UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE

Direktor Prof. Dr. Martin Spitzer

Keratokonus-Screening mittels kontaktfreier biomechanischer in vivo Analyse

Dissertation

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

vorgelegt von:

Nazanin Eslami Amirabadi

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.02.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Stephan Linke

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Ulrich Schaudig

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S.5
1.1 Einführung und Ziel der Studie	S.5-6
1.2 Das Auge	S.7-8
1.3 Die Hornhaut	S.9
1.4 Die Histologie der Hornhaut	S.9-11
1.5 Der Keratokonus	S.12-16
1.6. Klassifikation des Keratokonus	S.17
1.6.1 Forme fruste Keratokonus	S.17
1.6.2 Keratokonus posticus	S.18
1.6.3 Klassifizierung nach Amsler-Krummeich	S.18-19
1.6.4 KISA-Klassifizierung	S.20
1.7 Behandlungsmöglichkeiten des Keratokonus	S.21-23
2. Material und Methoden	S.24
2.1 Patientenrekrutierung	S.24
2.2 Analysegeräte/- prinzipien	S.24
2.2.1 Pentacam	S.24-29
2.2.2 Corvis	S.30-36
2.3 Ablauf einer Messung (Pentacam/Corvis)	S.36
2.4 Ein-und Ausschlusskriterien	S.37-39
2.5 Statische Analysen	S.40
3. Ergebnisse	S.41-45
4. Diskussion	S.46-50
5.1 Zusammenfassung	S.51
5.2 Conclusion	S.52
6. Literaturverzeichnis	S.53-64
7. Abbildungsverzeichnis	S.65-67

8. Tabellenverzeichnis	S.68
9.Abkürzungsverzeichnis	S.69
10. Danksagung	S.70
11. Lebenslauf	S.71-72
12. Eidesstattliche Erklärung	S.73
13.Artikel im Journal of Refractive Surgery	S.74-75

1.1 Einführung und Ziel der Studie

Patienten mit ektatischen Prädispositionen, das heißt, mit Neigungen zur pathologischen Verformung der Hornhaut, zu identifizieren, ist entscheidend für die refraktive Chirurgie der Hornhaut (Chan C, Ang M, Saad A et al. 2015, Santhiago MR, Smadja D, Wilson SE, Krueger RR, Monteiro ML, Randleman JB 2015). Trotz deutlicher Verbesserungen in morphologischen (tomografischen und topografischen) Analysen, bleibt das Keratokonus-Screening eine Herausforderung (Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY, 2014, Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A et al 2015). Die "Corneal Visualization Scheimpflug Technology" (Corvis-ST® (CST), Oculus Wetzlar, Deutschland) ist ein neues Gerät, welche die Non-Kontakt, in vivo biomechanische Hornhaut Analyse ermöglicht. Theoretisch erlaubt das Gerät somit "submorphologische" Analysen der Hornhaut durchzuführen, welche eine große Hilfe darstellen könnte ektatische Pathologien zu diagnostizieren bevor klinische Veränderungen in Erscheinung treten (Pena-Garcia P, Peris-Martinez, Abbouda A, Ruiz-Moreno JM 2016). Bereits im Vorfeld wurde das CST im Rahmen einer Studie unserer Forschungsgruppe zur Unterscheidung zwischen Patienten mit normalen Augen und topografisch unauffälligen (zweit-)Augen von Patienten mit Keratokonus (subklinische Keratokonus-Augen) eingesetzt. Dabei konnte eine nur unzureichende Trennschärfe zwischen beiden Gruppen ermittelt werden (Steinberg J, Katz T, Lucke K, Frings A, Druchkiv V, Linke SJ 2016). Seit der Veröffentlichung unserer Ergebnisse wurden die Hard- und Software des CST weiter verbessert und u.a. neue CST-Indizes zur potentiell verbesserten Trennschärfe zwischen Norm- und Keratokonusaugen entwickelt. Neben der Herausforderung einer Verbesserung der CST-Indizes, ist es von äußerster Wichtigkeit diese Indizes so stabil wie möglich zu machen. Als besonders einflussreiche "Störfaktoren" haben sich in der Vergangenheit besonders der Augeninnendruck (IOD) und die Hornhautdicke (CCTzentrale Hornhautdicke) erwiesen (Ali NQ, Patel DV, McGhee CN 2014, Huseyenova T, Waring GOt Roberts C, Krueger RR, Tomita M 2014, Liu J, Roberts CJ 2005, Roberts CJ 2014). Unser Ansatz in dieser Studie war es Patienten mit manifesten Keratokonus Augen (KK) und Patienten mit gesunden Augen (NA, "Normalaugen") mit Hilfe des neuen Corvis Biomechanical Index (CBI) zu vergleichen. Um die potentiellen Störfaktoren IOD und CCT zu berücksichtigen, wurden die KK und NA paarweise so ausgewählt, dass Sie sowohl im IOD, als auch bzgl. der CCT sich nicht signifikant unterschieden. Dadurch konnten wir analysieren, ob das CST wirklich in

der Lage ist zwischen diesen beiden Gruppen einzig anhand der biomechanischen Eigenschaften zu unterscheiden, oder ob die abnehmende Hornhautdicke begleitet durch die (scheinbar) sinkenden Werte des Augeninnendrucks die Hauptfaktoren bei der Differenzierung zwischen Patienten mit gesunden Augen und Patienten mit Keratokonusaugen sind.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Analyse eines zur Zeit einzigartigen in-vivo non-Kontakt Analyseverfahrens der Biomechanik der Hornhaut mit dem Ziel, dessen Zuverlässigkeit hinsichtlich der Differenzierung zwischen regelrechten- und Keratokonus-Hornhäuten zu verifizieren.

Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist es, einen Grundstein dafür zu legen, die etablierte Topographie- und Tomographiebasierte Früherkennung des Keratokonus um die Analyse der Biomechanik der Hornhaut zu erweitern und somit zu verbessern.

1.2 Das Auge

Das Auge als sensorisches Organ dient als Eintrittsort und erste Wahrnehmungsstelle von visuellen Reizen in Form von Licht. Der Weg zur dreidimensionalen Darstellung der Umwelt ist die Umwandlung von Licht in elektrische Signale in der Netzhaut. Diese werden dann über die Sehbahn bis in den visuellen Cortex weitergeleitet. Letztlich kann der Mensch auf diese Weise seine Umwelt visuell wahrnehmen. Störungen in der Informationsverarbeitung des sensorischen Organs führen jedoch zu großen Einschränkungen im Leben und Qualität des Menschen (Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO(2004)) Anatomisch werden folgende Bereiche unterschieden:

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

Die Tunica vasculosa bulbi (mittlere Augenhaut/ Aderhaut) besteht aus der Choroidea (Gefäßhaut), den Ziliarkörper und das Irisstroma (Regenbogenhaut). Im Zentrum bildet die Iris die Pupille. Sie entspricht der Blende des dioptrischen Systems. Die letzte Schicht ist die Tunica interna Bulbi (innere Augenhaut) und wird von der Retina (Netzhaut) gebildet. Man kann diesen Teil als den sensorischen Abschnitt des Augapfels sehen. Hier liegen die Fotosensoren, die das Licht in ein elektrisches Signal umwandeln. Teil der Netzhaut ist die Fovea centralis. Diese Stelle entspricht dem Punkt des schärfsten Sehens. Der Nervus Opticus verlässt den Bulbus und die Orbitahöhle von medial. Die Nervenfasern ziehen von dieser Stelle als Nervus opticus zum Chiasma opticum und die nasalen Anteile kreuzen sich. Hinter dieser "Kreuzung" der Sehnerven ziehen die Fasern im Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale und im Anschluss als Sehstrahlung in den visuellen Cortex (Schmidt,Schaible (2006)).

Klinisch wird das Auge häufig wie folgt unterteilt:

 I) Der vordere Augenabschnitt bestehend aus der Lederhaut, Bindehaut, Hornhaut, Iris, Ziliarkörper und Linse.

II) Der hintere Augenabschnitt ist aufgebaut aus dem Glaskörper, der Choroidea und der Netzhaut mit der Sehnervenpapille.

Aus optischer Sicht ist das Auge ein dioptrischer Apparat, welcher einem aufgebauten Linsensystem entspricht. Bei diesem Linsensystem sind unterschiedlich brechende Medien hintereinandergeschaltet. Im Auge sind das die optischen Medien Luft, Tränenfilm, Hornhaut, Kammerwasser, die Linse und der Glaskörper, diese Abfolge kann man in Abbildung 1 entnehmen kann.



Abbildung 1: Übersichtsdarstellung des rechten Augenapfels (Augenheilkunde, Grehn, 30. Auflage)

Das normale, gesunde Auge leistet eine Gesamtbrechkraft von 58,8 Dioptrien (Schmidt, Schaible 2006). Die verschiedenen lichtbrechenden Medien tragen einen unterschiedlichen Beitrag zur Gesamtbrechkraft bei, da sie eine unterschiedliche Dichte und Brechungsindices haben. Im Medium Luft ist die Brechkraft einer Linse dem Kehrwert ihrer Brennweite: D= 1/f (f=Brennweite in Meter, D=Brechkraft in Dioptrien (Schmidt,Schaible (2006)).

An der Gesamtbrechkraft hat die Hornhaut mit 43 Dioptrien den größten Anteil, diese kommt durch den unterschiedlichen Brechungsindices zwischen Luft (1,0) und Hornhaut(1,33) sowie die Wölbung der Hornhaut zustande ((Grehn F(2012)).

1.3 Hornhaut

Man kann die Hornhaut als "das optische Fenster des Auges" betrachten, das den Menschen dazu befähigt zu Sehen (Gerhard K.Lang, Joachim Esser,Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner (2014)). Die Hornhaut ist ein leicht oval geformtes Gewebe von hoher Transparenz mit einer regelmäßigen Oberfläche. Genau diese zwei Aspekte, Transparenz und Oberfläche, sind für die scharfe Abbildung von Objekten und der Netzhaut sehr wichtig (Grehn F (2012)).

Die Dicke einer zu messenden Hornhaut hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der ethnischen Herkunft, der Grunderkrankung und der Messmethode. Nach Grehn F (2012) beträgt sie im Zentrum etwa 550 Mikrometer. Vom Zentrum ausgehend nimmt die Hornhautdicke in die Peripherie zu und ist etwa 785+/- 48 Mikrometer dick (Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. (2012)). Es gibt bestimmte Faktoren, die einen großen Einfluss auf die korneale Funktion haben. Dazu zählen insbesondere die Krümmung der Vorder- und Rückseite, die Hornhautdicke sowie Änderung der Brechungsindices an den Grenzflächen (Remington LA (2012)). Der Übergang Luft/Tränenfilm/Hornhaut trägt mit 43 Dioptrien den Großteil zur Gesamtbrechkraft des Auges bei.

1.4 Histologie der Hornhaut

In einem histologischen Präparat der Hornhaut kann man einen mehrschichtigen Aufbau erkennen. Histologisch zwar nicht der Hornhaut zuzuordnen, aber funktionell sehr wichtig für die Lichtbrechung ist der die Hornhaut bedeckende Tränenfilm, welcher von außen nach innen wie folgt aufgebaut ist: eine äußere Lipidschicht, eine mittlere wässrige Schicht und eine innere Muzinschicht.

Der Tränenfilm hat eine wichtige Funktion, denn es wirkt antibakteriell und schützt das Auge vor dem Austrocknen. Sie hat auch eine Ernährungsfunktion und führt zu einer Verbesserung der optischen Qualität durch die Bildung einer gleichmäßigen Schicht (Chen HB, Yamabayashi S, Ou B, Tanaka Y, Ohno S, Tsukahara S. (1997)). Unter dem dreischichtig aufgebauten Tränenfilm befindet sich das Epithelium anterius. Nach Schmoll et all (2012) ist diese Schicht 55 Mikrometer dick und besteht aus einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel, welches regenerationsfähig ist und am Limbus in das Epithel der Konjunktiva übergeht. Um die Muzinschicht des Tränenfilms optimal aufzunehmen, ist die externe Epithelschicht mit einem Mikrovilisaum und Microplicae ausgestattet. Die obersten Zellen werden mit der Zeit in den Tränenfilm "abgeschilfert". Die Zellerneuerung findet von unten (basal) nach oben (apikal) statt. Es gibt eine schnelle Heilung bei kleinen Verletzungen oder Epithelabschürfungen, zusätzlich fehlen immunkompetente Zellen und Blutgefäße (Zuberbuhler B, Tuft S, Gartry D, Spokes D (2013)). Unter der Epithelium anterius liegt die Bowman Membran, die aus ungeordneten Kollagenfibrillen besteht. Dort liegen vor allem Kollagentypen I, III und V vor. Die Kollagenfibrillen hier sind kleiner als die des Stromas, etwas um ein Drittel. Diese Schicht besitzt keine Regenerationsfähigkeit, deswegen heilen die Wunden nur unter Narbenbildung und subepthelialer Fibrosierung aus. Laut Schmoll T et all (2012) und Wilson SE et all (2000) hat sie eine Dicke von 18 Mikrometern.

Als nächste Schicht folgt die Substantia propria (Hornhautstroma). Sie ist 500 Mikrometer dick und macht 90 Prozent der gesamten Dicke der Hornhaut aus. Diese besteht aus Typ I und III Kollagenfasern, extrazelluläre Matrix und Keratozyten. Die Kollagenfibrillen haben eine regelmäßige Anordnung, sie sind parallel zueinander und bilden Hornhautlamellen. Diese Lamellen liegen wiederum parallel zur Hornhautoberfläche, und ermöglichen so die Transparenz der Hornhaut. Bei den Keratozyten handelt es sich um kornealen Fibroblasten. Zellen, die Kollagen und Extrazellulärmatrix synthetisieren und in den Interzellularraum sezernieren. Das Hornhautstroma besitzt keine Blutgefäße, was neben der Sicherstellung der Transparenz des Gewebes auch große Vorteile bzgl. möglicher

Hornhauttransplantationen bietet (Grehn F (2012)).

Die unter dem Hornhautstroma liegende Descement Membran entspricht einer speziellen Basalmembran. Sie ist eine widerstandsfähige und aus elastische Faser aufgebaute Schicht vorwiegend aus Typ VIII Kollagen.

Die innerste Schicht der Hornhaut wird durch ein einschichtiges Endothel gebildet. Sie hat eine Dicke von 5 Mikrometer und gewährleistet die Regulation des kornealen Wasserhaushaltes indem sie mittels energieintensiver Pump-Kanäle Wasser aus dem Stroma in die vordere Augenkammer leitet. Die gesunde Hornhaut besitzt ca. ein Dichte von 2500- 3000 Endothelzellen pro mm² (Grehn F (2012), Basak SK (2004)). Wie bereits erwähnt, enthält die gesunde Hornhaut keine Blutgefäße. Sie wird durch den Tränenfilm und dem Sauerstoff der Luft, sowie dem Kammerwasser und dem Randschlingennetz der Bindegefäßhaut ernährt (Grehn F (2012), Remington LA (2012)). Einen Überblick über den histologischen Aufbau der Hornhaut ist in Abbildung 2 zu entnehmen.



Abbildung 2: Histologischer Aufbau der gesunden Hornhaut (Lehrbuch und Atlas Kanski)

1.5 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine nichtentzündliche, degenerative Erkrankung der Hornhaut ((Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI (2006)). Diese verliert zunehmend ihre Stabilität. Durch die fortschreitende Hornhautschwäche kommt es zu einer kegelförmigen Vorwölbung mit zunehmender Ausdünnung des Gewebes wie in Abbildung 3 zu sehen ist. Dadurch entsteht ein irregulärer Hornhautastigmatismus und eine hohe Myopie (Kurzsichtigkeit) ((Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI (2006)). Diese Fehlsichtigkeiten haben einen progredienten Charakter, die das Sehen immer weiter verschlechtern. Meist sind beide Augen betroffen, aber in einer ungleichmäßigen Verteilung der Ausprägung an den Augen (Zadnik K, Barr JT, Erdington TB et al (1998)).



Abbildung 3: Darstellung einer kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut (Fachzeitschrift Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)

Gordon-Shaag et al konnten in ihrer Arbeit aufzeigen, dass der Keratokonus überwiegend im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert wird, da 70 % der Patienten sich in einem Alter zwischen 21 und 40 Jahren befindet und nur 10% älter als 50 Jahre waren (Gordon-Shaag A,Millodot M, Shneor E (2012)). Groß angelegte Studien zur Lebensqualität bei Keratokonus konnten zeigen, dass die Erkrankung einen sehr negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die Zukunftsplanung der Patienten hat (Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO (2004)). Die Angaben über die Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus schwanken sehr stark, aufgrund von ethnischen und regionalen Faktoren. Die Häufigkeit des Keratokonus wird im Mittel mit 50 bis 600:100 000 innerhalb der Normalbevölkerung angegeben (Buhren J, Bischoff G, Kohnen T (2011), Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA (1986)). Pro Einwohner liegt die Inzidenzrate des Keratokonus bei 1-2:100 000 Einwohner (Kenney RH et al (1986)). Für Deutschland sind mit ca. 1000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen.

Wie schon erwähnt gibt es deutliche regionale und ethnische Unterschiede. Laut der epidemiologischen Studie in Großbritannien von Georgiou et al 2004 zeigt sich z.B. das Asiaten (25 pro 100 000) häufiger erkranken als Kaukasier (3,3 pro 100 000). Es zeigt sich auch zusätzlich eine familiäre Häufigkeit in 6 bis 10% mit meist dominantem Erbgang (Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, Alitalo T (2002), Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G (2005)). In der Molekulargenetik konnte bisher kein spezifisches Gen gefunden werden welches für die Entstehung eines Keratokonus verantwortlich ist, trotzdem geht man davon aus, dass genetische Ursachen eine Rolle spielen. Man kann den Keratokonus als multifaktorielle Genese betrachten, in die genetische Prädisposition, das Augenreiben als äußerer Faktor wie auch Verbindungen mit anderen Krankheiten, vor allem die mit genetischen Veränderungen (Neurodermitis oder Trisomie 21) mit einspielen können (Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E (2012), Goebels S, Seitz B, Langenbucher A (2013), Alió JI, Shabayek MH. (2006)). Zusätzlich können Verbindungen zu anderen Krankheiten und Syndromen gefunden werden. Beispiele finden sich im atopischen Formenkreis oder syndromalen Erkrankungen wie der Trisomie 21, Turner oder Marfan Syndrom, bei denen der Keratokonus häufiger auftritt. Zudem wird das Augenreiben als potentieller exogener Einflussfaktor mehrfach erwähnt ((McMonnies CW. (2009)), Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. (2008)).

In der Hornhaut von Patienten mit Keratokonus konnte gezeigt werden, dass sich die Kollagenfibrillen, die im Stroma liegen, vermindert und ungeordneter ausgerichtet sind, sowie teilweise den Kontakt zur Bowman Membran verloren haben (Hayes S, Khan S, Boote C et al (2012)). Zusätzlich kommt es zu einer Störung der kornealen Homöostase durch das Ungleichgewicht zwischen proteolytischen und Iysosomalen Enzymen zu Proteaseinhibitoren (Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. (2011), Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. (2005)). Durch die fortschreitende Verdünnung der Hornhaut verliert sie an Stabilität was konsekutiv zu Veränderungen der Form führt. Sie verformt sich zum vorgewölbten, typischen Konus (Levin,Albert (2010)).

Durch diese oben genannten Veränderungen kommt es zu einem progredienten Astigmatismus und einer Kurzsichtigkeit, die das scharfe Sehen einschränkt. Zusätzlich wird durch den irregulären Astigmatismus eine Korrektur mit Brillengläsern erschwert oder unmöglich.

Ein fortgeschrittener Keratokonus weist in der Regel typische Spaltlampenzeichen auf. Dazu zählen der Fleischer Ring, der dadurch entsteht, dass unterhalb des Konus Eisenablagerungen in der Hornhaut auftreten wie man in Abbildung 4 sehen kann.



Abbildung 4: Charakteristisches klinische Zeichen bei Keratokonus, Fleischer Ring (Pfeil)(Fachzeitschrift Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)

Ebenso sind häufig Vogt-Linien zu sehen: im Konusbereich lassen sich feine senkrechte, parallele Linien identifizieren, die als Stressveränderungen der Descement-Membran bei zunehmender Verformung der Hornhaut anzusehen sind, siehe Abbildung 5 c.



Abbildung 5: b.Parazentrale Verdünnung der Hornhaut (Pfeil), c. Vogt-Linien (Fachzeitschrift, Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)



Abbildung 5 d: Munson-Zeichen: Der Keratokonus kann bei Blick nach unten das Unterlied verformen (Atlas der Augenkrankheiten, Thieme)

Ein weiteres Zeichen eines fortgeschrittenen Befundes ist die Narbenbildung und das Munson-Zeichen, eine kegelförmige Erhebung des Unterlids durch die vorgewölbte Hornhaut wie man in Abbildung 5d entnehmen kann. In extremen Stadien kann es zu Rissen in der Descement Membran kommen. Der darauffolgende stromale Hydrops führt zu einem plötzlichen und starkem Hornhautödem, welcher potentiell zum Visusverlust führt (Vega-Estrada A, Alio JL, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. (2013)). Eine weitere mögliche klinische Untersuchungsmethode zur Diagnose des Keratokonus ist die Strichskiaskopie. Dabei handelt es sich um eine Untersuchung mittels eines über die Hornhaut wandernden Lichtreflexes. Beim Keratokonus zeigt sich innerhalb der Pupille im Bereich des Konus ein weiterer Reflex ähnlich der Form eines Öltropfens. Die Untersuchung erfordert viel Erfahrung und die Erkennung von subklinischen Formen des Keratokonus scheint nicht zuverlässig möglich (J.Bühren,G.Bischoff, T.Kohnen 2011).

Als Goldstandard zur Diagnose des Keratokonus hat sich die korneale Topographie in Verbindung mit der Tomographie durchgesetzt (Goebels S, Seitz B, Langenbucher A (2013)): So ist die Diagnosestellung bei einem klinisch manifesten Keratokonus heutzutage mit den zur Verfügung stehenden Diagnostikgeräten zuverlässig möglich. Die typischen Kennzeichen dieser ektatischen Hornhautveränderung sind z.B. das Vorhandensein eines irregulären Astigmatismus sowie die lokalisierte Hornhautverdünnung (J. Bühren et al 2011).

Das Erkennen von frühen und vor allem sogenannten subklinischen Formen des Keratokonus stellt jedoch nach wie vor eine große Herausforderung dar. Die Diagnose des subklinischen Keratokonus ist deshalb so schwierig, weil hierbei laut Definition noch keine das Sehen beeinträchtigenden Veränderungen der Hornhautoberfläche (Topographie/ Visus) auftreten. Lediglich in der Tiefe der Struktur sind in einigen, jedoch nicht in allen Fällen, Abweichungen von der Norm zu erkennen (tomographische Analysen). Eine auf breiter Basis akzeptierte, einheitliche Definition einer suspekten Hornhaut wie beim subklinischen Keratokonus und eine präzise und zuverlässige Methode, Frühformen einer ektatisch veränderten Hornhaut von einer gesunden Hornhaut zu unterscheiden, sind bis dato nur ansatzweise vorhanden ((Schlegel Z, Hoang Xuan T, Gatinel D (2008), Steinberg AOS 2015 und Steinberg/Linke Cornea 2015)). Für die Beurteilung vor refraktiv- chirurgischen Eingriffen ist es jedoch essentiell zu erkennen, ob eine subklinischer Keratokonus vorliegt. Der Keratokonus ist eine klare Kontraindikation für einen refraktivchirurgischen Eingriff da andernfalls eine verstärkte Progression der Grunderkrankung ((Binder PS (2007), Binder PS (2003)) möglich ist. Die vorliegende Dissertation befasst sich daher mit der Analyse eines zur Zeit einzigartigen in-vivo non-Kontakt Analyseverfahrens zur Ermittlung der Biomechanik der Hornhaut. Sollte eine präzise, zuverlässige Erfassung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut möglich sein, wäre eine Diagnose des Keratokonus noch vor Veränderungen der die Sehschärfe beeinflussenden Morphologie denkbar (à Diagnose des Keratokonus auf einer subklinischen und "submorphologischen" Ebene).

1.6 Klassifizierung des Keratokonus

1.6.1 Forme fruste Keratokonus

Bei Patienten mit Keratokonus kann die Ausprägung sowohl in beiden Augen als auch zwischen verschiedenen Patienten stark variieren. In der Regel ist der Keratokonus bei Patienten mit klinisch fortgeschrittenem Fällen mittels Hornhauttopographien und der Untersuchung an der Spaltlampe diagnostizierbar. Die Krankheit beginnt aber schon deutlich früher. Der Begriff "forme fruste Keratokonus" wurde von Amsler eingeführt (Amsler M 1961). Mit dem Begriff forme fruste Keratokonus oder auch subklinischer Keratokonus wird ein Partnerauge eines klinisch auffälligen unilateralen Keratokonus bezeichnet, welcher aber noch keine klinischen Veränderungen aufweist (Saad A, Gatinel D 2010). Die korneale Topographie kann eventuell schon in Form einer lokalisierten Versteilung der Kornea verändert sein (Klyce SD 2009). Im Lexikon wird der Begriff forme fruste: als eine "unvollständige oder ungewöhnliche Form eines Syndroms oder einer Krankheit" definiert (Klyce SD 2009, Saad A, Gatinel D 2010).

Im Gegensatz dazu wird bei Patienten, die eine abnorme Hornhauttopographie haben, aber ohne klinischen Keratokonus von einem Verdacht auf Keratokonus gesprochen (Klyce SD 2009).

1.6.2 Keratokonus posticus

Der Keratokonus posticus beschreibt eine weitere Form des Keratokonus, der sich durch eine vermehrte Krümmung der kornealen Rückfläche darstellt. In der Regel zeigt die Hornhautvorderfläche keine pathologischen Veränderungen auf (Bowman KJ,Carney LG,Collin HB 1979). Dieser Keratokonus posticus ist in zwei Formen unterteilbar. Bei der generalisierten Form des Keratokonus posticus totalis bwz. generalis stellt sich eine komplette posteriore Stromaverdünnung mit konusartiger Vorwölbung dar. Die lokale Form des Keratokonus posticus circumstrictus wird eine umschriebene Versteilung und Ausdünnung der Hornhautrückfläche mit Konusbildung beschrieben (Bowman et al 1979).

Es wird diskutiert, ob der Keratokonus an der Hornhautrückfläche beginnt. Bei der forme fruste Keratokonus wurden als erste Anzeichen Höhenveränderungen der kornealen Rückfläche beobachtet (Belin MW, Khachikian SS 2007,Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ 2002, Schlegel Z ,Hoang-Xuan T, Gatinel D 2008).

1.6.3 Klassifizierung nach Amsler und Krumeich

Zur Klassifizierung des Keratokonus wurden früher die Amsler- und die Krumeich-Klassifizierung zur Hilfe genommen. Diese wurden als klinisches Klassifikationssystem des Keratokonus angewendet. In Tabelle 1 ist die Klassifikation nach Amsler und in Tabelle 2 die Klassifikation nach Krumeich dargestellt.

Grad	Amslerwink el	zentrale Radien	Visus mit Brille	Visus mit Kontaktlins en	Transparen z	Hornhautdic ke	Exzentrizit ät
1	0° - 3°	> 7,5 mm	1,0 - 0,8	> 1	normal	0,5 mm	< 0,8
2	4° - 9°	7,5 - 6,5 mm	0,8 - 0,2	1,0 - 0,8	normal	0,5 mm	0,8 - 1,2
3	> 9°	6,5 - 5,8 mm	0,2 - 0,1	0,8 - 0,4	leicht trüb	0,25 mm	1,2 - 1,5
4	nicht messbar	< 5,8 mm	< 0,1	0,4 - 0,2	stark trüb	< 0,2 mm	> 1,5

Tabelle 1: Klassifikationsschema nach Amsler

Die Klassifikation des Keratokonus nach Amsler wird in vier Stadien eingeteilt (Stoiber J 2008) und wurde von Muckenhirn um die Hornhautexzentrizität erweitert. Mit Hilfe des Ophthalmometer wird der Amslerwinkel gemessen. Die zentralen Hornhautradien vermindern sich zunehmend aufgrund der Konusbildung des Keratokonus. Charakteristisch beim Keratokonus ist eine Visusminderung. Es kommt zu einer fortschreitenden Abnahme der Hornhautdicke durch die Ausdünnung des Hornhautstromas mit kegelförmiger Vorwölbung der Kornea. Mithilfe der Exzentrizität wird die periphere Abflachung der kegelförmigen kornealen Vorderseite beschrieben. Eine gesunde Hornhaut weist eine Exzentrizität zwischen 0,4 und 0,7 auf. Im Gegensatz dazu nimmt die periphere Abflachung durch die Verstärkte Konusbildung beim Keratokonus zu (Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI 2006).

Stadium	klinische Kriterien
Stadium 1	exzentrische Hornhautversteilung
	induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von ≤ 5 D
	Hornhautradien ≤ 48 D
	VogtD utr Linien, keine Narben
Stadium 2	induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 5 D bis ≤ 8 D
	Hornhautradien ≤ 53 D
	keine zentralen Hornhautnarben
	Hornhautdicke ≥ 400 µm
Stadium 3	induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 8 D bis ≤ 10 D
	Hornhautradien > 53 D
	keine zentralen Hornhautnarben Hornhautdicke
	200 - 400 μm
Stadium 4	Refraktion nicht messbar
	Hornhautradien > 55 D
	zentrale Hornhautnarben
	Hornhautdicke ≤ 200 μm

Tabelle 2: Klassifikationsschema nach Krumeich

In Tabelle 2 ist die Keratokonusklassifikation nach Krumeich in 4 Stadien unterteilt (Krumeich JH, Daniel J 1997). Diese Klassifizierung beinhaltet die Refraktion, die Hornhautradien, die Hornhautdicke und auch klinische Keratokonuszeichen, wie die Vogt`schen Linien und die narbigen Veränderungen der Hornhaut.

1.6.4 KISA-Klassifizierung

Der KISA- Index ist ein topografisch-basierender Index, um die Asymmetrie der Hornhautoberfläche bestimmen zu können, mit Hilfe von universellen und einfach zu kalkulierenden topografischen Parametern (Rabinowitz,Rasheed 1999). Es wird abgeleitet von vier Indizes, dem K- Wert, welche die Versteilung der zentralen Hornhaut wiedergibt. Der I-S-Wert stellt die untere und obere Hemisphäre der dioptrischen Asymmetrie dar. Der AST-Wert beschreibt den Grad des regulären Hornhautastigmatismus und dem letzten Index, dem SRAX, der den irregulären Astigmatismus bei Keratokonus widerspiegelt (Rabinowitz 1995). Der Index wird wie folgt berechnet:

KISA%= (K x I-S x AST x SRAX x 100) / 300

Seit der Einführung des KISA- Indexes von Rabinowitz und Rasheed von 1999 haben sich viele diagnostische Techniken für die Hornhautanalysen entwickelt, wie die Tomografie der Hornhaut oder den biomechanischen Analysen, mit deren Hilfe der Keratokonus früher diagnostiziert werden kann (Pinero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A 2012, Ali NQ et al 2014, Buhren J, Schaffler T, Kohnen T 2014). Mit diesen Entwicklungen kann der Keratokonus auf ein subklinisches Niveau identifiziert werden, bevor topografische Veränderungen auftreten. Angesichts der aktuellen diagnostischen Entwicklungen, wurde von Steinberg et al 2015 ein erweiterter KISA-Index eingeführt, der sich aus vier Gruppen zusammensetzt. Dieser Index ist erweitert, da sie die Gruppe des subklinischen Keratokonus zusätzlich definiert.

Die erste Gruppe sind die Patienten mit normalem Auge, für beide Augen gilt ein KISA-Index (%)< 60. Gruppe 2 ist die Gruppe des subklinischen Keratokonus. Auf dem topografisch unauffälligen Auge besteht ein KISA-Index von < 60%, das zweite Auge des Patienten mit Keratokonus hat ein KISA-Index von > 100 %.

Gruppe 3 ist die Gruppe mit dem Verdacht auf Keratokonus und einem KISA-Index von 60-100%. Die vierte Gruppe ist der klinisch manifeste Keratokonus, der einen KISA-Index von > 100 % hat.

1.7 Behandlungsmöglichkeiten des Keratokonus

Ein erster Therapieversuch ist die Anpassung einer Brille. Da die meisten Patienten bei der Diagnosestellung jedoch eine unregelmäßige Hornhautverkrümmung aufweisen, kann der Astigmatismus oftmals nicht ausreichend mit einer Brille korrigiert werden. In diesem Fall helfen bei der Korrektur des Keratokonus formstabile Kontaktlinsen.

Ein anderes Mittel zur Korrektur der irregulär geformten Hornhaut besteht durch die Implantation von intrakornealen Ringsegmenten. Diese Ringsegmente werden auch Intacs (Intacs Addition Technology,Lombard,USA) genannt und bestehen aus Polymethyacrylat (PMMA). Bei dem Verfahren wird mit einer mechanischen Klinge oder einem Lasersystem ein Tunnel in das Stroma eingearbeitet und darüber das Ringsegment eingebracht wie in Abbildung 6 zu sehen ist. Durch diese(s) Ringsegment(e) kommt es zur Abflachung und somit Restruktuktion der Hornhaut, was letztendlich zu einer Verbesserung des Visus führt ((Pinero DP, Alio JL (2010)), Vazirani J, Basu S (2013)).



Abbildung 6: Spaltlampenmikroskopische Aufnahme eines implantierten Intacs (Intrakorneale Ringsegment, Fachzeitschrift der Ophthalmologe, Band 110 Heft 9, Sep.2013, S.824)

Im Gegensatz zu den zuvor aufgeführten Maßnahmen ist die Kollagenquervernetzung (Riboflavin-UVA-Crosslinking,CXL) potentiell in der Lage, den Krankheitsverlauf zu stoppen ((Wollensak G (2006)). Bei der Kollagenquervernetzung soll mit Hilfe des Riboflavin-UVA-Crosslinking die Kollagenfasern in der Hornhaut stabilisiert werden. Das Hornhautstroma wird mit einer Riboflavinlösung behandelt. Danach wird das Auge mit UVA-Licht bestrahlt.



Abbildung 7: a. Präoperativ nach photodynamischer Therapie (Riboflavin UVA-A-Crosslinking), b. Reizfreier Befund 6 Wochen postoperativ (Fachzeitschrift, Der Ophthalmologe, Band 110, Heft 7, Juli 2013, S. 610)

Es entstehen freie Sauerstoffradikale, die zu einer kovalenten Verbindung der Kollagenfibrillen führen. Das Ergebnis ist eine Stabilisierung der Hornhaut (Maier P, Reinhard T (2013)). Wichtige Voraussetzung für diese Methode ist eine minimale Hornhautdicke von mindestens 400 Mikrometern, um das Hornhautendothel keiner zu hohen UV-Strahlen- und Radikal-Dosis auszusetzen (Hafezi F et al (2009)). Ein neuartiger, vielversprechender therapeutischer Ansatz mit dem Ziel der Stabilisierung und darüber hinaus auch Sehverbesserung bei Keratokonus stellen die Myo-Ringe dar. Hierbei handelt es sich um vollständige Ringstrukturen, die in die Hornhaut eingebracht werden. In Abbildung 8 ist ein Myo-Ring zu sehen, der in die Hornhaut implantiert wurde.



Abbildung 8: Darstellung eines Myo-Rings, die in die Hornhaut eingebracht wurde (Praxis Zentrumsehstärke)

Diese Struktur soll neben der Umverteilung der intrakornealen Kräfte (Stabilisierung der Hornhaut) auch zu einer Regularisierung der Hornhautoberfläche und somit Sehschärfe führen (Albert Daxer, Armin Ettle, Robert Hörantner Januar 2016). Sollten alle zuvor genannten Therapieoptionen nicht möglich sein bzw. keine ausreichende Sehverbesserung mehr ermöglichen, besteht die Option der Hornhauttransplantation. Diese wird in der Regel bei einer zentralen Vernarbung der Hornhaut und einem entsprechendem Visusabfall umgesetzt (Buzard KA, Fundigsand BR (1997)). Hierbei gibt es zwei Methoden: die perforierende, also vollständige Keratoplastik und die tiefe lamelläre Keratoplastik (DALK: Deep anterior lamellar keratoplasty). Bei der DALK wird die Descement- Membran und das darunterliegende Endothel des Empfängers belassen. Ein Vorteil der DALK ist die fehlende endotheliale Immunreaktion, da die des Empfängers belassen wird. Zusätzlich ist diese Methode vorteilhaft, weil das Auge in der Operation nicht eröffnet werden muss (Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufmann SC, Shtein RM (2011)).

Wie bereits zuvor erwähnt, befasst sich die vorliegende Dissertation mit der Diagnostik des Keratokonus mittels neuartiger, biomechanischer in vivo Diagnoseverfahren. Übergeordnetes Ziel hierbei ist es, die Erkrankung möglichst sicher und frühzeitig zu erkennen um entsprechende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Die Studie ist als Kooperationsarbeit zwischen der Augenpraxis Zentrumsehstärke, CareVision und der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt worden. Zwischen 2013 und 2016 sind Keratokonus-Patienten (UKE-Augenklinik) und Menschen ohne korneale Pathologien mit Wunsch nach refraktiver Korrektur (CareVision/Augenpraxis Zentrumsehstärke ab 2016) systematisch u.a. mittels des Corvis-ST® sowie der Pentacam ® (beide Firma Oculus, Wetzlar, Deutschland) analysiert worden.

Die Daten wurden in der "Hamburger-Keratokonus"-Datenbank systematisch erfasst und kontinuierlich ergänzt.

2.2 Die Analysegeräte /-prinzipien:

2.2.1 Pentacam

Die Pentacam® (Oculus) nutzt das Prinzip einer um sich rotierende Scheimpflugkamera, die dabei den vorderen Augenabschnitt vermisst. Theodor Scheimpflug (1865-1911) entwickelte das Scheimpflugprinzip, welches sehr wichtig in der Optik und Fotographie wurde. Mithilfe des Scheimpflugprinzips war es möglich in der Ophthalmologie den gesamten vorderen Augenabschnitt tiefenscharf abzubilden:

Bei geneigten Objekten, wie man es in der Fotographie sieht, wird nur der Teil des Bildes scharf abgebildet, der in der Fokusebene liegt. Der Rest sieht verzerrt und unscharf aus. Wenn man aber die Darstellungsebene gegenüber der Bildebene kippt, wie es bei den Scheimpflugaufnahmen der Fall ist, entsteht ein gemeinsamer Schnittpunkt für Bild,- Abbildungs,- und Gegenstandsebene (Auffarth GU, Borkenstein AFM, Ehmer, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP (2008)), in der man die Abbildung nun tiefenscharf und unverzerrt sieht.

Die Ophthalmologie hat sich das Scheimpflugprinzips zunutze gemacht und der vordere Augenabschnitt konnte tiefenscharf abgebildet werden. Seit 1972 wurde diese Technologie in der Ophthalmologie in der Kataraktdiagnostik und Hornhautforschung eingesetzt, zusätzlich auch in der Diagnostik der Kataraktentstehung bei der Messung der Linsentrübung (Densitometrie). Die Pentacam beruht auf dem Prinzip des Scheimpflugsystems und lässt eine kontaktfreie Messung des vorderen Augenabschnitts in kurzer Zeit möglich werden, in Abbildung 9 kann man die Frontalansicht der Pentacam sehen. Es werden optische Schnittbilder des vorderen Augenabschnittes erstellt. Spaltbeleuchtung und Scheimpflugkamera bewegen sich dabei 360 Grad um die optische Achse des zu untersuchenden Auges. Es wird eine Reihe von Schnittbildern der Hornhaut und des vorderen Augenabschnitts erstellt, die dann digital zusammengeführt werden (Lackerbauer C, Kampik A (2006) (siehe Bild 10).

Aus der Kombination der sagittalen Schichtaufnahme und der Rotationsfähigkeit der Kamera ist es möglich den zentralen Bereich der Hornhaut genau zu vermessen. Innerhalb von 2 Sekunden wird das vordere Augensegment vermessen und 50 Einzelaufnahmen aufgenommen. In der Messung konzentrieren sich die Patienten auf eine Fixationsleuchte. Mit einer zweiten Kamera werden die Augenbewegungen erkannt und korrigiert. Nach der Messung wird ein dreidimensionales Modell des vorderen Augensegments erstellt und aus bis zu 25.000 echten Messwerten berechnet (Oculus, Pentacam).

Mithilfe der Pentacam wird die Topographie und Tomographie von Limbus zu Limbus berechnet und dargestellt. Zusätzlich schließt sie auch eine Analyse des Kammerwinkels, des Kammervolumens und der Kammertiefe mit ein, wie auch eine Berechnung der Iris sowie die Vorder- und Rückseite der Linse wie man in Bild 11-12 sehen kann. Des Weiteren kann man manuelle Messungen an beliebigen Positionen machen (Oculus,Pentacam).

Die in der Untersuchung aufgenommenen Scheimpflugbilder mitsamt den Topographie- und Tomographiedaten werden digitalisiert und auf den PC übertragen. Am Ende der Untersuchung erhält man ein Informationen über die Vorderkammerstrukturen, grafisch wie auch farblich kodierte Karten und ein dreidimensionales Modell des vorderen Augensegments (Oculus,Pentacam), wie in Abbildung 10-12 zu entnehmen ist. Abbildung 9: Bild von Pentacam (Frontaldarstellung)





Abbildung 10: Übersichtsdarstellung nach durchgeführter Vermessung

Abbildung 11: Vier-Felder Darstellung einer Pentacam-Analyse eines Patienten mit Verdacht auf Keratokonus (Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus). Anordnung der Analysen: Höhendaten der Vorderfläche (oben links), Höhendaten der Rückfläche (oben rechts), Krümmungskarte der Vorderfläche (unten links) und Dickendarstellung (unten rechts).



Abbildung 12: Vier-Felder Darstellung einer Pentacam-Analyse eines Patienten mit klinisch manifestem Keratokonus (Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus) Anordnung der Analysen: Höhendaten der Vorderfläche (oben links), Höhendaten der Rückfläche (oben rechts), Krümmungskarte der Vorderfläche (unten links) und Dickendarstellung (unten rechts).



Um die Diagnostik des Keratokonus zu optimieren und die Sicherheit eines refraktivchirurgischen Eingriffs an der Hornhaut zu erhöhen, finden seit wenigen Jahren Versuche statt, das biomechanische Verhalten der individuellen Hornhaut eines Patienten in vivo zu analysieren. Studien belegen, dass die Hornhaut eines Keratokonus-Patienten als Reaktion auf einen definierten Luftimpuls eine geringere Festigkeit und verminderte Dämpfung aufweist ((Luce D (2005)), Shah S, Laiguzzaman M, Bhojwani R et al (2007),

Fontes BM, Ambròsio R Jr, Jardim D et al (2010), Pinero DP, Alio JL, Barraquer RI et al (2010)).

2.2.2 Corvis

Das Corvis-ST® (Kurzform für Corneal Visualization Scheimpflug Technology, Oculus) ist ein Non-Kontakt-Tonometer mit einer Kombination einer Ultra-High-Speed-Kamera (siehe Bild 13-14 Front- und Seitenansicht). Dieses Gerät kann die Reaktion des Luftimpulses auf die Hornhaut mit einer kurzen Filmsequenz mit 4330 Bildern pro Sekunde erfassen (Hon Y, Lam AK (2013)). Zusätzlich misst das Corvis-ST den Augeninnendruck, die Hornhautdicke und biomechanische Eigenschaften der Hornhaut in vivo, wie man in Abbildung 15 entnehmen kann. Mithilfe der High-Speed-Kamera wird eine Abfolge von 140 Scheimpflug-Bildern der Hornhaut erstellt, die mit dem eingebauten Computer analysiert werden. Die Zeitspanne zwischen dem Auslösen des Luftimpulses und dem Erreichen des Applanationszustandes dient dabei als Grundlage für die Augeninnendruckmessung (Steinberg et al.). Auf der Basis des Imbert-Fick-Gesetzes wird der Augeninnendruck gemessen, indem die Stärke des Luftstoßes durch die Größe der Applanationsfläche geteilt wird (Oculus,Corvis-ST).

Proportional zur Zeit erhöht das Corvis-ST den Luftstoß, der dann auf die Hornhaut ausgeübt wird. Durch den Luftstoß nimmt die Hornhaut, die normalerweise eine konvexe Oberfläche hat, eine konkave Form an, welche optisch in 140 Scheimpflug-Bildern festgehalten wird. Es wird die Zeit berechnet, die nötig ist, um mit Hilfe des Luftstoßes die Applanation der Hornhaut hervorzuheben. Die Vorder und- Rückfläche der Hornhaut werden während des Luftstoßes belichtet durch die Spaltlampe, die Schnittebenen von den Vorder und- Rückfläche macht. Die transparenten Zellen der Hornhaut streuen das Licht, dass die Schnittebene selbstleuchtend erscheint. Dieser Prozess wird durch eine Kamera und aus einem Winkel von 45 Grad zur Pupille festgehalten. Die Bildebene ist auch um 45 Grad zur optischen Achse der Kameralinse geneigt, um die Lichtstreuung der Hornhautebene scharf auf die Bildebene der Kamera zu fokussieren (Oculus,Corvis-ST).

Das Corvis erlaubt eine hochauflösende Darstellung der Hornhautverformung durch den Luftimpuls und stellt viele Deformationsvariablen dar, die für die Interpretation der viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut von Bedeutung sein könnten (Z. Gatzioufas, B. Seitz (2013)).

30

Nachdem wir und andere Studiengruppen aufzeigen konnten, dass diese singulären Parameter keine ausreichend sensitive und spezifische und insbesondere keine zuverlässige Differenzierung zwischen Norm- und Keratokonus zulassen, (Steinberg J, Katz T, Lücke K, Frings A, Druchkiv V, Linke SJ. 2015) Steinberg J, Frings A, Mousli A, Casagrande MK, Druchkiv V, Katz T, Linke SJ.J 2016) wurden von der Firma Oculus neue, sehr komplexe Indices erstellt, die potentiell die bekannten Haupteinflussfaktoren "Hornhautdicke" und "Augeninnendruck" kompensieren sollen (siehe Tabelle 4). Abbildung 13: Darstellung des Corvis-ST (Vorderansicht)





Abbildung 14: Darstellung des Corvis-ST (Seitenansicht)

Abbildung 15: Darstellung des Analysescreens des Corvis-ST® Displays und der Ermittlung exemplarischer Corvis-ST® Parameter nach erfolgter Messung (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012- 03/de).



Im unteren Bild ist ein Screenshot eines Videofilms der Hornhaut mit automatisch erfasster Hornhautvorder- und –Rückfläche vor Messbeginn zu sehen. Hier wird am Gerät eine Videosequenz der Reaktion der Hornhaut auf den zentral applizierten Luftimpuls gezeigt. In den Feldern darüber sind graphische und nummerische Darstellungen einzelner Corvis-ST Parameter abgebildet.

Die erste Abbildung des Analysescreens zeigt die Deformationsamplitude in mm gemessen, sie stellt den Verlauf der Positionsänderung des Apex während des Messvorgangs.

Die zweite Abbildung gibt die Kurvendarstellung der Applanationslänge (mm) her, welche den Verlauf während des Messvorgangs darstellt. Der abgeflachte Bereich beschreibt die Applanationslänge.

Die letzte Abbildung des Analysescreens stellt den Verlauf der Korneale Geschwindigkeit dar, die während des Messvorgangs gemessen wird (m/s). Abbildung 16: Grafische Darstellung nach dem Luftimpuls auf die Hornhaut und deren Reaktion (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012-03/ de)



Messung mit dem Corvis-ST

- 1. Erster Applanationszustand bei Einwärtsbewegung der Hornhaut. Sie zeigt die
 - 1. Applanation vor Eindrücken der Kornea durch den Luftstoß
- Maximale Hornhautdeformation bei der Einwärtsbewegung der Hornhaut.
 Abbildung Nummer 2 zeigt die stärkste Wölbung der Kornea durch den Luftstoß. Der Apex ist am weitesten von seiner Ursprungsposition entfernt

- 3. Zweiter Applanationszustand bei der Auswärtsbewegung der Hornhaut. Hier ist die 2. Applanation nach Eindrücken der Kornea durch den Luftstoß zu sehen.
- 4. Die Entfernung der jeweiligen "Peaks" voneinander. Wenn die Deformationsamplitude ihr Maximum erreicht hat, wird zwischen den beiden maximalen Werten neben dem konkaven Bereich "maximaler Abstand" genannt. Die Positionen werden über die Scheimpflug-Analyse berechnet.

2.3 Ablauf einer Messung (Pentacam/Corvis-ST)

Das Vorgehen für den Untersucher und den Patienten ist bei beiden Geräten identisch: Die Tischhöhe wird auf eine korrekte Höhe eingestellt und der Patient wird aufgefordert seinen Kopf in die Kinn- und Stirnstütze zu legen. Die Beleuchtung im Untersuchungsraum muss abgedunkelt sein um eine einwandfreie Untersuchung gewährleisten zu können. Als nächstes wird das Untersuchungsgerät justiert. Ziel der Einstellung ist es, die vertikale und horizontale Ausrichtung sowie den Abstand (z-Achse) zum Patienten exakt vorzunehmen. Anschließend wird der Patient aufgefordert sein Auge weit zu öffnen. Beide Geräte führen bei regelrechter Ausrichtung, eine automatische Messauslösung durch.

Nach dem durchgeführten Scan wird die Qualität der Untersuchung anhand des Qualitätsscors (QS) überprüft. Die Qualität wird anhand verschiedener Indizes beurteilt. Ist die Qualität nicht ausreichend, sollte die Untersuchung wiederholt werden. Bei regelrechter Untersuchungsdurführung wird im Anschluss das zweite Auge gescannt.
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Studie wurde als Teil einer Kooperation zwischen der Augenpraxis Zentrumsehstärke, Care Vision und der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt.

Die Analysen der Corvis-ST-Aufnahmen bezüglich der 2 Gruppen, Patienten mit Keratokonus (KK) und Patienten mit gesunden Augen (NA), wurden retrospektiv durchgeführt

Die Einschlusskriterien für die KK-Gruppe wurden wie folgt definiert (Buhren J, Kuhne C, Kohnen T 2007, Buhren J, Schaffeler T, Kohnen T 2014, Saad A, Gatinel D 2012, Smolek MK, Klyce SD 1997): Ein KISA%-Index>100 mit einer Differenz der Hornhautkrümmung zwischen der unteren und oberen Hemisphäre (inferior-superior: I-S) von ≥1.4 Dioptrien (D) und einem Kmax (keratometrisches Maximum) von >47 D, sowie das Vorliegen mindestens eines biomikroskopischen Zeichens des Keratokonus (Vogt Striae, Fleischer-Ring, lokal reduzierte Stromadicke). (Steinberg J,Aubke-Schultz S, Frings A, Hülle J, Druchkinov V, Richard G, Katz T, Linke SJ 2015, Rabinowitz YS, Rasheed K 1999)

Die festgelegten Kriterien für Patienten mit gesundem Auge sind ein KISA %-Index von <60%, ein I-S < 1.4 Dioptrien (D) und ein Kmax_47 D, sowie eine maximale Hornhautrückflächeneinziehung ("Elevation")an der dünnsten Stelle von < 10 Mikrometern in beiden Augen (Steinberg J,Aubke-Schultz S, Frings A, Hülle J, Druchkinov V, Richard G, Katz T, Linke SJ 2015, Rabinowitz YS, Rasheed K 1999). Darüber hinaus lagen bei keinem der eingeschlossenen Augen (weitere) ophthalmologische Vorerkrankungen oder Operationen vor.

Bei der Gruppe der Patienten mit Keratokonus wurden, wenn beide Augen die Kriterien erfüllten, ein Auge zufällig ausgewählt. Die Gruppe der Patienten mit Keratokonus und gesundem Auge wurden nur in diese statistische Analyse mit eingebracht, wenn eine Kontaktlinsenkarenz von 3 Wochen (harte Kontaktlinsen) bzw. 2 Wochen (weiche Linsen) erfüllt wurde.

Die Techniken der Pentacam und die Analysen des Corvis wurden in anderen Studien beschrieben (Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A et al 2014, Steinberg J, Katz T, Mousli A et al 2014) Die zwei entscheidenden Einfluss-/Stör-Faktoren für die in vivo biomechanischen Analysen mit dem Corvis-ST sind der Augeninnendruck (IOD) und die Hornhautdicke (CCT) (Huseynova T, Waring Got, Roberts C, Krueger RR, Tomita M 2014). Um diese Einflussfaktoren auszuschließen und somit die Differenzierungsfähigkeit des Corvis-ST unabhängig vom Augeninnendruck und der Hornhautdicke zu analysieren, wurden die Augen der Patienten mit Keratokonus und der Patienten mit gesunder Hornhaut für die vorliegenden Analysen nach Augeninnendruck und Hornhautdicke paarweise selektiert. Der maximale Unterschied zwischen diesen Gruppen betrug 9 Mikrometer (CCT) bzw. 0.5 mmHg (IOD).

Bezüglich der verwendeten Pentacam und Corvis-ST Analysen wurden nur Scans mit dem automatischen Qualitätsmerkmal "Ok" für die weiterführenden Analysen verwendet. Zudem wurden sämtliche Scans einzeln im Gerät von einem Erfahrenen Nutzer (Dr. Johannes Steinberg) auf mögliche Artefakte/ Fehlmessungen geprüft. Die Daten wurden anschließend automatisch vom Untersuchungsgerät in Excel-Datenbanken exportiert und mittels einer Forschungs-Software der Firma Oculus nachberechnet (Software -Version.1.3b1345).

Der getestete Corvis-ST-Index (Corvis Biomechanical Index; CBI) wurde von Vinciguerra et al. in einer Studie entwickelt und wie folgt berechnet (Anmerkung: Die Berechnung des CBI wird vom Corvis-ST automatisiert durchgeführt und als finaler Wert angegeben):

Der CBI wird mittels einer logistischen Regression erstellt:

CBI= EXP (Beta)/ (1+EXP(Beta)).

EXP: exponentielle Funktion mit der Basis von 10

Beta:-59.487*A1Geschwindigkeit (ms)- 0.027*ARTh-0.092*Festigkeitsparameter-27.169*DARatioMax1mm+ 5.472DARa:oMax2mm-0.599*D_Def.Amp.Max+46.576 A1 Geschwindigkeit (m/s): Geschwindigkeit der Hornhaut am Höhepunkt (Apex) der ersten Applanation

Ambrosio Dickenrelation durch die horizontalen Meridiane (ARTh):

Beruht folgendermaßen auf das Dickenprofil in der temporal-nasalen Richtung:

 Hornhautdicke wird berechnet am Punkt mit 0.2 mm Abstand und der PTI (percentage thickness increase) wird errechnet am jeweiligen Punkt relative zum kleinsten Wert.

- Das Verhältnis zwischen dem PTI (percentage thickness increase) und dem dazugehörigen Standardwert wird berechnet für jede Position entlang des gesamten Dickenprofils.
- Das Durchschnittsverhältnis für alle Positionen beinhaltet den pachymetrischen Progressionsindex: Ein Wert größer als 1 gibt eine schnellere Dickenzunahme als gewöhnlich an, und ein niedriger Wert weist auf eine langsamere Dickenzunahme entlang der Peripherie als üblich.
- 4. Das Verhältnis zwischen Hornhautdicke am dünnsten Punkt und dem Progressionsindex liefert den ARTh (ARTh= dünnste Hornhautdicke (CT)/ pachymetrische Progression). Ein kleiner Wert deutet auf eine dünnere Hornhaut und/ oder eine schnellere Dickenzunahme in Richtung der Peripherie.

Festigkeitsparameter (SP=Stiffness parameter)

Wurde festgelegt als eine Belastungslinie Rp(= Resultant Pressure) geteilt durch den Deflektionsamplitude in der Zeit der ersten Applanation. SP=(adj.AP1-bIOP)/A1 Defl.Amp.

Diese Belastungslinie (Rp) wurde als der Luftdruckaufprall auf die Hornhaut in der Zeit der Applanation minus bIOP1 berechnet. Dieser Wert (bIOP) ist ein neuer Augeninnendruck (IOP) Wert abgeleitet von dem finiten Simulationselement welche die Hornhautdicke (CCT), das Alter und die dynamische Hornhautreaktion (DCR= dynamic corneal response) unter Berücksichtigung nimmt. Dieser Wert ist experimentell und klinisch bestätigt. Durch das Dividieren der Drucklinie (Rp) mit A1 Deflektionsamplitude 1 teilt sich ein Maß verbunden mit der Last eines Maßes aus der Deformationsebene. Der Parameter ist somit direkt verknüpft mit dem Festigkeitsebene.

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde eine statistische Software (STATA Version 11.0; StataCorp) angewendet.

Zusätzlich wurde ein sogenannter T-Test eingesetzt für zwei unabhängige Beispiele oder ein nichtparametrisch ausgelegter Wilcoxon abhängig an der Hypothese der Normalität bezüglich der Verteilung der untersuchenden Variablen der Patienten mit Keratokonus und Patienten mit gesundem Augen, ob diese zufrieden stellend waren. Darüber hinaus wurde eine Beobachtererkennlinie (ROC-receiver operating characteristics) entwickelt, um die Aussagekraft der jeweiligen Variablen gemessen an den entsprechenden AUC Werten zu zeigen. Die Beendigung der Analysen wurde so festgelegt mit dem Ziel die höchste Fehlerfreiheit mit dem größten Anteil an korrekt klassifizierten Augen zwischen diesen beiden Gruppen zu erzielen.

Ein P-Wert von weniger als 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Das Einverständnis der Patienten für retrospektive Datenanalysen und die Genehmigung der lokalen Ethikkommission wurden eingeholt.

3. Ergebnisse

Es wurden 420 Patienten untersucht, davon kamen 163 Patienten in die nähere Auswahl, 96 Patienten mit Keratokonus und 67 Patienten mit gesunden Augen. Nach der Anpassung des Augeninnendrucks (IOD) und der Hornhautdicke (CCT) wurden 29 Patienten mit gesundem Auge (NA) und 29 Patienten mit einem manifesten Keratokonus-Auge (KK) in die statistischen Analysen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter beider Gruppen liegt bei 36±12 Jahren (NE) und 33±9 Jahren (KK) (P>0.05). In der NA Gruppe beträgt das Verhältnis Frau:Mann 19:10, in der KK Gruppe 8:21. Topografisch und tomografisch beschreibende Werte beider Gruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Corvis-ST Indizes und Parameter sowie die dazugehörenden Ergebnisse der ROC-Analysen sind in Tabelle 4 dargestellt.

	Normale Augen (n=29)		Manifeste Keratoko (n=29)	e nus Augen	
Parameter (unit)	Median	Q25/Q75	Median	Q25/Q75	Pª
K1 (D)	43	42/44	44	43/46	<0.001
K2 (D)	44	43/45	48	46/49	<0.001
Kmax (D)	45	44/45	54	51/56	<0.001
KISA%	3	2/5	731	325/1463	<0.001
Ele_b_TP ((m)	5	3/7	57	45/64	<0.001
Ele_f_TP ((m)	2	1/3	24	19/31	<0.001
BAD_D	1.3	0.8/ 1.6	7.7	6.1/ 9.7	<0.001
ARTmax	409	360/457	175	147/ 213	<0.001
IOP (mmHg)	13	12/14	13	12/14	1.0
сст (ſ m)	511	502/531	509	501/525	0.264

Tabelle 3: Topografische und Tomografische Parameter bei Patienten mit gesundemAuge (NA) und Patienten mit Keratokonus (KK)

K1: Meridiane Ebene der anterioren (vorderen) Oberfläche der Hornhaut; K2: Steile Meridiane der anterioren(vorderen) Oberfläche der Hornhaut; Kmax: Punkt mit der höchsten Keratometrie (Hornhautoberfläche); KISA%: topografiach basierender Index zur Bestimmung von irregulären Topografischen Vorlagen; Ele_b_TP + Ele_f_TP: Back (b,Rückseite) und Front (f,Vorderfläche) Overflächenvorwölbung am dünnsten Punkt. Referenzoberfläche liegt im Sitzbereich im Zentrum 8mm (Durchmesser) der Rückfläche der Hornhaut zentriert am Hornhautapex; BAD_D: Belin-Ambrosio's BAD Klassifikationsindex kombiniert Vorwölbung und pachymetrische Hornhautauswertungen in einer umfassenden Darstellung um eine Übersichtsdarstellung der tomografischen Strukturen der Hornhaut zu geben; ARTmax: Der dünnste pachymetrische Wert geteilt durch die pachymetrische Progression gemessen entlang der meridianen mit der maximalen Zunahme in der Hornhautdicke. IOP: Intraokularer Druck gemessen mit dem CST, CCT: Central Corneal Thickness: Hornhautdicke (Hornhautdicke am Apex)

Angepasster P-Wert. Wenn die Parameter normalverteilt waren in beiden Gruppen, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben oder der nicht parametrische Mann-Whitney-Test angewendet.

Entsprechend der von uns gewählten Ein-und Ausschlusskriterien zeigt sich in den topografischen und tomografischen Parametern ein hoher, statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Gleichzeitig konnte kein signifikanter Unterschied für die Hornhautdicke (CCT) und den Augeninnendruck (IOD) aufgezeigt werden.

Tabelle 4 zeigt eine beschreibende und sogenannte Beobachterkennlinie (ROCreicever operation characteristics) des CBI und des CST-Parameter der früheren Software-Version (Version 6.07r08), welche eine hohe Genauigkeit aufzeigt um zwischen normalen und manifesten Keratokonus Augen zu unterscheiden. Darüber hinaus ist in Abbildung 17 die ROC-Kurve von der CBI und den effektiven CST-Parametern dargestellt. Tabelle 4:

Beschreibende und statistische Analysen des neuen biomechanischen Index (CBI) und Parameter abgeleitet von der ehemaligen Corvis ST (CST) Software Version, die die höchste Genauigkeit darstellt zwischen Patienten mit normalen Augen und Patienten mit manifesten Augen zu unterscheiden.

		Normale Augen		Manifeste Keratokonus Augen							
	Parameter/ Index (unit)	Medi an	Q25/Q75	Medi an	Q25/Q 75	Pª	Cut- off	RO C- Are a	Sen- sitivi- tät	Spe- zifität	Genauig- keit
Neue	СВІ	0.02	0.00/ 0.09	1.0	0.98/ 1.0	<0.0 01	0.5	0.9 6	0.90	0.93	0.91
CST Software	mCBI ARTh	81 479	79/83 371/548	92 204	88/97 165/23 7	<0.0 01 <0.0 01	86 -347	0.9 9 0.9 6	0.93 0.93	0.93 0.93	0.93 0.93
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorletz te CST	A1_DA (mm)	0.10	0.09/0.1 0	0.11	0.10/0. 12	0.06	0.10	0.8 4	0.72	0.76	0.74
Softwa re	A2_DA (mm)	0.10	0.10/0.1 2	0.12	0.11/0. 13	0.96	0.12	0.8 0	0.71	0.70	0.71
Versio n	A1_DL (mm)	0.39	2.33/2.4 9	2.51	2.32/2. 63	0.01 8	2.45	0.6 6	0.70	0.69	0.71
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penta- cam Tomo- grafie	BAD-D	1.3	0.8/ 1.5	7.7	6.1/ 9.7	<0.0 01	1.6 ^b	1.0	1.0	0.72	0.86

CBI: Corvis biomechanical index. Eine Kombination aus verschiedenen CST-Parametern, welche Analysen der Hornhautdicke entlang der horizontal meridianen einschließt. Ergebnisse sind dargestellt als ein Wahrscheinlichkeitsindex zwischen 0 (normal) und 1 (Keratokonus). Für eine detaillierte Erklärung siehe den Anhang. ARTh: Ambrosio Dickenrelation. Dünnste Punkt in der Hornhautdicke geteilt durch die Progressionsdicke vom dünnsten Punkt zur Peripherie entlang der horizontal meridianen aufgezeichnet mit dem CST. Der ARTh ist auch eingebaut im CBI. mCBI: modifizierter CBI (=CBI ohne ARTh). A1_DA:

Deflektionsbreite der ersten Applanation; A2_DA: Deflektionsbreite der zweiten Applanation; A1_DL: Deflektionslänge in der Zeit der ersten Applanation; BAD_D: Belin-Ambrosio's BAD Klassifikationsindex kombiniert Vorwölbung und pachymetrische Hornhautauswertungen in einer umfassenden Darstellung um eine Übersichtsdarstellung der tomografischen Strukturen der Hornhaut zu geben angepasster P-Wert. Wenn die Parameter normalverteilt waren in beiden Gruppen, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben oder der nicht parametrische Mann-Whitney-Test angewendet.

Ein Cut-off wurde ausgeführt mit der Pentacam® festgelegt durch Villavicencio O. et al.

Die Corvis-ST Parameter welche bereits in der letzten Software Version enthalten waren, demonstrierte nur eine sehr eingeschränkte Fähigkeit zur Unterscheidung beider Entitäten. Der einzige Parameter mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen war die "A1_Deflexionlength" (P= 0.016), wobei die AUC bei lediglich 0.66 lag.

Demgegenüber erreichte der CBI (Corvis Biomechanical Index) eine Genauigkeit von 0.91 (AUC von 0.96, Sensitivität:0.90, Spezifität:0.93) hinsichtlich der Unterscheidungsfähigkeit zwischen IOD- und CCT- angepassten "Normal"- und Keratokonus-Augen.



Abbildung 17: Darstellung der "reiver operating curves (ROC) zur graphischen Erfassung der Sensitivität und Spezifität ausgewählter Corvis-ST Indices.

In Abbildung 17 wird anhand der Reiceiver Operator Kurve (ROC) die Spezifität und Sensitivität ermittelt. In dieser ROC-Kurve ist die Sensitivität (x-Achse) gegen 1 minus die Spezifität (y-Achse) aufgetragen. Durch die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde die Testgenauigkeit der Parameter bestimmt.

Eine AUC von 1.0 zeigt an, dass der Parameter perfekt zwischen beiden Gruppen unterscheiden kann. Ein Wert von 0.5 hingegen resultiert in einer Diagonalen in der ROC-Kurve und deutet auf eine Zufallsverteilung der Werte hin.

Hier ist deutlich zu sehen, dass der CBI und mCBI bei IOD- und CCT-angepassten normalen und Keratokonus Augen eine Genauigkeit von 0.961 beim CBI und 0.986 beim mCBI im Gegensatz zum ARTh mit 0.045.

4. Diskussion

Anhand unserer Analysen zum Corvis Biomechanical Index (CBI) und dessen modifizierten Form (mCBI= CBI ohne topografischem Parameter) konnten wir aufzeigen, dass selbst bei Augeninnendruck- und Hornhautdicken-gematchten Keratokonus- und Norm-Augen eine Differenzierung beider Entitäten anhand rein biomechanischer in vivo Analysen der Hornhaut mit hoher Trennschärfe möglich ist. Mit Hilfe dieses neuen Corvis-ST Index ist das theoretische Prinzip des biomechanischen in vivo Screenings von Keratokonusaugen somit erstmals in die Praxis übertragbar.

Das Pentacam ist das Goldstandard Gerät in der Diagnostik des Keratokonus. Die Studien von Chen D et a (2007) und Ruiz Simonato Alonso et al (2012) zeigen die gute Reproduzierbarkeit der Scheimpflug Tomographie, vor allem in der Messung der zentralen Hornhautdicke und der Höhendaten der kornealen Rückseite. Das ist einer der Gründe, wieso u.a. die Pentacam einen so großen diagnostischen Stellenwert in der refraktiven Chirurgie hat.

Sie wird darüber hinaus vielseitig in der Diagnostik, Verlaufskontrolle und Therapieevaluation genutzt. Durch die Vermessung der Höhen- und Pachymetriedaten der Hornhaut spielt sie eine große Rolle. Mithilfe der Pentacam kann die zentrale Hornhautdicke, wie auch der dünnste Punkt, die Hornhautprogression und die Dezentrierung des Hornhautapexes überprüft werden. Die Messung der Höhendaten der kornealen Rückseite, wie auch andere Faktoren sind eine gute Unterstützung in der Diagnostik zwischen der Unterscheidung von normaler Hornhaut und Keratokonus (de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM (2008)).

Durch diese vielen Parameter und der verschiedenen Darstellungen der Graphiken kann die Diagnose einer pathologisch veränderten Hornhaut gestellt werden ((Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M. (2013) und Wu W, Wang Y, Xu L (2014)).

Idealerweise sollte die bisher etablierte Diagnostik ektatischer Hornhautveränderungen durch weitere Analyseverfahren weiter verbessert werden. Insbesondere die Zuverlässige Erkennung von frühesten Krankheitsstadien (sogenannter "subklinischer" Keratokonus) stellte nach wie vor eine große Herausforderung dar. Neben frühzeitiger Einleitung therapeutischer Maßnahmen zur Stabilisierung der Hornhaut würde sich potentiell auch die Sicherheit der refraktiven Chirurgie weiter erhöhen.

Unsere Studie zielt darauf hin die Fähigkeit des Corvis ST zu analysieren ob das biomechanische in vivo-Diagnostikverfahren in der Lage ist, auch unabhängig von den bekannten Störfaktoren "Augeninnendruck" und "Hornhautdicke" zuverlässige Analysen zur Differenzierung zwischen Norm- und Keratokonus zu ermöglichen. Aufgrund nicht übereinstimmender Ergebnisse in der Vergangenheit welche die Keratokonus Untersuchungen mit biomechanischen Geräten betraf, haben wir uns ganz bewusst dafür entschieden Patienten mit normalen Auge (NA) und Patienten mit fortgeschrittenem, klinisch manifesten Keratokonus (KK) zu vergleichen. Um die Unabhängigkeit der biomechanischen Analysen vom IOD und der CCT zu überprüfen, unbeeinflusst möglich zu machen wurden Patienten mit NA und Patienten mit KK paarig anhand übereinstimmender IOD und CCT Werte gematched.

Während mit der Deflektionslänge zum Zeitpunkt der ersten Applanation (A1_DL) nur ein einziger singulärer Corvis-ST- Parameter in unserem Studiendesign einen statistisch signifikanten Unterschied (P= 0.018) bei gleichzeitig nur geringer Trennschärfe zwischen beiden Gruppen aufwies, zeigt der neu entwickelte biomechanische Index des Corvis (Corvis Biomechanical Index; CBI) eine Trennschärfe von 0.91 (mit einer entsprechenden Sensitivität von 0.90 und einer Spezifität von 0.93).

Ursprünglich wurde das Gerät als ein Nonkontakttonometer hergestellt, um den IOD in Bezug auf biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut und deren Dicke zu analysieren. Die in das Corvis-ST integrierte Hochgeschwindigkeitskamera ermöglicht dabei hochauflösende Aufnahmen und analysiert das oszillierende Verhalten der Hornhaut, nachdem sie durch einen exakt definierten Luftimpuls in Bewegung gesetzt wurde. (Steinberg J, Katz t, Mousli A et al. 2014). Diese Eigenschaft des Gerätes ruft die Hoffnung hervor einen Patienten mit subklinischen Keratokonus, d.h. mit einer biomechanisch geschwächten Hornhaut, zu diagnostizieren bevor es zu morphologischen (topografische und tomografische) Veränderung kommt. Leider zeigen zuvor erstellte Studien in diesem Bereich Ergebnisse mit starker Ungleichheit. (Steinberg J, Katz T, Lucke K, Frings A, Druchkiv V, Linke SJ 2015, Ali NQ, Patel DV, McGhee CN 2014, Tian L, Huang YF, Wang LQ 2014, Ye C, Yu M, Lai G, Jhanj V 2015).

Diese Vielfalt kommt unserer Einschätzung nach durch 3 verschiedene Gründe zustande:

- Die Verschiedenartigkeit der angewendeten Keratokonus-Klassifikationen in den aktuellen Studien. Dieses Thema wurde in einer vorherigen Publikation unserer Studiengruppe diskutiert. (Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A et al 2015).
- 2. Als technisch, fortgeschrittenes Gerät ist das Herstellen einer guten Hardware ein Aspekt, aber das Entwickeln von Parametern, die dazu befähigt genaue Analysen zu machen ist eine andere Herausforderung. Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen auf, dass sogar die bereitgestellten Parameter der vorletzten Version nicht in der Lage waren, in einem ausreichenden (und statistisch aussagekräftigen) Niveau zwischen "Norm-" und fortgeschrittenen Keratokonus-Augen zu unterscheiden.
 - Trotz kontinuierlicher Entwicklung des Gerätes/ der Parameter schien die Kompensation der zwei großen und beeinflussenden Faktoren der in-vivo Analysen der Biomechanik der Hornhaut, der Augeninnendruck und die Hornhautdicke, nicht in ausreichendem Maße zu gelingen. (Ali NQ, Patel DV, McGhee CN 2014, Huseynova T, Waring Got, Roberts C, Krueger RR, Tomita M 2014).

Kürzlich entwickelte die Forschungsgruppe um Joda et al eine erfolgsversprechende Methode zur Verbesserung der Augeninnendruckvermessung, in welcher der mittels des Corvis-ST ermittelte IOD um die Einflussfaktoren CCT und Alter bereinigt wird. Grundlagen für ihre Daten war die Berechnung der Hornhautreaktion auf eine definierte Krafteinwirkung (Luftimpuls) mittels der "Finite Elemente"-Methode (Joda AA, Shervin MM, Kook D, Elsheikh A 2016).

Darauffolgend integrierten Vinciguerra et al. diesen korrigierten IOD (nachfolgend biomechanisch korrigierter IOD oder auch bIOD genannt) in ihre retrospektive Studie zur Generierung normativer Corvis-ST Werte in Abhängigkeit des bIOD (à es wurden normative Corvis-ST-Parameter-Werte für verschiedene bIOPs erstellt) (Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ 2016). Auch wenn der Ansatz bei der Bestimmung eines normativen Wertes in Bezug auf den Augeninnendruck und der Hornhautdicke erfolgsversprechend schien, war keines der singulären Parameter in der Lage innerhalb unseres Studiensettings ausreichend stark zwischen Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit Keratokonus zu unterschieden.

Die neueste Entwicklung im Bereich der Corvis-ST Analysen ist der biomechanische Corvis Index (CBI), entwickelt von Vinciguerra et al. (Vinciguerra R, Ambrosio RR, Elsheikh A 2016). Neben den singulären Corvis-ST Parameter beinhaltet dieser neuer Index ein sognannten "Festigkeitsparameter" (Stiffness Parameter) und enthält die Hornhautdickenprogression ermittelt an eines Scheimpflugbilds entlang des horizontalen Meridians, welches am Anfang der Messung mit dem Corvis-ST erfasst wurden ist.

Nach diesen kürzlich vielversprechenden Entwicklungen entschieden wir die Genauigkeit des Corvis-ST zu testen durch den Vergleich von Augeninnendruck und Pachymetrie – gematchten von Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus. Übergeordnete Fragestellung war es zu analysieren, ob das Corvis-ST auf Grund der neuen Erkenntnisse/ Modifikationen in der Lage ist, einer der größten Herausforderung in der biomechanischen in vivo -

Keratokonusdiagnostik zu überwinden: Die Unterscheidung zwischen Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit Keratokonus ohne einseitig verfälscht zu sein durch die Pachymetrie oder den Augeninnendruck.

Um eine objektive, geräteunabhängige und präzise Klassifikation der Patienten mit gesundem und Patienten mit Keratokonus zu gewährleisten, wurde die erweiterte KISA-Klassifikation angewendet (Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A 2015). Wie in Tabelle 3 zu entnehmen, war eine deutliche Abweichung zwischen beiden Gruppen in Bezug auf deren morphologische (topografischen und tomografischen) Eigenschaften zu sehen. Bei der Auswertung unserer Ergebnisse ist es wichtig zu berücksichtigen, dass unsere Studie nicht ausgelegt ist das Keratokonus-Screening über das aktuelle Niveau in Hinsicht auf Topografie/Tomografie-Screening zu verbessern. Unser Ziel ist es die allgegenwärtige Frage zu beantworten, ob ein biomechanisches Nonkontakttonometer Hornhaut-Screening mit dem Corvis ST bei der Anwendung des Keratokonus-Screenings genutzt werden kann oder ist sie unzureichend wegen der Unfähigkeit den Augeninnendruck und die Pachymetrie zu kompensieren.

Ferner sollte hervorgehoben werden, dass dieses Test-Szenario das Bestreben hat "überkritisch" zu sein. Da beim Anpassen der Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus und Patienten mit gesundem Auge bezüglich der Hornhautdicke die Tatsache fälschlicherweise vernachlässigt wurde, dass die nachlassende biomechanische Stabilität aufgrund der dünnen Hornhaut als Teil der natürlichen Keratokonus Pathogenese besteht. Anderenfalls, wenn die Anpassung hinsichtlich der Hornhautdicke nicht erfolgt, ist es nicht sicher zu differenzieren, ob man abnehmende biomechanische Parameter / Indizes erhält bedingt durch die echte Destabilisierung der Hornhaut oder auf Grund der Ausdünnung der Hornhaut. Der Vergleich der Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit Keratokonus wird bei der Betrachtung ihres Augeninnendrucks die Auswahl der Keratokonus Patienten beeinflusst oder begrenzt, da Augen mit fortgeschrittener und veränderter Biomechanik dazu neigen (fälschlich) einen niedrigen Augeninnendruck anzuzeigen. Um diesen methodischen Defiziten entgegenzuwirken haben wir nur Patienten mit einem manifesten Keratokonus mit einer Pachymetrie > 500 Mikrometern und einem Mittelwert des Augeninnendrucks von 13 mmHG ausgewählt.

Der Corvis Biomechanical Index (CBI) wurde mit einer objektiven und einer sehr effizienten Differenzierung zwischen den Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit Keratokonus konzipiert. Der CBI wurde überprüft und optimiert auf der Grundlage der Studie von Vinciguerra et al 2016. Sie fanden eine cut-off/ Grenzwert von 0.5, um eine optimale Differenzierung zwischen norm- und krank zu erzielen. Bei der Anwendung des CBI in unserer Studie, führten wir gleichzeitig eine Cross-Validierung des CBI durch. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass wir den selben cut-off von 0.5 zur optimalen Differenzierung zwischen unseren beiden Gruppen ermittelt haben.

Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse dargestellt in Tabelle 4 und Abbildung 17, konnten wir aufzeigen, dass mit Hilfe des CBI eine effektive, vom IOD und der CCT unbeeinflusste Differenzierung zwischen Patienten mit gesundem Auge und Patienten mit (fortgeschrittenem!) Keratokonus möglich ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass mit der derzeitigen Entwicklung des CBI alle Anforderungen gegeben sind, biomechanische Analysen von Patienten mit subklinischen Keratokonus Augen (KK) weiter voranzubringen und somit weitere Verbesserungen der gegenwärtigen vor allem der topografisch und tomografisch basierten Keratokonus-Diagnostik zu ermöglichen.

Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen im Bereich des Keratokonus-Screenings sollte optimaler Weise eine Kombination aus beiden, den biomechanischen und morphologischen Analysen, angestrebt werden.

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie ist die grundsätzliche Fragestellung zu beantworten, ob eine biomechanische in-vivo Untersuchung der Hornhaut in der Lage ist, unabhängig von den bekannten Einflussfaktoren Augeninnendruck und Hornhautdicke, "gesunde Augen von Augen mit einem Keratokonus zu differenzieren. Aus diesem Grund wurden biomechanische Scans von Patienten mit manifestem Keratokonus und Patienten mit gesunden Augen nach paarweiser Selektion der Augen anhand übereinstimmenden Augeninnendrucks und Hornhautdicke analysiert. Die Idee hinter dieses "Proof-ofprinciple – Studiendesigns war es zu analysieren, ob das Corvis ST wirklich in der Lage ist zwischen beiden Gruppen wegen der biomechanischen Abweichungen zu unterscheiden oder ob z.B. die abnehmende Hornhautdicke begleitet von den scheinbar sinkenden Werten des Augeninnendrucks die Hauptfaktoren sind für das Trennen dieser Patientengruppen. Unsere Studie zeigt deutlich, dass, anders als mittels singulärer Corvis-ST-Parameter, der neue Corvis Biomechanic Index (CBI) in der Lage ist zwischen beiden Gruppen mit einer hohen Trennschärfe (Genauigkeit: 0.91, Sensitivität:0.90, Spezifität:0.93). sind biomechanische in vivo Analysen mit Hilfe des Corvis-ST nun in der Lage(fortgeschrittenem) Einflussfaktoren zu differenzieren. Wir kommen zu dem Schluss, dass mit dieser aktuellen Entwicklung des CBI letztlich alle Bedingungen erfüllt sind, biomechanische Analysen auch von Frühformen des Keratokonus zu begünstigen und darüber hinaus den gegenwärtigen Goldstandard des topografischen und tomografischen Keratokonus-Screenings weiter zu verbessern. Der nächste Schritt wird in der Prüfung der neuen biomechanischen Parameter in sogenannten subklinischen Keratokonusaugen sein und idealerweise das Zusammenführen biomechanischer mit schon bestehenden topografischen und tomografischen Analysen zur weiteren Verbesserung des bestehenden Keratokonus-Screenings.

5.2 Conclusion

The aim of our study was to finally answer the question whether in-vivo- keratoconus screening by a solely biomechanical device is possible, or not. Therefore, we Compared manifest keratoconus eyes (KCE) and normal eyes (NE) after meticulous matching for IOP and CCT, the main known basing factors in corneal biomechanical non-contact analysis.

The idea behind our methodology was to analyze, whether the Corvis ST is really able to differentiate between both groups because of their biomechanical differentiate between both groups because of their biomechanical differences, or if the decreasing corneal thickness, accompanied by the (pseudo-) decreaded IOP-values, are the main factors for separating NE and KCE.

Our study clearly demonstrates, that, other than formerly developed single CST-parameters, the new corvis biomechanical index (CBI) was able to differentiate between both groups with a high accuracy (accuracy:0.91, sensitivity:0.90, specifity: 0.93) despite the `artificial` methodology of our study (i.e matching the IOP and CCT and thereby inhibiting KC-screening by neglecting the decreasing biomechanical stability due to thinning cornea as a part of the natural KC-pathogenesis.)

We concluded, that, with the current development of the CBI, finally all requirements are fulfilled to forward biomechanical analysis of subclinical KCE and to further improve currently mainly topography-and tomography-based KC-screening protocols.

6. Literaturverzeichnis

Albert Daxer, Armin Ettle, Robert Hörantner Januar 2016 Journal of Optometry: Long-- term of MyoRing treatment of keratokonus

Ali NQ, Patel DV, McGhee CN.

Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer. Investigative ophthalmology & visual science 2014;55:3651-9

Alió JI, Shabayek MH. (2006) Corneal higher order abberations: a method to grade keratoconus. J Refract Surg. Jun;22(6):539-45

Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG (2006) Corneal-thickness spatial profile and corneal- volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. J Cataract Refract Surg. Nov;32(11):1851-9

Ambrósio R Jr, Nogueira LP, Caldas DL, Fontes BM, Luz A, Cazal JO, Alves MR, Belin MW (2011) Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. Int Ohpthalmol Clin. Spring;52(2):11-38

Amsler M (1961) The "forme fruste" of keratoconus. Wiener klin. Wochenschrift 73: 842–843

Auffarth GU, Borkenstein AFM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP. (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. Ophthalmologe. Sep;105:810-817

Bae GH, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. American Journal of ophthalmology 2014;157:103-109e1 Basak SK (2004) Low endothelial cell count and clear corneal grafts. Indian J Ophthalmol. Jun;52(2):151-3

Belin MW, Khachikian SS (2007) Keratoconus: it is hard to define, but .. American Journal of Ophthalmology 143: 500– 503

Binder PS (2007) Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. J Cataract Refract Surg. Sep;33(9):1530-8

Binder PS (2003)

Ectasia after in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg Dec;29(12)2419-2429

Bowman KJ, Carney LG, Collin HB (1979)

Bilateral keratoconus posticus circumscriptus: a case report. American Journal of Optometry and Physiological Optics 56: 435–440

Buhren J, Bischoff G, Kohnen T (2011)

Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten (Keratoconus: cinical aspects, diagnosis, therapeutic possibilities). Klin Monbl Augenheilkd 228(10): 923-940

Buhren J, Bischoff G, Kohnen T (2011) Keratokonus: Kilik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten Klin Monatsbl Augenheilkd 2011; 228:923-942

Buhren J, Kuhne C, Kohnen T. Definition subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. American Journal of ophthalmology 2007;143:381-9

Buhren J, Schaffeler T, Kohnen T.

Validation of metric for the detection of subclinical keratoconus in a new patient collective. Journal of cataract and refractive surgery 2014;40:259-68

Buzard KA, Fundigsland BR (1997) Corneal transplant for keratoconus: results in early and late disease. J Cataract Refract Surg. Apr;23(3):398-406

Buzard KA, Tuengler A, Febbraro JL(1999) Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 25:1600-1609

Chan C, Ang M, Saad A, et al. Validation of an Objective scoring System for Forme Fruste Keratoconus Detection and Post-LASIK Ectasia Risk Assessment in Asian Eyes. Cornea 2015;34:996-1004

Chen HB, Yamabayashi S, Ou B, Tanaka Y, Ohno S, Tsukahara S. (1997) Structure and Composition of rat precorneal tear film. A study by an in vivo cryofixation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Feb;38(2):381-7

Chen D, Lam AK. (2007)

Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. J Cataract Refract Surg. Mar;33(3):448-54

De Sanctis U, Loiacono C, Richardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM (2008) Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus Ophthalmology. Sep;115(9):1534-9

Downie LE.

The necessity for ocular assessment in atopic children: bilateral corneal hydrops in an 8 year old. Pediatrics 2014;134:e596-601

Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. (2012) Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. Cont Lens Anterior Eye. Feb;35(1):39-45 Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D et all (2010) Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. Ophthalmology 117;673-679

Georgious T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O`Conor R. (2004) Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. Eye (Lond). Apr;18(4):379-83

Gerhard K.Lang, Joachim Esser, Oskar Gareis, Gabriele E.Lang, Stefan J.Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner (2014) Augenheilkunde. Thieme Verlag 5. Auflage, Kapitel Honrhaut, S.90-119

Goebels S, Seitz B, Langenbucher A (2013) Diagnostik und Stadiengerechte Therapie des Keratokonus, Ophthalmologe September 110 pp 808-809

Gordon-Shaag A,Millodot M, Shneor E (2012) Epidemiology and Etiology of Keratoconus. Int J Keratoco Ectatic Corneal Dis 1 (1):7-15

Grehn F (2012) Augenheilkunde. Springer Verlag, 31. Auflage Kapitel 8 Hornhaut S. 87-108

Grunauer-Kloevekorn C,Duncker GI (2006) Keratokonus: Epidemiologie,Risikofaktoren und Diagnostik. Klin Monbl Augenheilkd 223(6):493-502

Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T (2009) Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. J Cataract Refract Surg. Apr;35(4):621-4

Hayes S, Khan S, Boote C et al (2012) Depth profile study of abnormal collagen orientation in keratoconus corneas. Arch Opthalmol 130:251-252 Hon Y, Lam AK (2013)

Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. Optom Vis Sci 90:1-8

Huseynova T, Waring Got, Roberts C, Krueger RR, Tomita M.

Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. American Journal of ophthalmology 2014;157:885-93

Joda AA, Shervin MM, Kook D, Elsheikh A.

Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. Comput Methods Biomech Biomed Engin 2016;19:943-53

Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA (1986)

A 48-year cinical and epidemiologic study of keratoconus. AM J Opthalmol 101(3): 267-273

Klyce SD (2009) Chasing the suspect: keratoconus. The British Journal of Ophthalmology 93: 845– 847

Krumeich JH, Daniel J (1997) Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamelläre Keratoplastik zur Stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I - III. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 211: 94–100

Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO (2004): Quality of life like in keratoconus . Am J Opthalmol 138(4):527-535

Lackerbauer C, Kampik A (2006)

Scheimpflug-Imaging- Neue diagnsotische Möglichkeiten in der refraktiven Chirurgie. Klin Monatsbl Augenheilkd 223 Supplement S2:3

Levin, Albert (2010)

Ocular Diesease-Mechanisms and Management, Elsevier Verlag S. 42-48

Liu J, Roberts CJ.

Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. Journal of cataract and refractive surgery 2005;31:146-55

Luce D (2005)

Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg 31:156-162

Maier P, Reinhard T (2013) Riboflavin-UVA-Crosslinking beim Keratokonus. Ophtalmologe September, Volume 110, Issue 9, pp 818-822

McMonnies CW. (2009) Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. Cornea. Jul; 28(6):607-15

Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. (2005) Changes in collagen orientation and distribution inkeratoconus corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci. Jun;46(6):1948-56

Oculus, Pentacam S1 Interpretations-Leitfaden

Oculus CorvisST Non Contakt -Tonometer Internetseite

Pena-Garcia P, Peris-Martinez C, Abbouda A, Riuz-Moreno JM. Detection of subclinical keratoconus through non-contact tonometry and the use of discriminant biomechanical functions. L Biomech 2016;49:353-63

Pinero DP, Alio JL. (2010) Intracorneal ring segment in ectatic corneal disease-a review. Clin Experiment Ophthalmol. Mar;38(2):154-67 Pinero DP, Alio JL, Barraquer RI et all (2010) Corneal biomechanics, refraction and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:1948-1955

Pinero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A (2012) Characterization of corneal structure in keratoconus. J Cataract Refract Surg 38:2167-2183

Rabinowitz YS (1995)

Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. J Refract Surg 11:371-379

Rabinowitz YS, Rasheed K.

KISA% Index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. Journal of cataract and refractive surgery 1999;25:1327-35

Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G (2005) Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel Cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. Invest Ophthalmol Vis sci. Apr;46(4):1239-46

Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ (2002) Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. Ophthalmology 109: 1642–1646

Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufmann SC, Shtein RM (2011) Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. Ophthalmology. Jan; 118(1):209-18

Remington LA (2012) Clinical anatomy of the visual system, Elsevier Butterwoth Heinemann Verlag, 3.Auflage, Kapitel 2 Cornea and Sclera, S.10-39 Reznicek L, Muth D, Kampik a et all (2013)

Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. British journal of ophthalmolgy 97:1410-1414

Roberts CJ.

Concepts and missconceptions in corneal biomechanics. Journal of cataract and refractive surgery 2014;40:862-9

Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. (2011) Corneal biomechanics and biomaterials. Annu Rev Biomed Eng. Aug 15;269-95

Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. (2011) Corneal biomechanics and biomaterials. Annu Rev Biomed Eng 13:269-295

Saad A, Gatinel D (2010) Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. Investigative Ophthalmology & Visual Science 51: 5546–5555

Saad A, Gatinel D.

Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. Investigative ophthalmology & visual science 2012;53:2978-92

Saad E, Shammas MC, Shammas HJ. (2013) Scheimpflug corneal power measurements for intraocular lens power calculation in cataract surgery. Am J Ophthalmol. 2013 Sep;156(3):460-7;e2

Santhiago MR, Smadja D, Wilson SE, Krueger RR, Monteiro ML, Randleman JB. Role of percent tissue altered on ectasia after LASIK in eyes with suspicious topography. Journal of refractive surgery 2015;31:258-65 Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D (2008)

Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. J Cataract Refract Surg. May;34(5):789-95

Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M (2013) Pevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. J Ohpthalmic Vis Res. Jul;8(3):213-9

Simonato Alons, Bruno Machado Fontes, Marcelo Palis Ventura, Renato Ambrósio JR (2012)

Repeatability of central corneal thickness measurement with Pentacam HR system. Rev Bra Oftalmol ;71(1):14-7

Schmidt, Schaible (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Verlag 5. Auflage, Kapitel Sehen, S.243-286

Smolek MK, Klyce SD.

Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. Investigative ophthalmology & visual science 1997;38:2290-9

Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, Le T, Stingl A, Leitgeb R. (2012) Precise thickness measurements of Bowman's layer, and tear film. Optom Vis. Sci. 2012 May;89(5):E795-802

Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R et all (2007) Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 48:3026-3031

Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A, Hülle J, Druchkiv V, Richard G, Katz T, Linke SJ.

Correlation of the KISA% Index and Scheimpflug tomography in `normal, `subclinical`, `keratoconus-suspect` and `clinically manifest` keratoconus eyes. Acta ophthalmologica 2015;May93(3):e199-207 Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, et al.

Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry 2014;91:178-86

Steinberg J, Frings A, Mousli A, Casagrande MK, Druchkiv V, Katz T, Linke SJ J Refract Surg. 2016 Jan
<u>New Scheimpflug Dynamic In Vivo Curve Analyses to Characterize Biomechanical</u>
<u>Changes of the Cornea After Cross-linking for Progressive Keratoconus.</u>
32(1):34-9. doi: 10.3928/1081597X-20151207-09.

Steinberg J, Katz T, Lucke K, Frings A, Druchkiv V, Linke SJ. Screening for Keratoconus with new Dynamic Biomechanical in Vivo Scheimpflug Analyses. Cornea 2015;34:1404-12

Steinberg J, Katz T, Mousli A et al.

Corneal biomechanical changes after crosslinking for progressive keratoconus with the corneal visualization scheimpflug technology. Journal of ophthalmology 2014;2014:579190

Stoiber J (2008) Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 225: R121–136

Tian L, Huang YF, Wang LQ, et al.

Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. Journal of ophthalmology 2014;2014:147516

Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, Alitalo T (2002)

A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. Invest Ophthalmol Vis Sci. Oct;43(10):3160-4

Vazirani J, Basu S. (2013) Keratoconus:current perspectives. Clin Ophthalmol. 7:2019-2030

Vega-Estrada A, Alio JL, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. (2013) Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric impairment. AM J Opththalmol. Mar;155(3):575-584

Villavicencio OF, Gilani F, Henriquez MA, Izquierdo L, Ambrosio RR, Belin MW. Independent Population Validation of the Belin/Ambròsio Enhanced Ectasia display: Implications for Keratoconus studies and screening; Int J Kerat ECT Cor Dis 2014;3(1):1-8

Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, et al.

Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients. Journal of refractive surgery 2016;32:550-61

Vinciguerra R, Ambrosio RR, Elsheikh A et al.

Detection of Keratoconus with a new Corvis ST Biomechanical Index: JRS, 2016; in press

Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ.

Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in pediatric patients. BioMed research international 2014;2014:140461

Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. (2008) The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. Eye (Lond). Apr;22(4):534-41

Wilson SE, Hong JW. (2000) Bowman's layer structure and function:critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. Cornea. Jul;19(4):417-20 Wollensak G. (2006) Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol. Aug;17(4):356-60

Ye C, Yu M, Lai G, Jhanji V.

Variability of Corneal Deformation Response in Normal and Keratoconic Eyes. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry 2015;92:e149-53

Zadnik K, Barr JT, Erdington TB et al (1998)Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. Invest OpthalmolVis Sci 39(13):2537-2546

Z. Gatzioufas, B. Seitz Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus Ophthalmologie 2013 S.1-7

Zuberbuhler B, Tuft S, Gartry D, Spokes D (2013) Corneal Surgery, Springer Verlag, 1. Auflage, Kapitel 1 Introduction-Anatomy of the Cornea. Jul;19(4):417-20

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Übersichtsdarstellung des rechten Augenapfels (Augenheilkunde, Grehn, 30. Auflage, Springer, S.3)
- Abbildung 2: Histologischer Aufbau der gesunden Hornhaut (Klinische Ohthalmologie Lehrbuch und Altas 6.Auflage, S.254, Kanski)
- Abbildung 3: Darstellung einer kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut (Fachzeitschrift Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)
- Abbildung 4: Charakteristisches klinische Zeichen bei Keratokonus, Fleischer Ring (Pfeil)(Fachzeitschrift Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)
- Abbildung 5: b.Parazentrale Verdünnung der Hornhaut (Pfeil), c. Vogt-Linien (Fachzeitschrift, Der Ophthalmologe, Band 114, Heft 6, Juni 2017, S.573)
- Abbildung 5 d: Munson-Zeichen: Der Keratokonus kann bei Blick nach unten das Unterlied verformen (Atlas der Augenkrankheiten,D.J. Spalton, R.A. Hitchings, P.A Hunter, 2. Überarbeitete und erweiterte Auflage,S.114 Thieme)
- Abbildung 6: Spaltlampenmikroskopische Aufnahme eines implanierten Intacs (Intrakorneale Ringsegment, Fachzeitschrift der Ophthalmologe, Band 110 Heft 9, Sep.2013, S.824)
- Abbildung 7: a. Präoperativ nach photodynamischer Therapie (Riboflavin UVA-A-Crosslinking), b. Reizfreier Befund 6 Wochen postoperativ (Fachzeitschrift, Der Ophthalmologe, Band 110, Heft 7, Juli 2013, S. 610)

- Abbildung 8: Darstellung eines Myo-Rings, die in die Hornhaut eingebracht wurde (Praxis Zentrumsehstärke)
- Abbildung 9: Übersichtsdarstellung der Pentacam Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus
- Abbildung 10: Vier-Felder Darstellung einer Pentacam-Analyse eines Patienten mit Verdacht auf Keratokonus (Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus)
- Abbildung 11: Vier-Felder Darstellung einer Pentacam-Analyse eines Patienten mit klinisch manifestem Keratokonus (Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus)
- Abbildung 12: Anordnung der Analysen: Höhendaten der Vorderfläche (oben links), Höhendaten der Rückfläche (oben rechts), Krümmungskarte der Vorderfläche (unten links) und Dickendarstellung (unten rechts)(Interpretationsleitfaden, Pentacam, Fa. Oculus)
- Abbildung 13: Darstellung des Analysescreens des Corvis-ST® Displays nach erfolgter Messung (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012-03/de)
- Abbildung 14: Darstellung des Analysescreens des Corvis-ST® Displays nach erfolgter Messung (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012-03/de)
- Abbildung 15: Grafische Darstellung der Ermittlung exemplarischer Corvis-ST® Parameter (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012-03/de)
- Abbildung 16: Grafische Darstellung nach dem Luftimpuls auf die Hornhaut und deren Reaktion (Gebrauchsanweisung Corvis® ST (G/72100/2012-03/de)

Abbildung 17: Darstellung der "reiver operating curves (ROC) zur graphischen Erfassung der Sensitivität und Spezifität ausgewählter Corvis-ST Indices.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationsschema nach Amsler

Tabelle 2: Klassifikationsschema nach Krumeich

Tabelle 3: Topografisch und Tomografische Parameter bei Patienten mit gesundem Auge (NA) und Patienten mit Keratokonus (KCE)

Tabelle 4: Beschreibende und statistische Analysen des neuen biomechanischen Index (CBI-Corvis Biomechanical Index) und Parameter abgeleitet von der ehemaligen Corvis-ST (CST) Software Version

9. Abkürzungsverzeichnis

- A1-Df- Deflektionslänge der ersten Applanation
- ARTh- Ambrosio Dickenrelation durch die horizontalen Meridiane
- bIOD- Biomechanisch korrigierter IOD
- CBI- Corneal Biomechanical Index
- CCT- Central Corneal Thickness (Hornhautdicke)
- CST- Corvis-ST(Corneal Visualization Scheimpflug Technology,Oculus)
- CXL- Crosslinking
- D- Dioptrien
- DALK- Deep anterior lamellar kertoplasty
- DCR- Dynamic Corneal Response
- Elevation- Vorwölbung der Hornhaut
- I-S- Inferior-Superior (untere und obere Hemisphäre)
- IOD- Intraokularer Druck
- Kmax- Keratometrisches Maximum
- KK- Keratokonus
- mCBI- modifizierter CBI= CBI- ARTh

Corvis Biomechanical Index ohne topografische Parameter

- NA- Normale Auge
- PMMA- Polymethylacylat
- PTI- Percentage Thickness Increase
- ROC- Receiver Operating Characteristics
- Rp- Resultant Pressure
- ST- Stiffness Parameter (Festigkeitsparameter)

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Stephan Linke für die Möglichkeit und das Vertrauen an der Klinik für Augenheilkunde in Hamburg Eppendorf meine Promotionsarbeit verfassen zu dürfen.

Zusätzlich möchte ich mich für die Überlassung des Themas bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinem Betreuer Dr. Johannes Steinberg für die motivierende Unterstützung und der tollen Betreuung während der Datenerhebung und auch bei der Überwachung der Analysen und für seinen kritischen Diskurs und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente. Sie standen mir immer bei Fragen zur Seite und hatten Zeit mit Emails Fragen zu beantworten. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ich möchte mich gerne bei Vasyl Druchkiv für die Hilfe und Überwachung der statistischen Datenanalyse bedanken.

Großer Dank auch an die Firma Care Vision sowie auch den Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde für die Nutzung der Räumlichkeiten, die Offenheit für Fragen und den freundlichen Umgang und den Patienten für die Bereitstellung der Daten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren liebevolle Unterstützung, Motivation und Rückhalt ich heute nicht an diesem Punkt meines Lebens stände und die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglichten. Ganz besonderen Dank dafür, dass Sie immer das Beste für meine Schwester und mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben. Zusätzlich möchte ich auch meiner Schwester bedanken, die mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite stand.

Von Herzen danke ich meinem Lebensgefährten für sein Verständnis,

Durchhaltevermögen, motivierende Unterstützung, Kraft und Liebe während meines gesamten Studiums und der Verfassung der Dissertation.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname: Nachname: Nazanin Eslami Amirabadi

Tätigkeit

Weiterbildungsassistentin in der Kieferorthopädie

März 2017 bis jetzt

Assistenzzahnärztin

August 2015- Februar 2017

Universitätsausbildung

April 2014 bis jetzt	Dissertation am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf Klinik für Augenheilkunde
November 2014	Approbation in der Zahnheilkunde im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Oktober 2008- Januar 2014	Zahnheilkunde im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Schulausbildung

06/2008

08/2002- 06/2008 08/2001- 06/2002 08/1999- 06/2001 08/1995- 06/1999 Abitur (Gesamtnote 1,7) Kurt Tucholsky Gymnasium Hamburg Schule Luruper Hauptstraße Hamburg Goethe Gymnasium Hamburg Grundschule Langbarheide Hamburg

12. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift:

13. Artikel im Journal of Refractive Surgery

"Keratoconus Screening With Dynamic Biomechanical In Vivo Scheimpflug Analyses: A Proof-of-Concept Study." Steinberg J, Amirabadi NE, Frings A, Mehlan J, Katz T, Linke SJ. J Refract Surg. 2017 Nov 1;33(11):773-778.

Abstract

PURPOSE:

This proof-of-concept study was designed to analyze the ability of in vivo biomechanical corneal analyses with the corneal visualization Scheimpflug technology (CorvisST; Oculus Optikgeräte, Wetzlar, Germany) to differentiate between normal eyes and eyes with manifest keratoconus after strictly eliminating the potential confounding factors intraocular pressure (IOP) and central corneal thickness (CCT).

METHODS:

In this retrospective, cross-sectional study, after pairwise matching for CCT and IOP, 29 normal eyes and 29 keratoconic eyes (one eye from each patient) were selected as study population. Older CorvisST parameters and the new Corvis Biomechanical Index (CBI), including several biomechanical and one tomographic parameter, as well as an adjusted CBI (aCBI) (including only biomechanical parameters), were compared regarding their discriminative ability between both groups.

RESULTS:

None of the CorvisST parameters of the former software version demonstrated statistically significant differences between normal and keratoconic eyes. On the other hand, the CBI and aCBI reached accuracies of 0.91 and 0.93, respectively, to discriminate between CCT- and IOP-matched normal and keratoconic eyes (CBI: [AUC/sensitivity/specificity]: 0.961/0.90/0.93; aCBI: [AUC/sensitivity/specificity]: 0.986/0.93/0.93).

CONCLUSIONS:

This study demonstrated that the concept of keratoconus screening with the CorvisST is effective in differentiating keratoconic from non-keratoconic eyes. The next steps will be testing the indices in subclinical keratoconus cases and hopefully combining biomechanical analyses with already established topography and tomography indices to further improve current keratoconus screening. [J Refract Surg. 2017;33(11):773-778.].