dupps. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *Journal of cataract and refractive surgery*, 40(6):991–998, 2014.

- [45] Majid Moshirfar, Alyson N. Tukan, Nour Bundogji, Harry Y. Liu, Shannon E. McCabe, Yasmyne C. Ronquillo, and Phillip C. Hoopes. Ectasia after corneal refractive surgery: A systematic review. *Ophthalmology and therapy*, pages 1–24, 2021.
- [46] Ali B. Cankaya, Emrullah Beyazyildiz, Dilek Ileri, and Faruk Ozturk. The effect of contact lens usage on corneal biomechanical parameters in myopic patients. *Cornea*, 31:764–9, Jul 2012.
- [47] Jiayu Hong;Tingting Qian;Yujing Yang;Chunhui Jiang;Zuguo Liu;Xinghuai Sun;Sophie Deng;Jianjiang Xu;. Corneal epithelial thickness map in long-term soft contact lenses wearers. *Optom Vis Sci.*, 91(12)(1455-61), 2014.
- [48] Ahmed Alharbi and Helen A. Swarbrick. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44:2518–23, Jun 2003.
- [49] Renai Chen, Xinjie Mao, Jun Jiang, Meixiao Shen, Yan Lian, Bin Zhang, and Fan Lu. The relationship between corneal biomechanics and anterior segment parameters in the early stage of orthokeratology: A pilot study. *Medicine*, 96:e6907, May 2017.
- [50] José Manuel González-Méijome, César Villa-Collar, António Queirós, Jorge Jorge, and Manuel A. Parafita. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea*, 27(4):421–426, 2008.
- [51] Amelia Nieto-Bona, Ana González-Mesa, César Villa-Collar, and Amalia Lorente-Velázquez. Biomechanical properties in corneal refractive therapy during adaptation period and after treatment interruption: A pilot study. *Journal of Optometry*, 5(4):164–170, 2012.
- [52] Amelia Nieto-Bona, Paloma Porrás-Ángel, Adela Elena Ayllón-Gordillo, Gonzalo Carracedo, and David P. Piñero. Short and long term corneal biomechanical analysis after overnight orthokeratology. *International journal of ophthalmology*, 15(7):1128–1134, 2022.
- [53] Kaidi Xiang, Jun Chen, Wenchen Zhao, Zhuoting Zhu, Li Ding, Gabriella Bulloch, Linlin Du, Xun Xu, Mengjun Zhu, and Xiangui He. Changes of corneal biomechanics in children using orthokeratology and their roles in predicting axial length progression-a prospective 2-year study. *Acta ophthalmologica*, 2023.
- [54] Diane N. Sayah, Javier Mazzaferri, Denise Descovich, Santiago Costantino, and Mark R. Lesk. The association between ocular rigidity and neuroretinal damage in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(13):11, 2020.
- [55] Rodrigo Brazuna, Ruiz S. Alonso, Marcella Q. Salomão, Bruno F. Fernandes, and Renato Ambrósio. Ocular biomechanics and glaucoma. *Vision (Basel, Switzerland)*, 7(2), 2023.
- [56] Younhea Jung, Hae-Young L. Park, Sieun Oh, and Chan Kee Park. Corneal biomechanical responses detected using corvis st in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Medicine*, 99(7):e19126, 2020.
- [57] Yu Qiang Soh, Viridiana Kocaba, Jayne S. Weiss, Ula V. Jurkunas, Shigeru Kinoshita, Anthony J. Aldave, and Jodhbir S. Mehta. Corneal dystrophies. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1):46, 2020.
- [58] Mengliang Wu, Jing Han, Xiaochun Wang, Tingting Shao, and Yan Wang. The alterations of corneal biomechanics in adult patients with corneal dystrophy. *Eye*, 37(3):492–500, 2023.

- [59] Renato Jr Ambrosio, Bernardo T. Lopes, Fernando Faria-Correia, Marcella Q. Salomao, Jens Bühren, Cynthia J. Roberts, Ahmed Elsheikh, Riccardo Vinciguerra, and Paolo Vinciguerra. Integration of scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 33:434–443, Jul 2017.
- [60] T.T. Andreassen, A.H. Simonsen, and H. Oxlund. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Experimental eye research*, 31:435–441, Oct 1980.
- [61] A. J. Tuori, I. Virtanen, E. Aine, R. Kalluri, J. H. Miner, and H. M. Uusitalo. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Current eye research*, 16:792–801, Aug 1997.
- [62] Rohit Shetty, Arunapriya Sathyanarayananmoorthy, Reshma Airody Ramachandra, Vishal Arora, Anuprita Ghosh, Purnima Raman Srivatsa, Natasha Pahuja, Rudy M. M. A. Nuijts, Abhijit Sinha-Roy, Rajiv R. Mohan, and Arkasubhra Ghosh. Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Molecular vision*, 21:12–25, 2015.
- [63] J. P. Gilbard, J. Carter, D. Sang, M. Refojo, L. Hanninen, and K. Kenyon. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology*, 91 10:1205–12, 1984.
- [64] Qin Long, Jingyi Wang, Xue Yang, Yumei Jin, Fengrong Ai, and Ying Li. Assessment of corneal biomechanical properties by corvis st in patients with dry eye and in healthy subjects. *Journal of ophthalmology*, 2015:380624, 2015.
- [65] P. G. Firat and S. Doganay. Corneal hysteresis in patients with dry eye. *Eye*, 25(12):1570–1574, 2011.
- [66] Maria Angeliki Komninou, Theo G. Seiler, and Volker Enzmann. Corneal biomechanics and diagnostics: a review. *International ophthalmology*, 44(1):1–15, 2024.
- [67] B. Schroeder, A. Hager, A. Kutschan, and W. Wiegand. Bestimmung viskoelastischer hornhauteigenschaften (korneale hysteresis) bei patienten mit primärem offenwinkelglaukom. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 105(10):916–920, 2008.
- [68] David A. Luce. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of cataract and refractive surgery*, 31(1):156–162, 2005.
- [69] Sushmita Kaushik and Surinder Singh Pandav. Ocular response analyzer. *Journal of current glaucoma practice*, 6(1):17–19, 2012.
- [70] Fernando Faria Correia, Isaac Ramos, Cynthia J. Roberts, Andreas Steinmueller, Matthias Krug, and Renato Ambrósio, JR. Impact of chamber pressure and material properties on the deformation response of corneal models measured by dynamic ultra-high-speed scheimpflug imaging. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 76(5):278–281, 2013.
- [71] Riccardo Vinciguerra, Ahmed Elsheikh, Cynthia J. Roberts, Renato Ambrósio, David Sung Yong Kang, Bernardo T. Lopes, Emanuela Morengi, Claudio Azzolini, and Paolo Vinciguerra. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 32(8):550–561, 2016.
- [72] OCULUS Optikgeräte GmbH. *Corvis ST Benutzerhandbuch*, 2019. Tonometer - Pachymeter, Software Installation Corvis ST.

- [73] Ashkan Eliasy, Kai-Jung Chen, Riccardo Vinciguerra, Bernardo T. Lopes, Ahmed Abass, Paolo Vinciguerra, Renato Ambrósio, Cynthia J. Roberts, and Ahmed Elsheikh. Determination of corneal biomechanical behavior in-vivo for healthy eyes using corvis st tonometry: Stress-strain index. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7:105, 2019.
- [74] Alexander Heisterkamp, Johannes Wenzel, Christian Iriarte, Stefan Klaus Michael Kalies, Stephan Reiss, Oliver Stachs, and Karsten Sperlich. Technologien zur in-vivo-untersuchung der biomechanik der hornhaut: Brillouin-spektroskopie und hydratationszustand – quo vadis? *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 239(12):1427–1432, 2022.
- [75] Giuliano Scarcelli and Seok Hyun Yun. Confocal brillouin microscopy for three-dimensional mechanical imaging. *Nature photonics*, 2:39–43, 2007.
- [76] Yunzhi Xu, Yiming Ye, Iok Tong Chong, Zidong Chen, Jiangang Xu, Yangfan Yang, Keming Yu, David C. C. Lam, and Minbin Yu. A novel indentation assessment to measure corneal biomechanical properties in glaucoma and ocular hypertension. *Translational vision science & technology*, 10(9):36, 2021.
- [77] *Orthokeratology*. Butterworth-Heinemann, Edinburgh and New York, 2004.
- [78] George Jessen. Orthofocus techniques. *Contacto*, (6):200–204, 1962.
- [79] R. Neilson. Emmetropization through contact lenses.". *Contacto* 8, 1964:20–21.
- [80] A.J. Phillips and L. Speedwell. *Contact Lenses*. Butterworth-Heinemann, 2007.
- [81] S. C. Grant. Orthokeratology-night therapy and night retention.". *Contact Lens Spectrum*, (1992):(7.11):28–34.
- [82] Vinod K. Maseedupally, Paul Gifford, Edward Lum, Rajeev Naidu, Dyana Sidawi, Bingjie Wang, and Helen A. Swarbrick. Treatment zone decentration during orthokeratology on eyes with corneal toricity. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 93(9):1101–1111, 2016.
- [83] Zhouyue Li, Dongmei Cui, Wen Long, Yin Hu, Liying He, and Xiao Yang. Predictive role of paracentral corneal toricity using elevation data for treatment zone decentration during orthokeratology. *Current eye research*, 43(9):1083–1089, 2018.
- [84] Yu Zhang and Yue-Guo Chen. Comparison of myopia control between toric and spherical periphery design orthokeratology in myopic children with moderate-to-high corneal astigmatism. *International journal of ophthalmology*, 11(4):650–655, 2018.
- [85] Hecht Contactlinsen GmbH. Spez. anpasstechnik- orthokeratologie (ok), 2024.
- [86] MPG&E Handel und Service GmbH. Nachts sehkraft aufladen - dreamlens korrigiert seh-schwächen im schlaf.
- [87] P. Sarita Soni, Tracy T. Nguyen, and Joseph A. Bonanno. Overnight orthokeratology: refractive and corneal recovery after discontinuation of reverse-geometry lenses. *Eye & contact lens*, 30(4):254–62; discussion 263–4, 2004.
- [88] C. R. Munnerlyn, S. J. Koons, and J. Marshall. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*, 14(1):46–52, 1988.
- [89] Charlotte E. Joslin, Shelley M. Wu, Timothy T. McMahon, and Mahnaz Shahidi. Higher-order wavefront aberrations in corneal refractive therapy. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 80(12):805–811, 2003.

- [90] Sylvia Ostrowski. Auswirkungen der orthokeratologie auf das okuläre system: Diplomarbeit. Diplomarbeit, 2003.
- [91] Robert Jay Morrison. Contact lenses and the progression of myopia. *Clinical and Experimental Optometry*, 40. Jg(Nr. 9):418–419, 1957.
- [92] R. L. Kerns. Research in orthokeratology. part viii: results, conclusions and discussion of techniques. *Journal of the American Optometric Association*, 49(3):308–314, 1978.
- [93] James S. Wolffsohn, Antonio Calossi, Pauline Cho, Kate Gifford, Lyndon Jones, Ming Li, Cesar Lipener, Nicola S. Logan, Florence Malet, Sofia Matos, Jose Manuel Gonzalez Meijome, Jason J. Nichols, Janis B. Orr, Jacinto Santodomingo-Rubido, Tania Schaefer, Nilesh Thite, Eef van der Worp, and Madara Zvirgzdina. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice. *Contact Lens and Anterior Eye*, 39(2):106–116, 2016.
- [94] James S Wolffsohn, Antonio Calossi, Pauline Cho, Kate Gifford, Lyndon Jones, Deborah Jones, Sarah Guthrie, Ming Li, Cesar Lipener, Nicola S Logan, Florence Malet, Sofia C. Peixoto-de-Matos, José M. González-Méijome, Jason J Nichols, Janis B Orr, Jacinto Santodomingo-Rubido, Tania Schaefer, Nilesh Thite, Eef van der Worp, Elena Tarutta, Elena Iomdina, Bariah Mohd Ali, César Villa-Collar, Carmen Abesamis-Dichoso, Connie Chen, Heiko Pult, Pascal Blaser, Garzon Parra Sandra Johanna, Fatima Iqbal, Raul Ramos, Guillermo Carrillo Orihuela, and Nikolay Boychev. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice – 2019 update. *Contact Lens and Anterior Eye*, 43(1):9–17, 2020.
- [95] James S. Wolffsohn, Yasmin Whayeb, Nicola S. Logan, Rebecca Weng, and the International Myopia Institute Ambassador Group\*. Imi—global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice—2022 update. *Investigative ophthalmology & visual science*, 64(6):6, 2023.
- [96] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Empfehlungen bei progredienter myopie im kindes- und jugendalter. stellungnahme von dog, bva und der bielschowsky gesellschaft für schielforschung und neuroophthalmologie: Stand juni 2022. *Die Ophthalmologie*, 120(2):160–168, 2022.
- [97] Pauline Cho, Sin Wan Cheung, and Marion Edwards. The longitudinal orthokeratology research in children (loric) in hong kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Current eye research*, 30(1):71–80, 2005.
- [98] Sameena Haque, Desmond Fonn, Trefford Simpson, and Lyndon Jones. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye & contact lens*, 30(4):189–93; discussion 205–6, 2004.
- [99] Jianhua Wang, Desmond Fonn, Trefford L. Simpson, Luigina Sorbara, Richard Kort, and Lyndon Jones. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(11):4742–4746, 2003.
- [100] Pauline Cho Ben Chan and John Mountford. Relationship between corneal topographical changes and subjective myopic reduction in overnight orthokeratology: a retrospective study. *Clinical and Experimental Optometry*, 93(4):237–242, 2010.

- [101] Sung Yong Kang, Bong Kyun Kim, and Young Ja Byun. Sustainability of orthokeratology as demonstrated by corneal topography. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 21(2):74–78, 2007.
- [102] Pauline Kang and Helen Swarbrick. Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 33(3):277–282, 2013.
- [103] John Mountford. Retention and regression of orthokeratology with time. *International Contact Lens Clinic*, 25(2):59–64, 1998.
- [104] J. J. Nichols, M. M. Marsich, M. Nguyen, J. T. Barr, and M. A. Bullimore. Overnight orthokeratology. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 77(5):252–259, 2000.
- [105] Jennifer D. Choo, Patrick J. Caroline, Dustin D. Harlin, Eric B. Papas, and Brien A. Holden. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 31(1):29–37, 2008.
- [106] Amelia Nieto-Bona, Ana González-Mesa, M. Paz Nieto-Bona, César Villa-Collar, and Amalia Lorente-Velázquez. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Current eye research*, 36(10):895–904, 2011.
- [107] Xingwu Zhong, Xiaolian Chen, Ruo Zhong Xie, Jun Yang, Saiqun Li, Xiao Yang, and Xiangming Gong. Differences between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density. *Cornea*, 28(3):271–279, 2009.
- [108] Amelia Nieto-Bona, Ana González-Mesa, Ma Paz Nieto-Bona, César Villa-Collar, and Amalia Lorente-Velázquez. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness. *Cornea*, 30(6):646–654, 2011.
- [109] Vinod Maseedupally, Paul Gifford, Edward Lum, and Helen Swarbrick. Central and paracentral corneal curvature changes during orthokeratology. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 90(11):1249–1258, 2013.
- [110] John Mountford. A model of forces acting in orthokeratology. pages 269–301. 2004.
- [111] Jy-Been Liang, Ping I. Chou, Richard Wu, and Yang Ming Lee. Corneal iron ring associated with orthokeratology. *Journal of cataract and refractive surgery*, 29(3):624–626, 2003.
- [112] Christopher J. Rapuano, editor. *Cornea. Color atlas & synopsis of clinical ophthalmology / Wills Eye Hospital. Series editor. Wolters Kluwer, Philadelphia, third edition edition*, 2019.
- [113] Pauline Cho, Wan Shan Chui, John Mountford, and Sin Wan Cheung. Corneal iron ring associated with orthokeratology lens wear. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 79(9):565–568, 2002.
- [114] Pauline Cho, W. S. Chui, and S. W. Cheung. Reversibility of corneal pigmented arc associated with orthokeratology. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 80(12):791–795, 2003.
- [115] Pauline Cho, S. W. Cheung, John Mountford, and W. S. Chui. Incidence of corneal pigmented arc and factors associated with its appearance in orthokeratology. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 25(6):478–484, 2005.

- [116] Edward Lum, Blanka Golebiowski, and Helen A. Swarbrick. Reduced corneal sensitivity and sub-basal nerve density in long-term orthokeratology lens wear. *Eye & contact lens*, 43(4):218–224, 2017.
- [117] María Nombela-Palomo, Gema Felipe-Marquez, Jose Luis Hernandez-Verdejo, and Amelia Nieto-Bona. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal sub-basal nerve plexus morphology and corneal sensitivity. *Eye & contact lens*, 44(2):77–84, 2018.
- [118] Edward Lum and Helen Swarbrick. Fibrillary lines in overnight orthokeratology. *Clinical & experimental optometry*, 90(4):299–302, 2007.
- [119] L. G. Carney, J. C. Mainstone, A. Carkeet, T. G. Quinn, and R. M. Hill. Rigid lens dynamics: lid effects. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 23(1):69–77, 1997.
- [120] M. J. Doughty. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 78(10):712–725, 2001.
- [121] Jessie Charm. Orthokeratology: clinical utility and patient perspectives. *Clinical optometry*, 9:33–40, 2017.
- [122] Andreas Berke. *Biologie des Auges: Eine Einführung in die Anatomie und Physiologie des Auges*, volume Bd. 10 of *Bibliothek / Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie e.V. WVAO*, Mainz, 1999.
- [123] D. J. Coleman and S. Trokel. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 82(5):637–640, 1969.
- [124] DOZ Verlag. 20 jahre ortho-k-linse in deutschland, 2024. Zugriff am 18. Oktober 2024.
- [125] Jeffrey J Walline, Lisa A Jones, and Loraine T Sinnott. Corneal reshaping and myopia progression. *British Journal of Ophthalmology*, 93(9):1181–1185, 2009.
- [126] Philip B. Morgan, Nathan Efron, Craig A. Woods, and Jacinto Santodomingo-Rubido. International survey of orthokeratology contact lens fitting. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 42(4):450–454, 2019.
- [127] Mark A. Bullimore, Loraine T. Sinnott, and Lisa A. Jones-Jordan. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 90(9):937–944, 2013.
- [128] Andrew KC Lam, Stanley YY Leung, Ying Hon, Lu Shu-Ho, Kit ying Wong, Pui kwan Tiu, and David CC Lam. Influence of short-term orthokeratology to corneal tangent modulus: A randomized study. *Current Eye Research*, 43(4):474–481, 2018. PMID: 29283679.
- [129] W. E. Barry and Thomas J. Tredici. Keratoconus in usaf flying personnel. *Aerospace medicine*, 43 9:1027–30, 1972.
- [130] William G. Jacoby. Loess: a nonparametric, graphical tool for depicting relationships between variables. *Electoral Studies*, 19:577–613, 2000.
- [131] Sudi Patel and Larysa Tutchenko. The refractive index of the human cornea: A review. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 42(5):575–580, 2019.

- [132] Pelin Özyol, Ömür Uçakhan-Gündüz, Erhan Özyol, and Ayfer Kanpolat. Overnight orthokeratology with two brands of reverse-geometry contact lenses. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 36(3):106–112, 2013.
- [133] Meng C. Lin, Andrew D. Graham, Robert E. Fusaro, and Kenneth A. Polse. Impact of rigid gas-permeable contact lens extended wear on corneal epithelial barrier function. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(4):1019–1024, 2002.
- [134] Can, Cigdem Ulku and Irkec, Murat. The impacts of contact lenses on the short- and long-term biochemical parameters of tear films and corneal thickness. *Journal of Translational and Practical Medicine*, 2022.
- [135] Wook Kyum Kim, Bong Jun Kim, Ik-Hee Ryu, Jin Kook Kim, and Sun Woong Kim. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PloS one*, 13(9):e0203652, 2018.
- [136] Jinglu Ying, Bo Wang, and Mingguang Shi. Anterior corneal asphericity calculated by the tangential radius of curvature. *Journal of biomedical optics*, 17(7):075005, 2012.
- [137] Juan Li, Cheng Yang, Wenjuan Xie, Guanrong Zhang, Xue Li, Shujun Wang, Xiaohong Yang, and Jin Zeng. Predictive role of corneal q-value differences between nasal-temporal and superior-inferior quadrants in orthokeratology lens decentration. *Medicine*, 96(2):e5837, 2017.
- [138] Vicente Compañ, Cristina Oliveira, Marcel Aguilera-Arzo, Sergio Mollá, Sofia C. Peixoto-de Matos, and José M. González-Méijome. Oxygen diffusion and edema with modern scleral rigid gas permeable contact lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(10):6421–6429, 2014.
- [139] Jared Jaynes, Barry A. Weissman, and Tim Edrington. Predicting scleral gp lens entrapped tear layer oxygen tensions. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 38(5):392, 2015.
- [140] Alireza Peyman, Fatemeh Sepahvand, Mohsen Pourazizi, Pegah Noorshargh, and Ali Frouhari. Corneal biomechanics in normal and subclinical keratoconus eyes. *BMC ophthalmology*, 23(1):1–9, 2023.
- [141] Xia Li, Jianjiang Xu, Jiayu Hong, and Jing Yao. The relationship between corneal biomechanical parameters and treatment outcomes of orthokeratology lenses. *BMC ophthalmology*, 22(1):1–7, 2022.
- [142] Camus Kar Man Choy, Pauline Cho, Iris Frances Forster Benzie, and Vincent Ng. Effect of one overnight wear of orthokeratology lenses on tear composition. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 81(6):414–420, 2004.
- [143] Christina Kramann, Nils Boehm, Katrin Lorenz, Nelli Wehrwein, Bernhard M. Stoffelns, Norbert Pfeiffer, and Franz H. Grus. Effect of contact lenses on the protein composition in tear film: a proteinchip study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 249(2):233–243, 2011.
- [144] R. L. Farris. Tear analysis in contact lens wearers. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 12(2):106–111, 1986.

## **Anhang**

### **A Tabellen und Grafiken**

#### **A.1 Pachymetriedaten im zeitlichen Verlauf**

Tab. 14: Veränderung der Pachymetriedaten der Cornea pro Segment in den Schichten, P-Wert (Omnibus ANOVA)

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
CT 2 [ $\mu\text{m}$ ]	554	<b>558</b>	555	554	551	<b>&lt;0.001</b>	27.2	2.5	5.93	0.955
CT 3 [ $\mu\text{m}$ ]	567	570	567	566	564	<b>0.001</b>	28.1	3.66	7.52	0.934
CT 4 [ $\mu\text{m}$ ]	580	583	581	580	577	<b>0.008</b>	29.7	4.2	8.13	0.932
CT 5 [ $\mu\text{m}$ ]	581	583	582	581	578	<b>0.005</b>	29.7	4.68	7.54	0.941
CT 6 [ $\mu\text{m}$ ]	575	<b>578</b>	576	576	575	<b>0.022</b>	28.9	3.71	6.04	0.959
CT 7 [ $\mu\text{m}$ ]	570	574	571	572	571	0.069	27.9	2.42	8.04	0.924
CT 8 [ $\mu\text{m}$ ]	564	<b>569</b>	567	567	565	<b>0.031</b>	28.2	1.26	9.32	0.902
CT 9 [ $\mu\text{m}$ ]	555	<b>560</b>	558	556	554	<b>&lt;0.001</b>	27.5	0.944	6.66	0.945
CT 10 [ $\mu\text{m}$ ]	582	<b>589</b>	<b>587</b>	<b>587</b>	585	<b>&lt;0.001</b>	28.6	3.32	7.38	0.938
CT 11 [ $\mu\text{m}$ ]	605	<b>612</b>	609	<b>610</b>	607	<b>&lt;0.001</b>	32.3	3.7	9.59	0.92
CT 12 [ $\mu\text{m}$ ]	628	633	630	631	628	<b>0.050</b>	34.9	4.17	10.3	0.92
CT 13 [ $\mu\text{m}$ ]	625	<b>630</b>	627	627	625	<b>0.022</b>	32.6	3.86	9.58	0.921
CT 14 [ $\mu\text{m}$ ]	613	<b>617</b>	616	<b>618</b>	617	<b>0.008</b>	31.1	3.44	7.06	0.952
CT 15 [ $\mu\text{m}$ ]	608	<b>613</b>	<b>613</b>	<b>614</b>	<b>614</b>	<b>&lt;0.001</b>	29.7	2.41	8.89	0.918
CT 16 [ $\mu\text{m}$ ]	600	<b>607</b>	<b>607</b>	<b>607</b>	<b>609</b>	<b>&lt;0.001</b>	30.1	2.86	10.2	0.898
CT 17 [ $\mu\text{m}$ ]	586	<b>596</b>	<b>592</b>	<b>591</b>	<b>592</b>	<b>&lt;0.001</b>	28.1	1.75	8.94	0.908
CT 18 [ $\mu\text{m}$ ]	616	621	618	616	614	0.058	28.5	5.57	13.6	0.821
CT 19 [ $\mu\text{m}$ ]	647	<b>654</b>	647	649	644	<b>0.004</b>	36.5	0.00242	16.4	0.832
CT 20 [ $\mu\text{m}$ ]	680	682	675	677	678	0.290	40.5	0.499	21.1	0.788
CT 21 [ $\mu\text{m}$ ]	675	678	667	668	669	<b>0.007</b>	35.4	0.00293	20.6	0.748
CT 22 [ $\mu\text{m}$ ]	657	656	654	655	656	0.807	32	1.58	12.3	0.871
CT 23 [ $\mu\text{m}$ ]	648	653	651	652	652	0.274	31.3	5.25	14	0.838
CT 24 [ $\mu\text{m}$ ]	638	645	642	644	646	0.053	31	7.61	15.7	0.806
CT 25 [ $\mu\text{m}$ ]	625	<b>635</b>	626	625	626	<b>0.001</b>	28.5	3.95	17	0.741

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
Epi 2 [ $\mu\text{m}$ ]	53.1	<b>50.3</b>	<b>49.8</b>	<b>49.3</b>	<b>48.7</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.83	0.000345	2.93	0.484
Epi 3 [ $\mu\text{m}$ ]	53.1	<b>50.4</b>	<b>49.9</b>	<b>49.1</b>	<b>49.1</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.83	0.000497	3.04	0.465
Epi 4 [ $\mu\text{m}$ ]	53.6	<b>51.6</b>	<b>51.3</b>	<b>50.2</b>	<b>50.7</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.82	0.000755	3.08	0.455
Epi 5 [ $\mu\text{m}$ ]	54.2	<b>52.6</b>	<b>52.2</b>	<b>51.6</b>	<b>51.6</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.73	0.947	3.05	0.473
Epi 6 [ $\mu\text{m}$ ]	54.4	53.4	<b>52.97</b>	<b>52.01</b>	<b>52.78</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.58	1.09	2.88	0.488
Epi 7 [ $\mu\text{m}$ ]	55.41	54.18	54.01	<b>52.80</b>	<b>53.08</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.62	0.596	3.29	0.401
Epi 8 [ $\mu\text{m}$ ]	56	<b>54.3</b>	<b>54</b>	<b>52.8</b>	<b>52.7</b>	<b>&lt;0.001</b>	3.01	0.000495	3.45	0.432
Epi 9 [ $\mu\text{m}$ ]	54.8	<b>52.4</b>	<b>51.9</b>	<b>51.1</b>	<b>50.9</b>	<b>&lt;0.001</b>	3.04	0.9	3.13	0.506
Epi 10 [ $\mu\text{m}$ ]	52.9	53.4	53.6	53.4	53.2	0.755	2.67	0.000456	3.79	0.331
Epi 11 [ $\mu\text{m}$ ]	52.3	52.9	53	52.8	52.2	0.674	2.39	0.000286	3.59	0.307
Epi 12 [ $\mu\text{m}$ ]	52.4	53.5	53.6	52.9	52.8	0.220	2.58	0.000292	3.57	0.344
Epi 13 [ $\mu\text{m}$ ]	54.1	54.5	55.4	54.9	55	0.231	2.45	0.000365	3.54	0.324
Epi 14 [ $\mu\text{m}$ ]	54.7	55	55.9	55.9	56.2	0.060	2.77	0.000331	3.36	0.404
Epi 15 [ $\mu\text{m}$ ]	55.9	56.4	57.4	57.3	57.2	0.067	3.3	0.000244	3.41	0.484
Epi 16 [ $\mu\text{m}$ ]	56.7	56.9	57.5	57.4	57.4	0.691	3.85	0.000329	3.79	0.507
Epi 17 [ $\mu\text{m}$ ]	55.3	55.5	56	55.6	55.9	0.833	3.7	0.000425	3.85	0.48
Epi 18 [ $\mu\text{m}$ ]	52.5	51.6	52.4	51.9	51.1	0.119	2.37	0.000303	3.38	0.33
Epi 19 [ $\mu\text{m}$ ]	50.3	49.8	50	49.7	49.2	0.392	2.28	0.000273	3.13	0.347
Epi 20 [ $\mu\text{m}$ ]	49.5	49.7	49.5	49	48.5	0.460	2.63	0.000449	3.58	0.35
Epi 21 [ $\mu\text{m}$ ]	52.9	52	52.6	51.5	51.6	0.071	2.73	0.000318	3.62	0.362
Epi 22 [ $\mu\text{m}$ ]	55.6	54.6	55.2	54.1	54.5	0.091	2.92	0.000366	3.57	0.4
Epi 23 [ $\mu\text{m}$ ]	55.6	55.5	55.6	54.7	54.8	0.340	3.1	0.000284	3.41	0.453
Epi 24 [ $\mu\text{m}$ ]	55.5	54.9	55.3	54.7	54.5	0.378	3.2	0.000314	3.41	0.468
Epi 25 [ $\mu\text{m}$ ]	55.4	54.4	55	54.5	53.9	0.176	2.84	0.000494	3.61	0.383
Stroma 2 [ $\mu\text{m}$ ]	501	502	503	502	503	0.934	25.3	1.74	19.2	0.636
Stroma 3 [ $\mu\text{m}$ ]	514	514	515	514	515	0.993	26.8	0.00935	20.3	0.636

*Fortsetzung auf der nächsten Seite*

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
Stroma 4 [ $\mu\text{m}$ ]	527	525	527	527	527	0.990	28.3	2.73	21.5	0.636
Stroma 5 [ $\mu\text{m}$ ]	527	525	526	526	527	0.973	27.8	4.16	21.1	0.639
Stroma 6 [ $\mu\text{m}$ ]	521	519	520	521	523	0.912	27.1	3.97	19.9	0.654
Stroma 7 [ $\mu\text{m}$ ]	515	514	515	516	519	0.748	26.2	3.38	19.8	0.641
Stroma 8 [ $\mu\text{m}$ ]	508	509	510	511	513	0.681	25.7	0.0045	20.8	0.603
Stroma 9 [ $\mu\text{m}$ ]	500	502	503	502	504	0.870	25.1	2.78	19.1	0.635
Stroma 10 [ $\mu\text{m}$ ]	529	530	531	530	532	0.922	27.3	3.29	20.8	0.636
Stroma 11 [ $\mu\text{m}$ ]	553	553	553	554	555	0.984	31.3	0.00722	22.6	0.658
Stroma 12 [ $\mu\text{m}$ ]	576	573	573	575	576	0.911	33.4	0.00569	24.4	0.653
Stroma 13 [ $\mu\text{m}$ ]	571	570	568	569	571	0.935	30.7	0.0107	24.4	0.614
Stroma 14 [ $\mu\text{m}$ ]	559	556	557	559	561	0.763	29.3	4.07	21.7	0.648
Stroma 15 [ $\mu\text{m}$ ]	552	551	553	554	558	0.513	27.7	4.12	21.7	0.624
Stroma 16 [ $\mu\text{m}$ ]	543	545	546	547	552	0.308	27.8	0.00293	22.9	0.596
Stroma 17 [ $\mu\text{m}$ ]	531	535	533	533	537	0.655	26.3	2.16	21.6	0.601
Stroma 18 [ $\mu\text{m}$ ]	564	563	563	561	563	0.966	27	5.07	24.8	0.551
Stroma 19 [ $\mu\text{m}$ ]	596	598	595	596	596	0.956	35.5	0.00371	26.6	0.641
Stroma 20 [ $\mu\text{m}$ ]	631	626	623	625	630	0.446	38.5	0.00582	30.4	0.616
Stroma 21 [ $\mu\text{m}$ ]	622	620	611	613	618	0.279	33.7	0.00379	32	0.526
Stroma 22 [ $\mu\text{m}$ ]	601	595	596	597	602	0.483	29.2	2.34	25.2	0.574
Stroma 23 [ $\mu\text{m}$ ]	592	591	593	594	598	0.757	28.1	4.44	26	0.545
Stroma 24 [ $\mu\text{m}$ ]	582	584	584	586	592	0.328	28.9	0.00413	27.4	0.526
Stroma 25 [ $\mu\text{m}$ ]	569	575	568	567	573	0.394	26.7	0.00381	27.9	0.479
CT 2mm [ $\mu\text{m}$ ]	543	539	536	534	531	<b>&lt;0.001</b>	26.7	2.61	5.4	0.961
CT 5mm [ $\mu\text{m}$ ]	569	572	570	570	568	<b>&lt;0.001</b>	28.2	2.37	4.75	0.973
CT 7mm [ $\mu\text{m}$ ]	607	613	611	612	611	<b>&lt;0.001</b>	30.4	1.83	6.08	0.962
CT 9mm [ $\mu\text{m}$ ]	648	652	648	649	648	<b>0.031</b>	31.5	0.534	9.97	0.909

*Fortsetzung auf der nächsten Seite*

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
Epi zentral [ $\mu\text{m}$ ]	54	46.1	45.4	45.1	46.2	<b>&lt;0.001</b>	3.16	0.000287	3.14	0.503
Epi 5mm [ $\mu\text{m}$ ]	54.3	52.6	52.2	51.2	51.3	<b>&lt;0.001</b>	2.56	0.538	2.65	0.492
Epi 7mm [ $\mu\text{m}$ ]	54.4	54.8	55.4	55.1	55.1	0.424	2.69	0.000221	3.15	0.421
Epi 7mm [ $\mu\text{m}$ ]	53.8	53.2	53.3	52.7	52.5	0.134	2.54	0.000188	2.94	0.428
Stroma 2mm [ $\mu\text{m}$ ]	489	492	491	489	486	<b>&lt;0.001</b>	24.5	2.08	5.64	0.95
Stroma 5mm [ $\mu\text{m}$ ]	514	519	518	518	516	<b>&lt;0.001</b>	27.5	2.27	4.33	0.976
Stroma 7mm [ $\mu\text{m}$ ]	552	557	555	556	555	<b>&lt;0.001</b>	30	2.43	5.78	0.965
Stroma 9mm [ $\mu\text{m}$ ]	593	598	593	595	594	<b>0.043</b>	30.6	0.0075	10.1	0.902

Tab. 15: Geschätzte Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Visits mit zugehörigen P-Werten,  $\alpha=0,05$

Parameter	BL-D7 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M1 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M3 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M6 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert
CT 2	-3.6	<b>0.013</b>	-1.4	0.831	0.34	1.000	2.7	0.157
CT 3	-2.8	0.263	-0.4	1.000	0.8	1.000	3.2	0.211
CT 4	-2.3	0.666	-0.46	1.000	0.34	1.000	3.3	0.261
CT 5	-2.1	0.754	-0.6	1.000	0.54	1.000	3.1	0.256
CT 6	-3.2	<b>0.038</b>	-1.1	0.968	-1.1	0.971	0.14	1.000
CT 7	-4.1	<b>0.044</b>	-1.2	0.991	-2.2	0.702	-1.5	0.983
CT 8	-4.9	<b>0.021</b>	-3.2	0.388	-3	0.477	-1.4	0.995
CT 9	-5	<b>&lt;0.001</b>	-2.6	0.190	-0.96	0.995	0.94	0.997
CT 10	-7.3	<b>&lt;0.001</b>	-5.5	<b>&lt;0.001</b>	-4.8	<b>0.003</b>	-3	0.260
CT 11	-7.4	<b>&lt;0.001</b>	-3.7	0.213	-4.9	<b>0.034</b>	-1.6	0.990
CT 12	-4.6	0.075	-1.9	0.960	-3.2	0.567	-0.3	1.000
CT 13	-4.9	<b>0.033</b>	-1.3	0.995	-1.6	0.983	0.27	1.000
CT 14	-3.6	<b>0.028</b>	-2.9	0.160	-4.2	<b>0.008</b>	-3.2	0.141
CT 15	-5.6	<b>0.002</b>	-5	<b>0.011</b>	-6.6	<b>&lt;0.001</b>	-6.7	<b>&lt;0.001</b>
CT 16	-7.6	<b>&lt;0.001</b>	-7.1	<b>&lt;0.001</b>	-7.3	<b>&lt;0.001</b>	-8.8	<b>&lt;0.001</b>
CT 17	-9.7	<b>&lt;0.001</b>	-6.1	<b>&lt;0.001</b>	-4.9	<b>0.018</b>	-5.4	<b>0.014</b>
CT 18	-4.7	0.382	-1.7	0.998	0.36	1.000	2.5	0.982
CT 19	-7.3	<b>0.030</b>	-0.71	1.000	-2.3	0.995	2.3	0.997
CT 20	-1.6	1.000	5.4	0.748	3.7	0.976	2.9	0.998
CT 21	-3.2	0.986	7.9	0.223	6.8	0.462	6	0.723
CT 22	0.18	1.000	2.2	0.966	1.7	0.997	0.87	1.000
CT 23	-4.9	0.343	-3.4	0.824	-4.4	0.513	-3.6	0.843
CT 24	-6.8	0.183	-4.4	0.661	-6	0.253	-8	0.064
CT 25	-10	<b>0.004</b>	-0.84	1.000	0.19	1.000	-1.6	1.000

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Parameter	BL-D7 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M1 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M3 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M6 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert
Epi 2	2.8	<b>&lt;0.001</b>	3.3	<b>&lt;0.001</b>	3.9	<b>&lt;0.001</b>	4.4	<b>&lt;0.001</b>
Epi 3	2.7	<b>&lt;0.001</b>	3.2	<b>&lt;0.001</b>	3.9	<b>&lt;0.001</b>	3.9	<b>&lt;0.001</b>
Epi 4	2	<b>&lt;0.001</b>	2.4	<b>&lt;0.001</b>	3.4	<b>&lt;0.001</b>	2.9	<b>&lt;0.001</b>
Epi 5	1.6	<b>0.009</b>	2	<b>0.001</b>	2.6	<b>&lt;0.001</b>	2.5	<b>&lt;0.001</b>
Epi 6	1	0.260	1.4	<b>0.039</b>	2.4	<b>&lt;0.001</b>	1.6	<b>0.028</b>
Epi 7	1.2	0.211	1.4	0.118	2.6	<b>&lt;0.001</b>	2.3	<b>0.002</b>
Epi 8	1.7	<b>0.037</b>	2	<b>0.006</b>	3.2	<b>&lt;0.001</b>	3.3	<b>&lt;0.001</b>
Epi 9	2.4	<b>&lt;0.001</b>	2.9	<b>&lt;0.001</b>	3.7	<b>&lt;0.001</b>	3.9	<b>&lt;0.001</b>
Epi 10	-0.55	0.972	-0.78	0.894	-0.55	0.993	-0.29	1.000
Epi 11	-0.56	0.977	-0.68	0.948	-0.46	0.998	0.065	1.000
Epi 12	-1.1	0.380	-1.2	0.341	-0.56	0.989	-0.47	0.999
Epi 13	-0.44	0.995	-1.3	0.214	-0.79	0.892	-0.89	0.857
Epi 14	-0.31	1.000	-1.3	0.218	-1.2	0.350	-1.5	0.129
Epi 15	-0.47	0.991	-1.5	0.094	-1.3	0.224	-1.3	0.339
Epi 16	-0.14	1.000	-0.81	0.897	-0.61	0.988	-0.68	0.982
Epi 17	-0.23	1.000	-0.65	0.972	-0.26	1.000	-0.54	0.997
Epi 18	0.85	0.667	0.096	1.000	0.62	0.967	1.3	0.286
Epi 19	0.59	0.945	0.37	0.999	0.65	0.926	1.1	0.421
Epi 20	-0.21	1.000	0.023	1.000	0.49	0.996	0.96	0.800
Epi 21	0.92	0.629	0.34	1.000	1.5	0.188	1.4	0.346
Epi 22	0.94	0.549	0.4	0.999	1.4	0.180	1.1	0.682
Epi 23	0.1	1.000	-0.058	1.000	0.91	0.733	0.79	0.905
Epi 24	0.64	0.919	0.25	1.000	0.81	0.845	1.1	0.609
Epi 25	0.92	0.642	0.36	1.000	0.85	0.854	1.4	0.275
Stroma 2	-0.82	1.000	-2.3	0.998	-0.86	1.000	-2.4	0.999
Stroma 3	0.2	1.000	-0.98	1.000	-0.32	1.000	-1.2	1.000

*Fortsetzung auf der nächsten Seite*

Parameter	BL-D7 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M1 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M3 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M6 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert
Stroma 4	1.5	1.000	0.17	1.000	-0.2	1.000	-0.15	1.000
Stroma 5	2.1	0.999	0.57	1.000	0.86	1.000	0.12	1.000
Stroma 6	1.6	1.000	0.36	1.000	-0.54	1.000	-2	1.000
Stroma 7	0.52	1.000	-0.8	1.000	-1.9	1.000	-4.3	0.939
Stroma 8	-0.86	1.000	-2.2	0.999	-3.3	0.989	-5.6	0.807
Stroma 9	-1.8	1.000	-2.7	0.994	-1.8	1.000	-3.6	0.975
Stroma 10	-0.86	1.000	-2	1.000	-1.3	1.000	-3.4	0.991
Stroma 11	-0.72	1.000	-0.26	1.000	-1.4	1.000	-2.3	1.000
Stroma 12	2.8	0.998	2.5	1.000	0.51	1.000	-0.51	1.000
Stroma 13	1.8	1.000	3.4	0.995	2.3	1.000	0.53	1.000
Stroma 14	2.9	0.995	1.5	1.000	0.17	1.000	-2.3	1.000
Stroma 15	0.97	1.000	-1.2	1.000	-2.1	1.000	-6	0.767
Stroma 16	-1.4	1.000	-3.1	0.996	-3.5	0.991	-9	0.299
Stroma 17	-3.6	0.974	-2.4	0.999	-1.6	1.000	-5.6	0.837
Stroma 18	0.57	1.000	1.2	1.000	2.9	0.999	0.43	1.000
Stroma 19	-1.8	1.000	1.5	1.000	0.31	1.000	0.46	1.000
Stroma 20	5	0.964	8.5	0.626	6.5	0.913	1.2	1.000
Stroma 21	2.4	1.000	11	0.397	8.6	0.728	4	0.999
Stroma 22	5.7	0.822	4.9	0.943	3.7	0.994	-0.79	1.000
Stroma 23	1.2	1.000	-0.53	1.000	-1.8	1.000	-5.2	0.966
Stroma 24	-1.4	1.000	-1.5	1.000	-3.6	0.998	-10	0.369
Stroma 25	-5.1	0.952	1.8	1.000	2.6	1.000	-3.7	0.998
CT 2mm	4.4	<b>&lt;0.001</b>	7.2	<b>&lt;0.001</b>	9.3	<b>&lt;0.001</b>	12	<b>&lt;0.001</b>
CT 5mm	-3.5	<b>&lt;0.001</b>	-1.4	0.563	-0.76	0.988	1.2	0.877
CT 7mm	-5.5	<b>&lt;0.001</b>	-3.9	<b>0.002</b>	-4.8	<b>&lt;0.001</b>	-4.1	<b>0.003</b>
CT 9mm	-4.3	0.088	0.36	1.000	-0.75	1.000	-0.099	1.000

*Fortsetzung auf der nächsten Seite*

Parameter	BL-D7 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M1 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M3 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert	BL-M6 [ $\mu\text{m}$ ]	P-Wert
Epi 2mm	7.9	<b>&lt;0.001</b>	8.6	<b>&lt;0.001</b>	8.9	<b>&lt;0.001</b>	7.8	<b>&lt;0.001</b>
Epi 5mm	1.7	<b>0.001</b>	2.1	<b>&lt;0.001</b>	3.1	<b>&lt;0.001</b>	3	<b>&lt;0.001</b>
Epi 7mm	-0.43	0.989	-0.99	0.463	-0.78	0.812	-0.75	0.892
Epi 7mm	0.59	0.889	0.45	0.988	1.1	0.266	1.3	0.200
Stroma 2mm	-2.7	<b>0.028</b>	-1.1	0.957	0.35	1.000	3.7	<b>0.008</b>
Stroma 5mm	-4.8	<b>&lt;0.001</b>	-3.7	<b>&lt;0.001</b>	-4	<b>&lt;0.001</b>	-2.3	0.053
Stroma 7mm	-4.2	<b>&lt;0.001</b>	-2.4	0.160	-4	<b>0.001</b>	-3.1	<b>0.048</b>
Stroma 9mm	-4.4	0.073	-0.13	1.000	-1.8	0.971	-1.1	1.000

## A.2 Corneale Dynamik im zeitlichen Verlauf

Tab. 16: Mittelwerte der cornealen dynamischen Parameter pro Visit, Corvis ST, P-Wert (Omnibus ANOVA)

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
A1dArcL [mm]	-0.0165	-0.0158	-0.0149	-0.0147	-0.0141	<b>&lt;0.001</b>	0.00131	0.000000126	0.00163	0.391
A1DeflA [mm]	0.0966	0.0919	0.091	0.0912	0.0903	<b>&lt;0.001</b>	0.00253	0.00286	0.00438	0.432
A1DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.172	0.163	0.164	0.164	0.162	<b>&lt;0.001</b>	0.00733	0.00812	0.0134	0.401
A1DeflL [mm]	2.26	2.21	2.19	2.19	2.16	<b>&lt;0.001</b>	0.0565	0.0543	0.077	0.509
A1DA [mm]	0.133	0.124	0.124	0.124	0.124	<b>&lt;0.001</b>	0.00371	0.00213	0.00709	0.267
A1T [ms]	7.63	7.5	7.54	7.52	7.53	<b>&lt;0.001</b>	0.162	0.0000187	0.155	0.522
A1V [m/s]	0.143	0.144	0.142	0.142	0.14	0.269	0.0114	0.000000634	0.00975	0.576
A2dArcL [mm]	-0.0232	-0.0225	-0.0228	-0.0217	-0.021	0.133	0.00266	0.000000391	0.00499	0.221
A2DeflA [mm]	0.111	0.107	0.108	0.107	0.106	<b>&lt;0.001</b>	0.0068	0.00266	0.00704	0.518
A2DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.24	0.234	0.25	0.234	0.236	0.077	0.022	0.00249	0.0382	0.251
A2DeflL [mm]	3.03	2.93	2.92	2.88	2.87	0.068	0.000123	0.389	0.336	0.572
A2DA [mm]	0.371	0.382	0.379	0.369	0.368	0.081	0.0462	0.00883	0.0331	0.669
A2T [ms]	21.9	22	22.1	22.2	22.1	<b>&lt;0.001</b>	0.26	0.00000957	0.246	0.529
A2V [m/s]	-0.258	-0.266	-0.264	-0.263	-0.26	<b>0.025</b>	0.016	0.00359	0.0154	0.53
ARTh	508	400	384	370	361	<b>&lt;0.001</b>	57.6	0.0102	47.3	0.597
blOP	15.6	15.2	15	14.8	14.9	<b>0.001</b>	1.05	0.000107	1.17	0.447
DAR1	1.62	1.61	1.62	1.62	1.63	<b>0.020</b>	0.0358	0.00000122	0.0302	0.584
DAR2	4.4	4.47	4.46	4.47	4.42	0.160	0.327	0.00001	0.193	0.74
dArcLM [mm]	-0.171	-0.163	-0.171	-0.163	-0.158	<b>0.040</b>	0.0185	0.000000888	0.0302	0.273
DAM [mm]	0.999	1.05	1.04	1.03	1.03	<b>&lt;0.001</b>	0.0696	0.00000237	0.0509	0.651
DeflAM [mm]	0.861	0.884	0.885	0.879	0.867	0.102	0.0658	0.000000901	0.061	0.538
DeflAM [ms]	16.4	16.6	16.7	16.6	16.6	0.211	0.192	0.0000675	0.694	0.0712
HCdArcL [mm]	-0.136	-0.13	-0.129	-0.132	-0.127	<b>&lt;0.001</b>	0.0132	0.000156	0.0109	0.592
HCDeflA [mm]	0.833	0.866	0.854	0.86	0.85	<b>0.001</b>	0.0673	0.0088	0.0464	0.682

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Parameter	BL	D7	M1	M3	M6	P-value	SDPat	SDEye	SDError	ICC
HCDerAr [mm <sup>2</sup> ]	2.87	3.02	2.95	2.98	2.92	<b>0.004</b>	0.315	0.0465	0.241	0.635
HCDerL [mm]	6.12	6.22	6.13	6.21	6.16	<b>0.050</b>	0.236	0.0346	0.242	0.492
HCDA [mm]	0.999	1.05	1.04	1.03	1.03	<b>&lt;0.001</b>	0.0696	0.0000237	0.0509	0.651
HCT [ms]	17.4	17.4	17.6	17.6	17.6	<b>0.001</b>	0.127	0.0167	0.369	0.108
IR [mm-1]	8.22	8.89	8.88	8.96	9	<b>&lt;0.001</b>	0.833	0.126	0.427	0.796
IOPmmHg	16	15.5	15.1	14.9	15	<b>&lt;0.001</b>	1.36	0.000162	1.31	0.516
IRM [mm-1]	0.176	0.188	0.187	0.186	0.187	<b>&lt;0.001</b>	0.0115	0.00286	0.00843	0.665
PachySlope [μm]	49.8	60.4	63	64.6	66.4	<b>&lt;0.001</b>	9.74	0.000631	5.75	0.742
PeakDist.mm	4.72	4.8	4.77	4.79	4.75	<b>0.013</b>	0.166	0.0138	0.137	0.595
HCRradius [mm]	7.04	6.51	6.47	6.62	6.5	<b>&lt;0.001</b>	0.399	0.0000266	0.349	0.567
SPA1	107	110	108	106	106	0.063	12.1	0.0017	8.51	0.668
CBI	0.373	0.541	0.585	0.635	0.639	<b>&lt;0.001</b>	0.179	0.0000249	0.125	0.673

Tab. 17: Geschätzte Unterschiede der Variablen zur cornealen Dynamik zwischen den Visits mit zugehörigen P-Werten,  $\alpha=0,05$

Parameter	BL-D7	P-Wert	BL-M1	P-Wert	BL-M3	P-Wert	BL-M6	P-Wert
A1dArcL [mm]	-0.0007	0.159	-0.0016	<b>&lt;0.001</b>	-0.0017	<b>&lt;0.001</b>	-0.0023	<b>&lt;0.001</b>
A1DeflA [mm]	0.0047	<b>&lt;0.001</b>	0.0056	<b>&lt;0.001</b>	0.0054	<b>&lt;0.001</b>	0.0063	<b>&lt;0.001</b>
A1DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.0087	<b>0.004</b>	0.0082	<b>0.005</b>	0.0082	<b>0.005</b>	0.01	<b>&lt;0.001</b>
A1DeflL [mm]	0.054	<b>0.001</b>	0.073	<b>&lt;0.001</b>	0.072	<b>&lt;0.001</b>	0.1	<b>&lt;0.001</b>
A1DA [mm]	0.0094	<b>&lt;0.001</b>	0.009	<b>&lt;0.001</b>	0.0091	<b>&lt;0.001</b>	0.0093	<b>&lt;0.001</b>
A1T [ms]	0.14	<b>&lt;0.001</b>	0.09	<b>0.009</b>	0.11	<b>&lt;0.001</b>	0.1	<b>0.005</b>
A1V [m/s]	-0.0014	0.993	0.00044	1.000	0.00035	1.000	0.0027	0.761
A2dArcL [mm]	-0.00073	0.990	-0.00039	1.000	-0.0015	0.556	-0.0022	0.174
A2DeflA [mm]	0.0043	<b>0.007</b>	0.0031	0.114	0.0048	<b>0.001</b>	0.0056	<b>&lt;0.001</b>
A2DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.0062	0.984	-0.0097	0.776	0.0062	0.987	0.0042	1.000
A2DeflL [mm]	0.098	0.558	0.11	0.475	0.15	0.099	0.16	0.100
A2DA [mm]	-0.011	0.389	-0.0083	0.794	0.0013	1.000	0.0021	1.000
A2T [ms]	-0.16	<b>0.001</b>	-0.22	<b>&lt;0.001</b>	-0.3	<b>&lt;0.001</b>	-0.28	<b>&lt;0.001</b>
A2V [m/s]	0.0078	<b>0.028</b>	0.0065	0.130	0.0051	0.452	0.0024	0.994
ARTh	1.1e+02	<b>&lt;0.001</b>	1.2e+02	<b>&lt;0.001</b>	1.4e+02	<b>&lt;0.001</b>	1.5e+02	<b>&lt;0.001</b>
biOP	0.38	0.314	0.66	<b>0.009</b>	0.83	<b>&lt;0.001</b>	0.75	<b>0.006</b>
DAR1	0.008	0.743	-0.0012	1.000	-0.0058	0.957	-0.01	0.538
DAR2	-0.069	0.312	-0.059	0.543	-0.067	0.387	-0.024	0.999
dArcLM [mm]	-0.0081	0.596	0.00025	1.000	-0.008	0.733	-0.013	0.178
DAM [mm]	-0.052	<b>&lt;0.001</b>	-0.036	<b>&lt;0.001</b>	-0.034	<b>0.002</b>	-0.032	<b>0.006</b>
DeflAM [mm]	-0.022	0.254	-0.023	0.240	-0.018	0.632	-0.0053	1.000
DeflAM [ms]	-0.16	0.837	-0.26	0.232	-0.24	0.386	-0.16	0.909
HCdArcL [mm]	-0.0059	<b>0.010</b>	-0.0073	<b>0.001</b>	-0.0042	0.254	-0.0093	<b>&lt;0.001</b>
HCDeflA [mm]	-0.033	<b>&lt;0.001</b>	-0.021	0.086	-0.027	<b>0.011</b>	-0.017	0.399
HCDeflAr [mm <sup>2</sup> ]	-0.16	<b>0.003</b>	-0.086	0.332	-0.11	0.066	-0.053	0.930
HCDeflL [mm]	-0.094	0.212	-0.0058	1.000	-0.089	0.300	-0.039	0.992
HCDA [mm]	-0.052	<b>&lt;0.001</b>	-0.036	<b>&lt;0.001</b>	-0.034	<b>0.002</b>	-0.032	<b>0.006</b>
HCT [ms]	0.0061	1.000	-0.15	0.140	-0.21	<b>0.013</b>	-0.2	<b>0.029</b>
IR [mm <sup>-1</sup> ]	-0.67	<b>&lt;0.001</b>	-0.66	<b>&lt;0.001</b>	-0.74	<b>&lt;0.001</b>	-0.78	<b>&lt;0.001</b>
IOPmmHg	0.46	0.204	0.86	<b>0.001</b>	1.1	<b>&lt;0.001</b>	0.98	<b>&lt;0.001</b>
IRM [mm <sup>-1</sup> ]	-0.012	<b>&lt;0.001</b>	-0.011	<b>&lt;0.001</b>	-0.01	<b>&lt;0.001</b>	-0.011	<b>&lt;0.001</b>
PachySlope [ $\mu$ m]	-11	<b>&lt;0.001</b>	-13	<b>&lt;0.001</b>	-15	<b>&lt;0.001</b>	-17	<b>&lt;0.001</b>
PeakDist.mm	-0.077	<b>0.013</b>	-0.043	0.528	-0.066	0.064	-0.031	0.918
HCRadius [mm]	0.52	<b>&lt;0.001</b>	0.57	<b>&lt;0.001</b>	0.42	<b>&lt;0.001</b>	0.54	<b>&lt;0.001</b>
SPA1	-2.5	0.368	-0.67	1.000	1.5	0.969	0.7	1.000
CBI	-0.17	<b>&lt;0.001</b>	-0.21	<b>&lt;0.001</b>	-0.26	<b>&lt;0.001</b>	-0.27	<b>&lt;0.001</b>
SSI	0,096	<b>&lt;0.001</b>	0,051	<b>0,002</b>	0,053	<b>0,002</b>	0,049	<b>0,012</b>

Tab. 18: Korrelation  $\Delta$ Pachymetrie in den Schichten zu  $\Delta$ Änderung Parameter der cornealen Dynamik

Abh.Variable	CT2mm P-Wert, r	CT5mm P-Wert, r	CT7mm P-Wert, r	CT9mm P-Wert, r	EPI2mm P-Wert, r	Epi5mm P-Wert, r	Epi7mm P-Wert, r	Epi9mm P-Wert, r	Stroma2mm P-Wert, r	Stroma5mm P-Wert, r	Stroma7mm P-Wert, r	Stroma9mm
A1dArcL [mm]	0.111, -0.37	0.437, -0.20	0.997, <0.01	0.982, <0.01	0.985, <0.01	0.586, 0.14	0.561, 0.15	0.985, <0.01	0.137, -0.36	0.466, -0.18	0.737, -0.09	0.947, -0.03
A1DeflA [mm]	<b>0.028, 0.45</b>	0.485, 0.17	0.947, -0.03	0.889, 0.05	0.843, 0.06	0.703, -0.10	0.600, -0.14	0.948, 0.03	0.137, 0.36	0.496, 0.17	0.827, 0.07	0.843, 0.06
A1DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.528, 0.16	0.634, -0.12	0.101, -0.38	0.619, -0.12	0.973, 0.02	0.380, -0.21	0.300, -0.25	0.437, -0.19	0.721, 0.10	0.973, -0.02	0.437, -0.19	0.749, -0.09
A1DeflL [mm]	0.199, 0.31	0.634, 0.12	0.437, -0.19	0.724, -0.09	0.952, -0.03	0.507, -0.16	0.281, -0.25	0.615, -0.13	0.306, 0.26	0.579, 0.14	0.974, 0.01	0.939, -0.04
A1DA [mm]	0.202, 0.30	0.331, 0.23	0.615, 0.13	0.985, <0.01	0.380, 0.22	0.609, -0.13	0.889, -0.05	0.985, <0.01	0.779, 0.08	0.399, 0.21	0.466, 0.18	0.974, 0.01
A1T [ms]	0.314, 0.24	0.437, 0.19	0.661, 0.11	0.314, 0.24	0.609, -0.13	0.151, -0.34	0.471, -0.18	0.982, 0.01	0.256, 0.28	0.199, 0.31	0.224, 0.29	0.380, 0.22
A2T [ms]	0.609, -0.13	0.478, -0.17	0.466, -0.18	0.466, -0.18	0.703, 0.10	<b>0.043, 0.43</b>	0.406, 0.21	0.634, 0.12	0.466, -0.19	0.171, -0.33	0.101, -0.38	0.380, -0.22
ARTh	<b>&lt;0.001, 0.65</b>	0.948, 0.03	0.137, -0.35	0.948, -0.03	0.619, 0.12	0.615, -0.13	0.256, -0.27	0.205, 0.30	<b>0.002, 0.55</b>	0.985, <0.01	0.466, -0.19	0.703, -0.10
DAM [mm]	0.537, -0.15	0.575, -0.14	0.537, -0.15	0.271, -0.26	0.615, 0.13	0.267, 0.26	0.609, 0.13	0.923, -0.04	0.423, -0.21	0.321, -0.23	0.256, -0.27	0.321, -0.23
HCdArcL [mm]	0.199, -0.31	0.496, -0.17	0.487, 0.17	0.075, 0.40	0.386, -0.21	0.466, -0.18	0.743, 0.09	0.917, -0.04	0.787, -0.08	0.787, -0.08	0.466, 0.18	0.089, 0.39
HCDA [mm]	0.537, -0.15	0.575, -0.14	0.537, -0.15	0.271, -0.26	0.615, 0.13	0.267, 0.26	0.609, 0.13	0.923, -0.04	0.423, -0.21	0.321, -0.23	0.256, -0.27	0.321, -0.23
IR [mm <sup>-1</sup> ]	0.199, -0.32	0.864, -0.06	0.972, 0.02	0.737, -0.09	0.634, -0.12	0.074, 0.41	0.224, 0.29	0.822, 0.07	0.371, -0.23	0.256, -0.27	0.437, -0.19	0.703, -0.10
IOPmmHg	0.208, 0.30	0.437, 0.20	0.703, 0.10	0.270, 0.26	0.836, -0.07	0.137, -0.35	0.386, -0.21	0.947, 0.03	0.224, 0.30	0.199, 0.31	0.203, 0.30	0.314, 0.24
IRM [mm <sup>-1</sup> ]	0.202, -0.31	0.972, 0.02	0.520, 0.16	0.878, 0.05	0.256, -0.27	0.973, 0.01	0.371, 0.22	0.973, 0.02	0.779, -0.08	0.902, -0.05	0.843, 0.06	0.969, 0.02
PachySlope [μm]	<b>&lt;0.001, -0.73</b>	0.634, -0.12	0.111, 0.37	0.937, 0.04	0.876, -0.06	0.537, 0.16	0.185, 0.32	0.239, -0.28	<b>&lt;0.001, -0.66</b>	0.661, -0.11	0.466, 0.18	0.634, 0.12
HCRradius [mm]	0.985, <0.01	0.947, -0.03	0.937, -0.04	0.281, -0.25	0.876, 0.06	0.937, 0.04	0.878, 0.05	0.973, -0.02	0.724, -0.10	0.947, -0.03	0.871, -0.06	0.314, -0.24

Tab. 19: Korrelation der Änderung der Ratio Pachy zentral zur Pachy peripher in den Schichten zur Änderung der Parameter der cornealen Dynamik

Abh. Variable	CT5mm P-Wert, r	CT7mm P-Wert, r	CT9mm P-Wert, r	Epi5mm P-Wert, r	Epi7mm P-Wert, r	Epi9mm P-Wert, r	Stroma5mm P-Wert, r	Stroma7mm P-Wert, r	Stroma9mm
A1dArcL [mm]	0.212, 0.27	0.315, 0.24	0.471, 0.18	0.742, 0.10	0.737, 0.10	0.951, 0.01	0.197, 0.29	0.374, 0.23	0.494, 0.19
A1DeflA [mm]	<b>0.042, -0.39</b>	0.100, -0.32	0.410, -0.20	0.572, -0.15	0.539, -0.16	0.833, -0.06	0.160, -0.31	0.363, -0.23	0.727, -0.11
A1DeflAr [mm <sup>2</sup> ]	0.212, -0.27	0.076, -0.36	0.410, -0.21	0.556, -0.16	0.410, -0.20	0.506, -0.17	0.710, -0.13	0.471, -0.19	0.746, -0.10
A1DeflL [mm]	0.194, -0.28	0.089, -0.34	0.237, -0.26	0.746, -0.09	0.523, -0.17	0.752, -0.09	0.410, -0.21	0.494, -0.18	0.710, -0.12
A1DA [mm]	0.391, -0.21	0.603, -0.14	0.533, -0.17	0.099, -0.33	0.322, -0.23	0.427, -0.20	0.836, 0.05	0.757, 0.09	0.896, 0.03
A1T [ms]	0.559, -0.16	0.727, -0.10	0.833, 0.06	0.782, -0.08	0.846, -0.04	0.757, 0.09	0.727, -0.11	0.989, <0.01	0.776, 0.09
A2T [ms]	0.793, 0.08	0.971, <0.01	0.834, -0.06	0.435, 0.19	0.727, 0.10	0.844, 0.04	0.965, -0.01	0.710, -0.13	0.708, -0.13
ARTh	<b>&lt;0.001, -0.72</b>	<b>&lt;0.001, -0.67</b>	<b>0.048, -0.38</b>	0.262, -0.25	0.086, -0.35	0.836, 0.05	<b>&lt;0.001, -0.67</b>	<b>&lt;0.001, -0.57</b>	0.144, -0.32
DAM [mm]	0.727, 0.10	0.894, 0.03	0.710, -0.12	0.835, 0.05	0.911, 0.02	0.727, -0.11	0.822, 0.07	0.835, -0.05	0.581, -0.15
HCdArcL [mm]	0.235, 0.26	0.099, 0.33	<b>0.002, 0.51</b>	0.675, 0.13	0.235, 0.26	0.525, 0.17	0.806, 0.07	0.465, 0.19	0.099, 0.34
HCDA [mm]	0.727, 0.10	0.894, 0.03	0.710, -0.12	0.835, 0.05	0.911, 0.02	0.727, -0.11	0.822, 0.07	0.835, -0.05	0.581, -0.15
IR [mm <sup>-1</sup> ]	0.076, 0.36	0.235, 0.26	0.710, 0.12	<b>0.028, 0.41</b>	0.080, 0.35	0.410, 0.21	0.836, 0.05	0.947, -0.02	0.793, -0.08
IOPmmHg	0.346, -0.23	0.569, -0.15	0.844, 0.04	0.539, -0.16	0.710, -0.12	0.846, 0.04	0.710, -0.12	0.997, <0.01	0.727, 0.12
IRM [mm <sup>-1</sup> ]	<b>0.040, 0.40</b>	0.086, 0.34	0.322, 0.23	0.099, 0.33	<b>0.021, 0.43</b>	0.195, 0.28	0.793, 0.08	0.782, 0.08	0.835, -0.05
PachySlope [μm]	<b>&lt;0.001, 0.76</b>	<b>&lt;0.001, 0.74</b>	<b>0.016, 0.44</b>	0.435, 0.19	0.100, 0.32	0.746, -0.09	<b>&lt;0.001, 0.71</b>	<b>&lt;0.001, 0.64</b>	0.055, 0.39
HCRadius [mm]	0.822, -0.06	0.833, -0.06	0.337, -0.23	0.822, -0.06	0.844, -0.04	0.793, -0.07	0.822, 0.07	0.836, 0.05	0.746, -0.10

## B Probandeninformation



Den ganzen Tag lang scharf sehen - ohne Brille, Kontaktlinsen oder eine Laseroperation?

Orthokeratologie macht es möglich!

Testen Sie Orthokeratologie hier an der TH Lübeck im Rahmen der BICOO Studie:

« Biomechanik der Cornea unter Einfluss der Orthokeratologie »

### Entstehen Kosten?

Die Kontaktlinsen und die benötigte Pflege werden im Rahmen der Studie für ca. 1 Jahr gestellt.

### Interesse?

Einfach eine Mail an: [orthok.studie@gmail.com](mailto:orthok.studie@gmail.com) oder [sylvia.wulf@th-luebeck.de](mailto:sylvia.wulf@th-luebeck.de)



zentrumsehstärke  
Augenarztpraxis am IKF

### Kontakt

Durchführende Doktorandin  
Dipl.AO (FH) Sylvia Wulf M.Sc.  
Technische Hochschule Lübeck  
Mönkhofer Weg 239  
23562 Lübeck

E-Mail:  
[orthok.studie@gmail.com](mailto:orthok.studie@gmail.com) oder  
[sylvia.wulf@th-luebeck.de](mailto:sylvia.wulf@th-luebeck.de)

Wenn Sie in der Mail eine Telefonnummer angeben, rufen wir gern zurück.



### Die Fehlsichtigkeit im Schlaf korrigieren?

Orthokeratologie ist ein sicheres und seit über 15 Jahren bewährtes Verfahren zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten.

Die orthokeratologische Kontaktlinse, auch „Nachtlinsen“ genannt, verändert im Schlaf sanft die Form der Hornhaut und ermöglicht tagsüber ein spanntes und brillenfreies Sehen.

Die durch das Tragen der Ortho-K Linse erzeugte Formveränderung der Hornhaut, kann im Prinzip mit der Korrektur der Fehlsichtigkeit mittels refraktiver Chirurgie (z.B. LASIK) verglichen werden.

Anders als die refraktive Chirurgie, ist die Orthokeratologie jedoch reversibel. Im Falle eines Trageabbruchs kehrt die Hornhaut in kurzer Zeit in ihre ursprüngliche Form zurück.

Die Eingewöhnung ist leicht, da die formstabilen Kontaktlinsen nur über Nacht getragen werden.

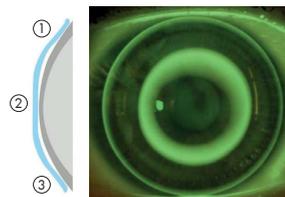


Abb. 1: Orthokeratologielinse schematisch und auf dem Auge

### Wie wirken die Nachtlinsen?

„Nachtlinsen“ werden während der Schlafphasen getragen. Die Rückfläche der Ortho-K Linse ist so gearbeitet, dass sowohl spezifische Auflageflächen (1, 2 und 3 in der Grafik) als auch „Hohlräume“ unter der Linse entstehen.

Der Raum zwischen Ortho-K Linse und Hornhaut wird durch den natürlichen Tränenfilm des Auges aufgefüllt. Kohäsions- und Adhäsionskräfte bewirken dann eine Verschiebung der oberen Epithelzellen der Hornhaut.

Dies ist die Basis zur Änderung der Krümmung der Hornhaut und damit der Fehlsichtigkeit. Wird die Hornhaut zentral abgeflacht, kann so eine Kurzsichtigkeit (Myopie) korrigiert werden. Wird die Hornhaut stattdessen zentral angehoben, kann eine Weitsichtigkeit (Hyperopie) ausgeglichen werden.

Bereits 3 bis 5 Nächte nach der Anpassung wird keine zusätzliche Korrektur (Brille oder Kontaktlinsen) mehr benötigt!



### Wer ist geeignet?

Geeignet an der Studie teilzunehmen, ist jeder der folgende Kriterien erfüllt:

- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- Myopie (Kurzsichtigkeit) bis max. -6,0 dpt
- Hornhautkrümmung bis max. 1,5 dpt
- Zeit und Motivation für Anpassetermine und regelmäßige Nachkontrollen (meist vormittags)

### Wer ist leider nicht geeignet?

Sollte einer oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen, sind Sie/bist Du leider nicht geeignet:

- akute oder chronische Erkrankung des Auges, insbesondere corneale Ekstasien (z.B. Keratokonus, Pellucide marginale Degeneration, Keratoglobus)
- ophthalmologische Voroperationen
- systemische Erkrankungen (z.B. Diabetes, MS)
- Schwangerschaft

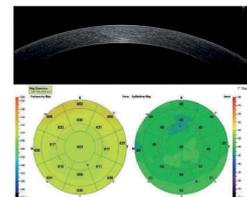


Abb. 2: OCT-Bild einer Hornhaut mit Darstellung der Hornhautdicke und Epitheldicke

### Die Studie

In einer gemeinsamen Studie des Forschungslabores für Medizinische Optik der Technischen Hochschule Lübeck, der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und des Zentrumsehstärke Hamburg, werden Veränderungen der messbaren mechanischen Eigenschaften der Hornhaut, mit modernster Technik untersucht.

### Was erwartet die Probanden?

- Bestimmung der Sehstärke
- Vermessung der Hornhautform
- Messung der Hornhautdicke und des Schwingungsverhaltens der Hornhaut
- Anpassung der Nachtlinsen
- Übung der Handhabung
- regelmäßige Nachkontrollen im ersten halben Jahr

## Probandeninformation

Zur Teilnahme und Verarbeitung gewonnener Daten im Rahmen der Studie

### « Auswirkungen der Orthokeratologie auf die Struktur und Morphologie der menschlichen Cornea und ihre biomechanischen Eigenschaften »

#### **Begriffserklärung:**

Orthokeratologie: Unter Orthokeratologie (Ortho-K) versteht man das gezielte Umformen der Hornhaut mit Hilfe spezieller hochgasdurchlässiger formstabiler Kontaktlinsen, mit dem Ziel einer Verringerung oder Korrektur einer Fehlsichtigkeit. Die Orthokeratologie ist nach Absetzen der Linsen vollständig reversibel.

Sehr geehrte Patient:In,

Das Ziel der Studie ist es, die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut im Verlauf der Orthokeratologie zu untersuchen. Diese Studie beinhaltet das Tragen spezieller formstabiler Kontaktlinsen (Orthokeratologielinsen) während der Schlafphase also über Nacht. Eine mögliche Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf die Betreuung durch die Doktorandin oder Studienärzte. Die Betreuung wird in jedem Fall nach bestem Wissen und Gewissen erfolgen und auch bei Abbruch fortgesetzt.

Sämtliche durchgeführten Untersuchungen und Verlaufskontroll-Termine entsprechen den Standards bei der Anpassung und Betreuung von Kontaktlinsenversorgungen. Die Voruntersuchungen beinhalten die Inspektion (genaue Betrachtung) Ihrer Augen, kontaktfreien Vermessung der Hornhaut sowie die Bestimmung Ihrer Sehfähigkeit mit und ohne Brille: Diese sind nicht durch eine Studienteilnahme beeinflusst.

Durch die Anpassung und das Tragen der Linsen sind keine schädlichen Effekte zu erwarten. Das Risiko entspricht dem Risiko des Tragens von formstabilen Kontaktlinsen. Im Rahmen der Studie ist mit einem zeitlichen Mehraufwand im Vergleich zur Anpassung der Kontaktlinsen in einem freien Anpassinstitut zu rechnen. Es werden zusätzliche Messungen mit kontaktfreien Diagnostikgeräten durchgeführt. Konfokale Mikroskopie erfolgt in Anwesenheit eines Ophthalmologen. Die sorgfältige Betreuung der Probanden wird unabhängig von der Dauer der Studienteilnahme oder einem evtl. Abbruch gewährleistet.

# C Einwilligungserklärung



Studienleiter: Prof. Dr. Martin Spitzer  
Durchführung: Dipl. AO Sylvia Wulf M.Sc.  
Tel: (0451) 451 300-5226  
Mobil: 0174 307 22 00  
Fax: (0451) 451 300-5211  
E-mail: sylvia.wulf@th-luebeck.de

## Einwilligungserklärung

zur Auswertung von Daten im Rahmen der Studie

### « Auswirkungen der Orthokeratologie auf die Struktur und Morphologie der menschlichen Cornea und ihre biomechanischen Eigenschaften »

Hiermit stimme ich der wissenschaftlichen Auswertung meiner Daten zu.

Name des Patienten (in Druckschrift):

\_\_\_\_\_

Geburtsdatum: TTT / MM / JJJ

**Ziel der Studie ist es, mittels einer prospektiven Untersuchung der cornealen biomechanischen Eigenschaften bei Orthokeratologie mögliche Veränderungen der cornealen Stabilität und deren Ursache zu untersuchen.**

Hiermit bestätige ich, dass ich ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Datenevaluation und über die damit verbundenen möglichen Risiken und Komplikationen aufgeklärt worden bin. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und die Einwilligungserklärung gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir von der Doktorandin verständlich und in ausreichendem Maße beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr, kann mich bei Bedarf jedoch jederzeit an die Studienleitung wenden um mögliche weitere Fragen zu klären.

Die Zustimmung zur Auswertung meiner Daten ist freiwillig. Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine Zustimmung jederzeit zurückzuziehen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Es ist mir bekannt, dass ich zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen das Recht auf Wiederruf der Teilnahme an der Studie habe und dass mir daraus keinerlei Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen der Studie erhobenen Daten zur wissenschaftlichen Evaluation (statistische Auswertung) genutzt werden dürfen.

# D Dokumentationsbögen



Orthokeratologie Studie  
Kundendaten / Anamnese



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Kundendaten:		Datum .....
Allgemeine Angaben		
Straße, Hausnummer: .....	Behandelnder Augenarzt .....	
PLZ, Ort: .....	.....	
Telefon privat: .....	.....	
Telefon geschäftlich: .....	letzter AA-Termin .....	
Mobil: .....	.....	

## Anamnese

### Augenanamnese objektiv

Erkrankungen  *nein*  *ja* Operationen  *nein*  *ja* Verletzungen  *nein*  *ja* Strabismus  *nein*  *ja* Farbsehstörung  *nein*  *ja*

### Allgemeiner Gesundheitszustand

Bluthochdruck  *nein*  *ja* Diabetes  *nein*  *ja* Schilddrüsenerkr.  *nein*  *ja* Hauterkrankungen.  *nein*  *ja*  
 Herz-/Kreislauf Erkr.   Allergien   Autoimmunerkr.   Neurologische Erkr.    
 Atemwegserkrankung   Raucher    
 Kopfschmerzen

### Beschwerden (Stärke, Dauer, assoziierte Symptome)

Mückensehen  *nein*  *ja* Lichtblitze  *nein*  *ja* Augenbrennen  *nein*  *ja* Doppelsehen  *nein*  *ja* Blendempfindlichkeit  *nein*  *ja*  
 Augenjucken   Trockenheit\*   Augentränen

Medikamente  *nein*  *ja*

Welche : ..... Seit wann: ..... Dosierung: .....

### Erkrankungen in der Familie

AMD  *nein*  *ja* Blindheit  *nein*  *ja* Glaukom  *nein*  *ja* Diabetes  *nein*  *ja* Herz-/Kreislauf  *nein*  *ja*

### Sehanforderung

Tätigkeiten : ..... Beleuchtung: ..... *nein* *ja*  
 PKW    
 LKW    
 Fahrrad

Proband: ..... Tag / Zeit .....  
 ID: ..... Anpasser: .....

Rechtes Auge

Linkes Auge

Linsentyp: .....  
 Kleber: .....

Linsentyp: .....  
 Kleber: .....

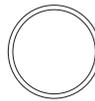
$r_0$	$r_1/r_2$	S'	Cyl	A	x-Wert	$\emptyset$
		/	/			

$r_0$	$r_1/r_2$	S'	Cyl	A	x-Wert	$\emptyset$
		/	/			

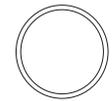
Bewegung .....  
 Zentrierung .....  
 Größe .....  
 Auflage T-Zone .....  
 R-Zone .....  
 Auflage A-Zone .....

Bewegung .....  
 Zentrierung .....  
 Größe .....  
 Auflage T-Zone .....  
 R-Zone .....  
 Auflage A-Zone .....

Inkl.: .....  
 VCL frei: .....  
 RR (BSG): Sph. .... HSA .....  
 RR: Sph. .... Cyl. .... A ..... ° Vcc: .....



Inkl.: .....  
 VCL frei: .....  
 RR (BSG): Sph. .... HSA .....  
 RR: Sph. .... Cyl. .... A ..... ° Vcc: .....



Tragekomfort: .....

Tragekomfort: .....

Beurteilung nach ..... Tragezeit: .....

Beurteilung nach ..... Tragezeit: .....

- Aufsetzen mit NaCl erläutert
- Kontrolle auf Luftblase mit LED erklärt
- Absetzen erläutert
- Sauger abgegeben
- Oberflächenreiniger / Peroxid abgegeben
- Nachbenetzung abgegeben
- Kontrolle vereinbart

Orthokeratologie Projekt

Verlaufskontrolle

Proband: ..... Tag / Zeit .....  
 ID: ..... Anpasser: .....

Tragezeit letzte Nacht in h: .....

Rechtes Auge

Linkes Auge

Autoref:

V COK:

Nein

Ja

V OK frei:

RR: .....

V cc

V COK:

Nein

Ja

V OK frei:

RR: .....

V cc

Festsitz beim Abnehmen?

V bin:

TF <input type="checkbox"/>	Pentacam / Corvis <input type="checkbox"/>
Redness bBH / LI <input type="checkbox"/>	OCT <input type="checkbox"/>
Topometrie K5 M <input type="checkbox"/>	RCM <input type="checkbox"/>

Linsensitz

Bewegung .....

Zentrierung .....

Größe .....

Auflage T-Zone .....

R-Zone .....

Auflage A-Zone .....

Linsensitz

Bewegung .....

Zentrierung .....

Größe .....

Auflage T-Zone .....

R-Zone .....

Auflage A-Zone .....

Inspektion vorderer Augenabschnitt

Konjunktiva bulbi:

Injektion Grading: Topo K5

Auffälligkeiten:

.....  
 .....

Limbale Injektion: Topo K5

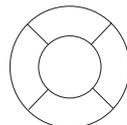
Cornea: .....

.....

.....

.....

Endothel: .....



Inspektion vorderer Augenabschnitt

Konjunktiva bulbi:

Injektion Grading: Topo K5

Auffälligkeiten:

.....  
 .....

Limbale Injektion: Topo K5

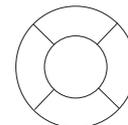
Cornea: .....

.....

.....

.....

Endothel: .....



# E Konformitätserklärung Dreamlens

	Declaration of Conformity	QF2372-01 v7
---	---------------------------	--------------

## DECLARATION OF CONFORMITY

<b><u>Manufacturer:</u></b>	Procornea Nederland B.V. Kollergang 9 6961 LZ Eerbeek Netherlands
<b><u>Product Group:</u></b>	Rigid Contact Lenses
<b><u>Products:</u></b>	RGP Corneal Contact Lenses Scleral Contact Lenses Orthokeratology Contact Lenses (referred to as Ortho-k) (refer to the Appendix for list of products)
<b><u>EMDN Code:</u></b>	Q021004 Contact Lenses

We, Procornea Nederland B.V., being the manufacturer of the products described above, declare that the products meet the applicable provisions of the Medical Device Directive 93/42/EEC, as last amended by 2007/47/EC.

The products have been subjected to the Conformity Procedure according to the Medical Device Directive 93/42/EEC, Annex II, as carried out by DEKRA Certification B.V., a Notified Body authorized to carry out such assessments and having the designation 0344.

### Additional information:

Product Classification:	Ila (MDD, Annex IX, Rule 5)
CE-Certificate No.:	2117204CE03
Notified Body Address:	DEKRA Certification B.V. Meander 1051 / P.O. Box 5185 6825 MJ ARNHEM / 6802 ED ARNHEM NETHERLANDS

On behalf of Procornea Nederland B.V.

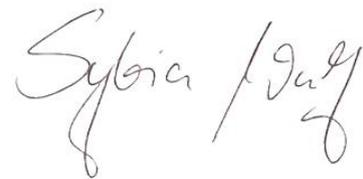
9 September 2024      Eerbeek  
Date                      Place



Colinda van den Broek  
PRRC

## Erklärung des Eigenanteils

Die vorliegende Arbeit wurde von mir selbstständig verfasst. Die Fragestellung und die Erstellung der Methodik basieren auf meiner Idee. Die Recherche des wissenschaftlichen Hintergrundes erfolgte auf der Basis von Literatursuchmaschinen wie <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://scholar.google.com/> und <https://www.citavi.com/de> und Fachbüchern. Die Messungen zur Datenerhebung wurden ausschließlich durch mich durchgeführt. KI gestützte Systeme auf der Basis von OpenAI wurden als Suchmaschine eingesetzt. Externe Unterstützung wurde im Rahmen des Exportes der Rohdaten durch die Firma bon Optic Vertriebsges.mbH und die Firma Oculus Optikgeräte GmbH geleistet. Die statistische Auswertung wurde eigenständig mit der Software SPSS vorbereitet. Das Datenmanagement in SPSS wurde durch Fabian Flaßkamp (IMBE) begleitet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software R mit Unterstützung durch Vasyl Druchkiv (UKE). Die Interpretation der Ergebnisse habe ich eigenständig durchgeführt.

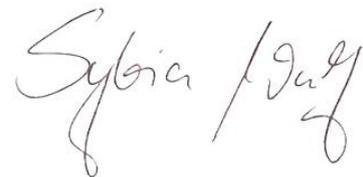


Lübeck, 17.11.2024

Unterschrift

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. 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 damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.



Lübeck, 17.11.2024

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all jene aussprechen, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Martin Spitzer, der mich mit seiner Expertise, seinen konstruktiven Ratschlägen und seinem Vertrauen durch dieses anspruchsvolle Projekt begleitet hat. Ebenso danke ich PD Dr. med. Toam Katz, der mir durch seine wertvollen Anregungen und sein kritisches Feedback eine zusätzliche Perspektive auf meine Arbeit ermöglicht hat.

Weiterhin habe ich wertvolle fachliche Unterstützung erfahren durch PD Dr. med. Johannes Steinberg, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Grein und Prof. Dr. med. Stephan Linke.

Ich danke Fabian Flaßkamp (Datenmanagement) und insbesondere Vasył Druchkiv (Statistische Verfahren) für die große Unterstützung bei der Auswertung und Analyse meines Datensatzes.

Mein besonderer Dank gilt der Firma bon Optic Vertriebsgesellschaft mbH, Lübeck und der Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar für den technischen Support. Ich danke der MPG&E Handel und Service GmbH, Bordesholm und der ALCON Deutschland GmbH, Freiburg für die Unterstützung bei der Beschaffung der Orthokeratologielinsen, der benötigten Pflegemittel und der Tageslinsen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt jedoch meiner Familie, insbesondere meinem Mann und meinen Kindern. Eure Geduld, eure Unterstützung und euer Verständnis waren für mich unverzichtbar. Ihr habt mir in schwierigen Zeiten Kraft gegeben und mich stets ermutigt, meinen Weg fortzusetzen. Ohne euch wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.