

Diplomarbeit

Keratokoniuslokalisation

Vergleich unterschiedlicher tomographischer Parameter

eingereicht von

Alexander Kollenc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von Betreuer/in

Priv.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Jutta Horwath-Winter

Priv.Doz. Dr. Dr. Gernot Steinwender

Graz, am 24. Jänner 2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24. Jänner 2020

Alexander Kollenc eh

DANKSAGUNG

Ich möchte mich in erster Linie bei meinem Betreuer Herrn Priv.Doz.Dr.Dr. Gernot Steinwender sowie meiner Betreuerin Frau Priv.Doz.ⁱⁿDr.ⁱⁿ Jutta Horwath-Winter bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit hervorragend betreut haben. Von der Idee über den Ethikantrag bis hin zur Auswertung der Ergebnisse und Erstellung der Arbeit waren sie für mich immer erreichbar und haben mich in fachlichen sowie organisatorischen Bereichen tatkräftig unterstützt.

Ein besonderer Dank gilt dabei Herrn Priv.Doz.Dr.Dr. Gernot Steinwender, der mir bei zahlreichen Treffen und Telefonaten stets die Möglichkeit gab Fragen einzubringen und Ideen mit ihm zu besprechen. Seine klinische und wissenschaftliche Erfahrung sowie seine Motivation sind für mich beeindruckend und vorbildlich. Ich habe es besonders geschätzt, während der gesamten Zeit das Gefühl zu haben mit ihm auf Augenhöhe kommunizieren zu können.

Ein weiterer großer Dank gilt Fr. Univ.- Ass.ⁱⁿDipl.-Ing.ⁱⁿ Andrea Borenich, die sich um die statistische Auswertung der Daten kümmerte. Neben der raschen und äußerst kompetenten Erstellung von statistischen Berichten, bin ich besonders dankbar für ihre konstruktiven Vorschläge zur Datenanalyse. Ein Gedankenaustausch, ob schriftlich oder persönlich, war immer möglich und hat mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Michael Sommer, der mir die Datenbeschaffung wesentlich erleichtert hat, indem er mir zahlreiche Rohdaten zur Verfügung gestellt hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer bestärken und mir helfen meine Energie und Motivation aufzufrischen und damit Arbeiten wie diese erst möglich machen.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Als Keratokonus bezeichnet man eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut (Kornea), die durch eine kegelförmige Vorwölbung sowie Ausdünnung charakterisiert ist. Die exakte tomographische Determination der Keratokonus Lokalisation wird sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie immer wichtiger. In dieser Arbeit wurden Distanzen zwischen Lokalisationen von unterschiedlichen Punkten zur Beschreibung des Keratokonus retrospektiv analysiert und ausgewertet.

Patienten und Patientinnen und Methoden

Koordinaten von PM, MAE, MPE, Kmax sowie tKmax wurden von insgesamt 92 Patienten und Patientinnen bzw. 163 Augen bestimmt und die Distanzen zwischen ihnen errechnet. In die Auswertung eingeschlossen wurden sowohl Patienten und Patientinnen zwischen 12 und 44 Jahren. Zu den Ausschlusskriterien zählten: eine stattgehabte Augenoperation, eine zentrale Hornhauttrübung sowie fehlerhafte Messungen der Pentacam.

Die Abstände der Lokalisationen dieser Punkte zueinander wurden in verschiedenen Stadien des Keratokonus betrachtet. Für die Abschätzung des Erkrankungsstadiums wurde der D Wert herangezogen.

Ergebnisse

Die geringsten Abstände zeigten sich zwischen MPE und MAE (im Median 0.2 mm für linke Augen bzw. 0.3 mm für rechte Augen), gefolgt von PM und MPE (0.4 mm im Median links und 0.3 mm rechts) sowie PM und MAE (0.5 mm und 0.6 mm). Es konnte ein signifikantes indirektes Verhältnis zwischen dem D Wert und den relativen Abständen in allen Gruppen aufgezeigt werden, was bedeutet, dass in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung die relativen Unterschiede geringer werden.

Schlussfolgerung

Es gibt Unterschiede zwischen den verschiedenen, hier berechneten Messparametern, eines Keratokonus. In beginnenden Stadien sind diese

Unterschiede größer als in fortgeschrittenen Stadien. PM, MAE und MPE scheinen sich am besten zur Beschreibung des Keratokonuszentrums zu eignen da die Unterschiede zwischen diesen Parametern am geringsten sind.

SUMMARY

Purpose

Keratoconus is known as a non-inflammatory alteration of the human cornea, which is characterized by a cone shaped ectasia and thinning. The exact tomographic determination of the keratoconus localization is gaining importance in both clinical and therapeutic areas.

Patients and methods

Coordinates of PM, MAE, MPE, Kmax and tKmax of 92 patients respectively 163 eyes were determined and distances between them calculated. Included in the study were male and female patients between 12 and 44 years.

Ocular surgery, central corneal hazing and incorrect measurements of the OCULUS Pentacam were reasons for exclusion. The distances between the coordinates were evaluated in different stages of the disease. The D Value was used to estimate the progression of the keratoconus.

Results

The smallest deviations were detected between MPE and MAE (median of 0.2 mm for left eyes and 0.3 mm for right eyes), followed by PM and MPE (median of 0.4 mm for left eyes and 0.3 mm for right eyes) and PM and MAE (0.5 mm and 0.6 mm). All groups showed significant indirect relations between the D value and relative distances, which means that relative distances between the points get smaller in later stages of the disease.

Conclusion

There are deviations between different points of keratoconus localization, more pronounced in eyes with less advanced stages of disease. The smallest deviations were detected between PM, MPE and MAE. Therefore, these points seem to be most accurate to determine the center of a keratoconus.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 Keratokonus.....	7
1.1 Krankheitsbild	7
1.2 Prävalenz.....	9
2 Diagnostik	9
2.1 Refraktion Visus	9
2.2 Spaltlampenuntersuchung.....	11
2.3 Bildgebung	13
2.3.1 Scheimpflug Tomographie.....	13
2.3.1.1 Darstellung und Interpretation	15
2.3.1.1.1 Axiale und tangentielle keratometrische Karte.....	16
2.3.1.1.2 Refraktive Karte.....	17
2.3.1.1.3 Höhenkarte.....	17
2.3.2 Optische Kohärenztomographie.....	18
2.4 Korneale Biomechanik	19
2.4.1 Messung der kornealen Biomechanik	19
2.5 Stadieneinteilung.....	20
2.5.1 Amsler Krumeich-Klassifikation	20
2.5.2 Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display	21
2.5.2.1 Verwendete Höhendaten.....	21
2.5.2.2 Verwendete Pachymetrie-Daten	22
2.5.2.3 Berechnung des finalen D Werts.....	23
3 Therapie.....	25
3.1.1 Kontaktlinsen, Brille.....	25
3.1.2 Korneales Crosslinking.....	28
3.1.2.1 Dresdner Protokoll	28
3.1.2.2 Akzeleriertes Crosslinking	29
3.1.2.3 Transepitheliales Crosslinking.....	29
3.1.2.4 Customized Crosslinking	30
3.1.2.5 Indikation	31
3.1.3 Intrakorneale Ringsegmente	32
3.1.4 Phake intraokulare Linsen	33

3.1.5	Keratoplastik.....	33
4	Fragestellung.....	34
5	Studiendesign.....	36
5.1	<i>Methoden/Patienten und Patientinnen.....</i>	<i>36</i>
5.2	<i>Datenerhebung.....</i>	<i>36</i>
5.2.1	Definitionen der untersuchten Parameter zur Beschreibung der Keratokonuslokalisierung.....	36
5.2.2	Ermittlung der Lokalisation.....	37
5.3	<i>Ermittlung der Distanzen zwischen den einzelnen Lokalisationen.....</i>	<i>39</i>
5.4	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>40</i>
6	Ergebnisse.....	41
6.1	<i>Deskriptive Statistik.....</i>	<i>41</i>
6.2	<i>Koordinaten der Lokalisationen.....</i>	<i>42</i>
6.3	<i>Distanzen zwischen den Lokalisationen.....</i>	<i>46</i>
6.4	<i>Korrelation zwischen Distanzen und dem D Wert.....</i>	<i>49</i>
7	Diskussion.....	50
8	Konklusion.....	52
9	Literaturverzeichnis.....	53

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

Apex	Spitze der Hornhaut
ART	Ambrosio Relational Thickness
BAD	Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display
BFS	Best Fit Sphere
Corvis ST	Corneal Visualization Scheimpflug Technology
CXL	Korneales Crosslinking
D	Brechkraft in Dioptrien
D Wert	Maß für den Fortschritt des Keratokonus im BAD
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
dpt	Dioptrie
Ektasie	Vorwölbung eines Gewebes
ICRS	Intrakorneale Ringsegmente
K1	Flacher Radius der Hornhaut
K2	Steiler Radius der Hornhaut
Keratometrische Karte	Karte, die die korneale Krümmung darstellt
KK	Keratokonius
Kmax	Steilster Krümmungsradius
Korneale Topographie	Messkarte der Hornhaut
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
MAE	Maximale Anteriore Elevation
MPE	Maximale Posteriore Elevation
mW	Milliwatt
n	Refraktiver Index
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCULUS Pentacam	Scheimpflugkamera zur Vermessung des vorderen Augenabschnittes der Firma OCULUS
ORA	Ocular Response Analyzer
Pachymetrie	Messung der Hornhautdicke

PIOL	Phake Intraokularlinse
PKP	Perforierende Keratoplastik
PM	Pachymin
Q1	Unteres Quartil
Q3	Oberes Quartil
r	Krümmungsradius in Metern
RGP-Linsen	Rigid Gaspermeable Linsen
SD	Standardabweichung
SHI	Second Harmonic Imaging
Sphärische Aberration	Kugelgestaltsfehler der Hornhaut
tKmax	Steilster Krümmungsradius in der tangentialen Karte
UVA	Ultraviolett Strahlung A

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aufbau einer normalen Hornhaut (4)	8
Abbildung 2: Fortgeschrittener Keratokonus in seitlicher Ansicht (6)	9
Abbildung 3: Simulation des Seheindrucks eines normalen Auges und eines Auges mit Keratokonus beim Achsenabgleich mit einem Kreuzzylinder von 0,5 dpt. (3)	10
Abbildung 4: Spaltlampenbild mit Stromanarben und Vogt'schen Linien (6)	11
Abbildung 5: Spaltlampenbild eines Keratokonus mit Ödembildung (9)	12
Abbildung 6: Munson Zeichen beim Blick nach unten (11).....	12
Abbildung 7: Prinzip der Scheimpflugkamera (12)	13
Abbildung 8: Übersichtsdarstellung (13).....	14
Abbildung 9: Vergleich tangentiale (links) und sagittale (rechts) Krümmung (13)	16
Abbildung 10: Axiale Karte (links) im Vergleich zur tangentialen Karte (rechts) der Hornhautvorderfläche (13)	17
Abbildung 11: Darstellung der Höhendaten (13)	18
Abbildung 12: Druckverlauf des Luftstoßes, Applanationssignale und Hysterese (15)	20
Abbildung 13: Stadieneinteilung des Keratokonus in Grad I bis IV nach Amsler und Krumeich (10).....	21
Abbildung 14: Berechnung der Referenzfläche	22
Abbildung 15: Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display (13).....	24
Abbildung 16: Indizes des Displays (13)	25
Abbildung 17: Simulierter Seheindruck eines Auges mit moderatem Keratokonus bei einem Pupillendurchmesser von 2, 4 und 6 mm (3)	26
Abbildung 18: Fluoreszeinbild bei der Anpassung einer Keratokonuslinse (5).....	27
Abbildung 19: Schematische Darstellung des Crosslinkings (7).....	29
Abbildung 20: Konzentrische Anordnung der Bestrahlungsflächen in Abhängigkeit der Höhenkarte der Hornhaurückfläche	31
Abbildung 21: Intrakorneale Ringsegmente in der Frontalansicht (a) sowie ein Spaltbild im Detail (b) (3).....	32
Abbildung 22: Vergleich unterschiedlicher Topographiekarten mit zugehörigem Zentrum (Pfeil) (23).....	35
Abbildung 23: Farbdarstellung der Hornhautdicke (13).....	38

Abbildung 24: Schematische Darstellung der Koordinatenermittlung.....	39
Abbildung 25: Verteilung des Parameters Dünnsste Hornhautstelle (Pachymin)...	42
Abbildung 26: Verteilung des Parameters Maximale Posteriore Elevation.....	43
Abbildung 27: Verteilung des Parameters Maximale Anteriore Elevation.....	43
Abbildung 28: Verteilung des Parameters Kmax.....	44
Abbildung 29: Verteilung des Parameters tKmax.....	44
Abbildung 30: Vergleich Verteilung verschiedener Messparameter	45
Abbildung 31: Boxplotdarstellung der Distanzen.....	46

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Deskriptive Statistik	41
Tabelle 2: Analyse der gepaarten Daten	48
Tabelle 3: Korrelation nach Spearman zwischen dem D-Wert und den Distanzen	49

1 Keratokonus

1.1 Krankheitsbild

Der Keratokonus ist eine meist bilateral, häufig asymmetrisch auftretende Augenerkrankung, die durch eine Verdünnung und Vorwölbung der Hornhaut charakterisiert ist. Veränderungen der Biomechanik, Faserausrichtung und Verteilung des Kollagens sowie der Proteoglykane und Enzymhomöostase der Hornhaut sind weitere Charakteristika. (1)

Das Gewebe der menschlichen Hornhaut besteht aus verschiedenen Schichten. Mehr als 90 % der Dicke und damit mit Abstand der größte Teil wird durch das Stroma gebildet, welches wiederum aus ca. 200 Lamellen mit einer Dicke von 1,5 bis 2,5 μm aufgebaut ist. (siehe Hornhautaufbau Abbildung 1) Jede dieser Lamellen ist zusammengesetzt aus parallelen Kollagenfibrillen, welche in einer optisch homogenen Grundsubstanz eingebettet sind. Die reguläre Anordnung der Fibrillen in jeder Lamelle ist verantwortlich für die Transparenz des Gewebes. Die Orientierung der aufeinander folgenden Lamellen hingegen ist entscheidend für die Stabilität der Hornhaut. Aufgrund der kritischen Abhängigkeit der Form und der mechanischen Stabilität von der Orientierung der Fibrillen in den Lamellen der Kornea sind Erkrankungen wie Keratokonus assoziiert mit Veränderungen der Anordnung der Hornhautfibrillen. Untersuchungen mittels SHI-Mikroskopie (SHI = second harmonic Imaging) zeigten vor allem einen ungeordneten Verlauf der Kollagenfaserbündel im vorderen Hornhautstroma. (2),(3)

Abbildung 1 zeigt den histologischen Aufbau einer normalen Hornhaut. Das Hornhautepithel ist ein geschichtetes, nicht verhornendes Plattenepithel und nimmt ca. 10 % der gesamten Hornhautdicke ein, die Gesamtdicke des Epithels im Zentrum beträgt ca. 50 μm . Die Basalmembran ist 0,15 – 1,5 μm dick, die darunterliegende Schicht wird als Bowman-Membran bezeichnet und weist eine Dicke von 8 – 14 μm auf. Das korneale Stroma nimmt ca. 90 % der gesamten Hornhautdicke ein und ist ca. 500 μm dick. Bei der Descemet-Membran handelt es sich um die Basalmembran der kornealen Endothelzellen. Das Hornhautendothel setzt sich aus einer Einzelschicht von ungefähr 5000 polygonalen Zellen zusammen. (4)

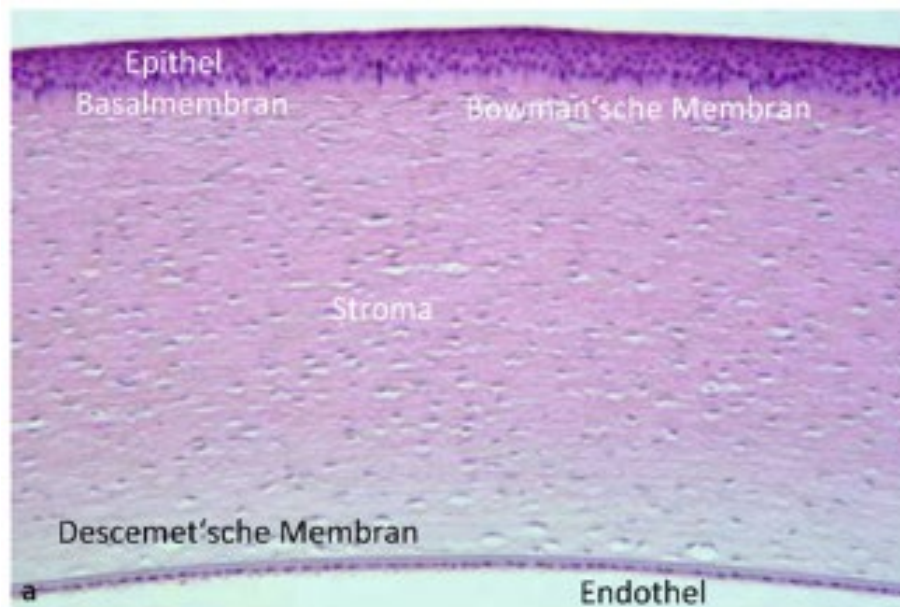


Abbildung 1: Aufbau einer normalen Hornhaut (4)

Es handelt sich beim Keratokonus um eine multifaktorielle Erkrankung, wobei auch Risikofaktoren für die Entstehung und Progression des Keratokonus beschrieben sind. Erkrankungen des Bindegewebes (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom), Atopie und mechanische Einflüsse wie Augenreiben und „floppy eyelid“ stehen im Zusammenhang mit dem Keratokonus, aber auch Trisomie 21, eine positive Familienanamnese, die Ethnizität (z. B. Asiaten, Araber) sowie die Leber'sche Kongenitale Amaurose sind Risikofaktoren für die Entstehung. (5)

Die zunehmende Verdünnung der Hornhaut bedingt im Laufe der Zeit eine Formveränderung der Hornhaut. Die sphärische Form geht immer mehr in eine konische Form über, was wiederum zu typischen Sehverschlechterungen führt. Abhängig von der Lokalisation des Konus bzw. seiner genauen Form ergeben sich unterschiedliche optische Phänomene. Die inferiore Ansteilung der Hornhaut bedingt typisches Schattensehen. Weiters kommt es zu kornealem Astigmatismus und starken Myopien aufgrund der höheren Brechkraft durch die Aufsteilung der Hornhautvorderfläche.

In fortgeschrittenen Stadien können auch Epithelunregelmäßigkeiten und Stromanarben zur Beeinträchtigung der Sehschärfe führen. (3)

Abbildung 2 zeigt einen fortgeschrittenen Keratokonus in seitlicher Ansicht. (6)



Abbildung 2: Fortgeschrittener Keratokonus in seitlicher Ansicht (6)

1.2 Prävalenz

In den meisten Fällen wird ein Keratokonus in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter, also in der 2.- 4. Lebensdekade diagnostiziert. (3)

Die Häufigkeit des Auftretens des Keratokonus wird in der Fachliteratur auf einen Wert von 1 : 2000 angegeben. Geschätzte Inzidenzen des Keratokonus basieren auf epidemiologischen Studien und reichen von 1 : 3000 bis zu 1 : 80000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die große Spannweite lässt sich wahrscheinlich durch den unterschiedlichen Zugang zu medizinischer Versorgung, verbesserte Diagnostik sowie ethnische Unterschiede erklären. (5)(7)

In den neuesten epidemiologischen Studien aus Dänemark wird die Inzidenz dieser Hornhautpathologie mit 1 : 28000 oder 3,6 neuen Fällen pro 100000 Einwohner angegeben. Die Prävalenz des Keratokonus in der Allgemeinbevölkerung wird dabei auf ca. 50 Fälle pro 100000 Einwohner geschätzt. (8)

2 Diagnostik

2.1 Refraktion Visus

In der Frühphase der Erkrankung sind die Symptome relativ unspezifisch und schleichend. Zu Beginn kommt es häufig zur Myopie (Kurzsichtigkeit aufgrund der

stärkeren Brechkraft) bzw. zum myopen Astigmatismus aufgrund der Zunahme der Hornhautkrümmung.

Unter Astigmatismus versteht man einen Abbildungsfehler auf der Netzhaut, der zustande kommt, wenn das Auge Licht in unterschiedlichen Hauptschnitten (Achsen) unterschiedlich stark bricht. Beim klassischen regulären Astigmatismus stehen die beiden Hauptschnitte senkrecht zueinander. Der reguläre Astigmatismus sowie die Kurz- und Weitsichtigkeit zählen zu den „Abbildungsfehlern niedriger Ordnung“. (4)

Im frühen Stadium des Keratokonus ist die Korrektur des Sehfehlers noch oft mit einer Brille möglich, da die Abbildungsfehler noch niedriger Ordnung sind. Ändern sich bei jungen Fehlsichtigen der Zylinderwert (Dioptrien zum Ausgleich des Astigmatismus) und die Zylinderachse häufig oder besteht ein Zylinderwert mit schräger Achse, sollte an den Keratokonus gedacht werden. Eine schräge Lage der steileren Achse ist deshalb auffällig, da bei gesunden Augen wesentlich häufiger annähernd vertikale oder horizontale Achsen vorkommen. Auch bei langsamer einseitiger Sehverschlechterung sollte an einen Keratokonus gedacht werden. Eine weitere Auffälligkeit besteht im schwierigen Abgleichen der Kreuzzylinder, womit gemeint ist, dass die Ermittlung der optischen Astigmatismuskorrektur erschwert ist. Keratokonus Patienten und Patientinnen berichten hierbei oftmals von einem Schatten neben den Optotypen. (Abbildung 3) (3)

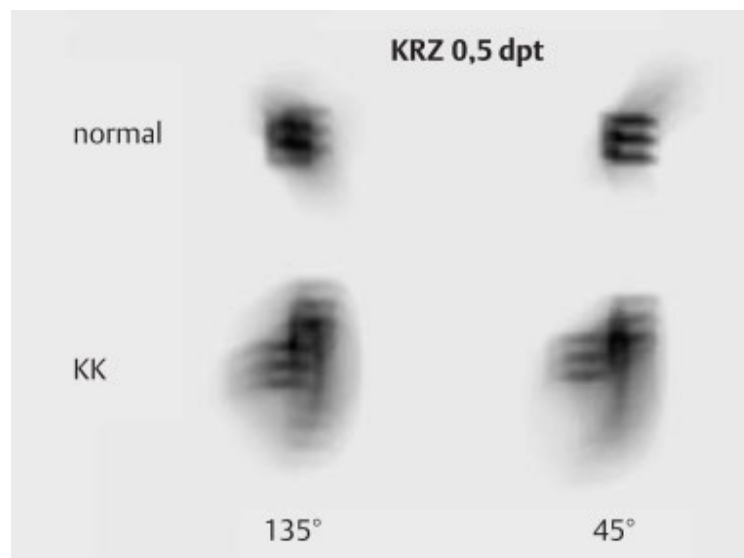


Abbildung 3: Simulation des Seheindrucks eines normalen Auges und eines Auges mit Keratokonus beim Achsenabgleich mit einem Kreuzzylinder von 0,5 dpt. (3)

2.2 Spaltlampenuntersuchung

Verschiedene Phänomene lassen sich an der Spaltlampe erkennen, welche auf einen Keratokonus hindeuten. Die früheste Auffälligkeit ist ein umschriebener Reflex des Hornhautendothels. Dieser Reflex entsteht durch die höhere Krümmung im Bereich der Hornhaurückfläche.

Bei Vogt'schen Linien handelt es sich um feine vertikale Falten im tiefen Stroma und in der Descemet'schen Membran, bei leichtem Druck auf den Bulbus verschwinden diese Linien. Eine weitere Auffälligkeit in der Spaltlampenuntersuchung sind feine Narben im vorderen Stroma der Linse, die durch das Aufbrechen im Bereich der Bowman-Membran im fortgeschrittenen Stadium entstehen. In Abbildung 4 sind ein Spaltlampenbild mit Narbenbildung (gelber Pfeil) und Vogt'schen Linien (weißer Pfeil) dargestellt.

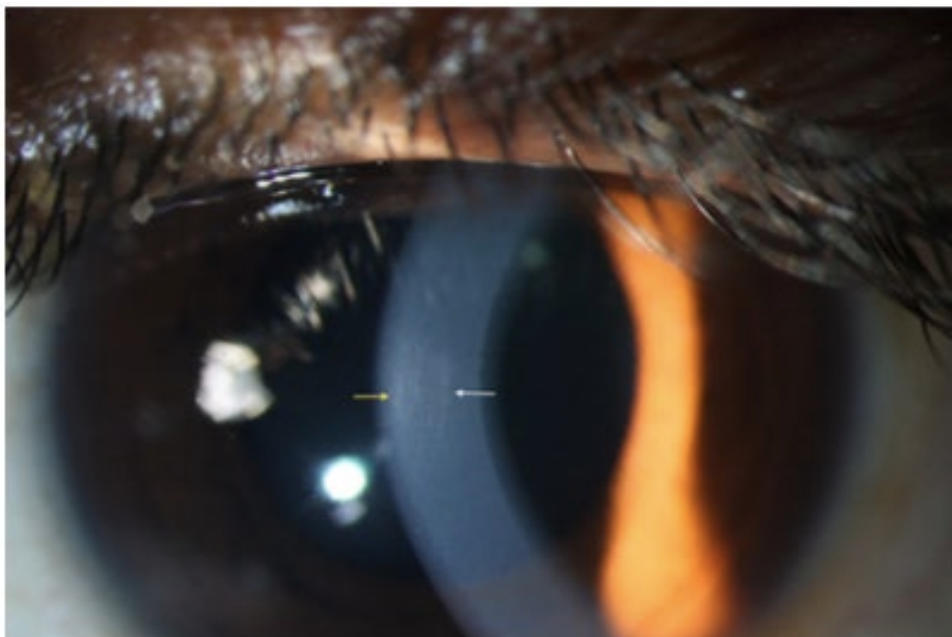


Abbildung 4: Spaltlampenbild mit Stromanarben und Vogt'schen Linien (6)

Noch später können auch akute stromale Ödeme im Bereich des Konus auftreten. Diese entstehen durch Risse in der Descemet'schen Membran und führen in der Regel zu stromalen Hornhautnarben. (Abbildung 5)

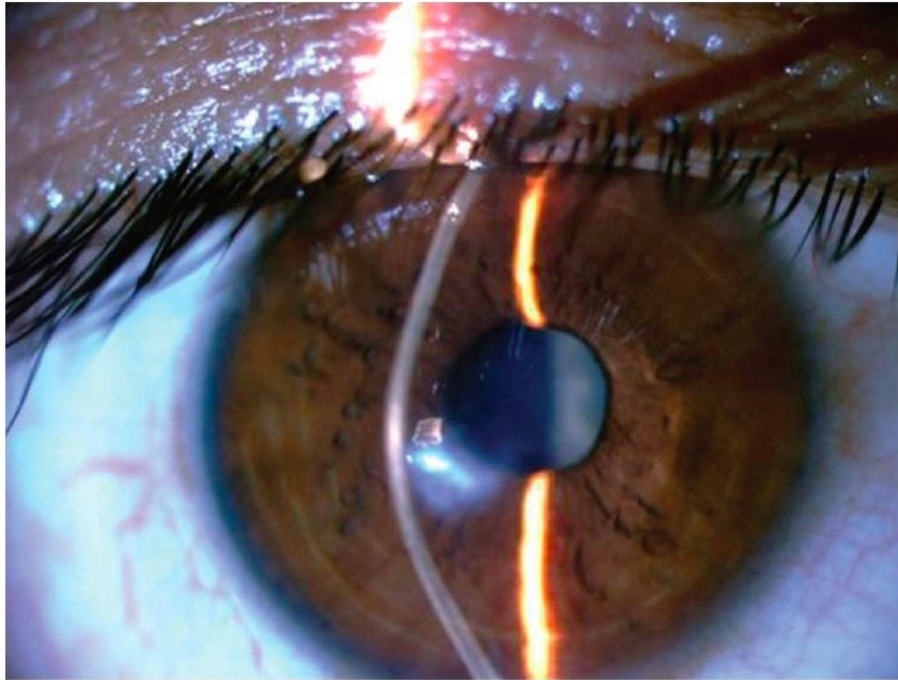


Abbildung 5: Spaltlampenbild eines Keratokonus mit Ödembildung (9)

Auch indirekte Keratokonus Zeichen werden beschrieben:

Beim Munson-Zeichen handelt es sich um eine v-förmige Ausbuchtung des Unterlides beim Abblick (Abbildung 6), beim Rizutti Zeichen kommt es zur Ausbildung eines scharf begrenzten Lichtbalkens im Bereich des Limbus bei Beleuchtung von temporal. (10)(3)



Abbildung 6: Munson Zeichen beim Blick nach unten (11)

2.3 Bildgebung

2.3.1 Scheimpflug Tomographie

Die heutzutage wichtigste Methode zur Diagnostik des Keratokonus sind Scheimpflug-basierte Tomographiesysteme. Sie ermöglichen optische Schnitte der Hornhaut und dadurch eine exakte Darstellung der Vorder- und Rückfläche. Das Prinzip der Scheimpflug Photographie besagt, dass die maximale Schärfe der Objektebene erreicht wird, wenn sich Objekt-, Objektiv- und Bildebene in einer Geraden schneiden. Dieser Umstand ermöglicht es, ein planes Objekt, welches nicht parallel zur Bildebene liegt, komplett im Fokus abzubilden. (12)

Abbildung 7 (A) zeigt das Verhältnis von Objekt-, Objektiv- und Bildebene in einer „normalen“ Kamera. In (B) wird gezeigt, was passiert, wenn Objektebene und Bildebene nicht parallel zueinander liegen und (C) zeigt schematisch das Prinzip der Scheimpflugkamera. (12)

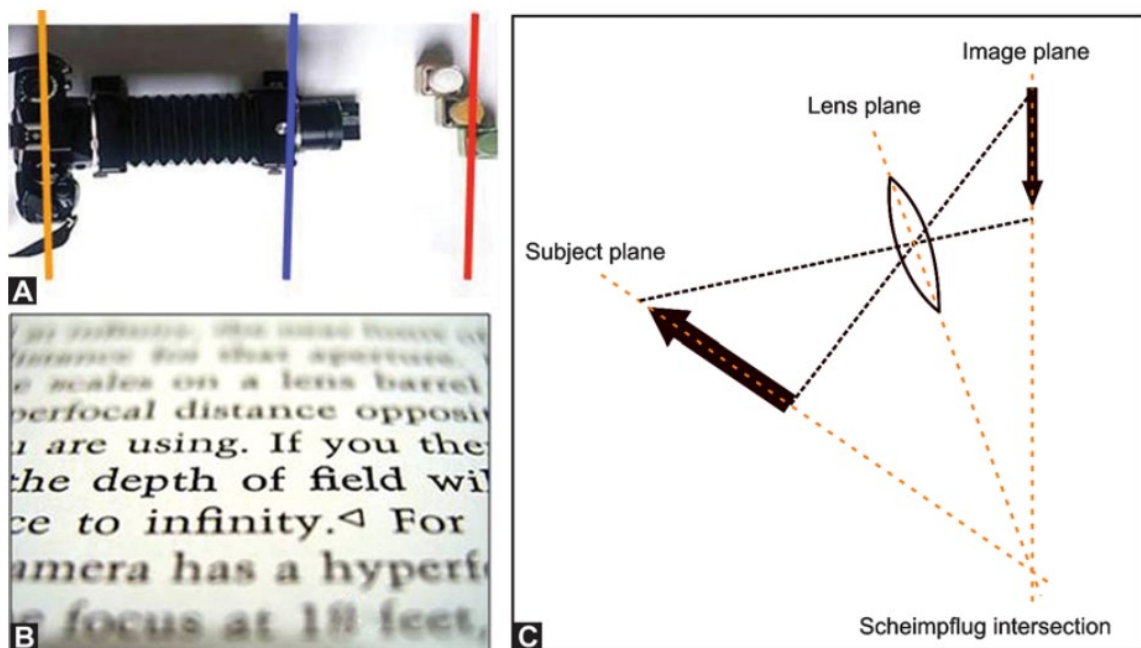


Abbildung 7: Prinzip der Scheimpflugkamera (12)

(A) Darstellung der parallelen Linsen und Bildebene (B) Die Objektebene ist nicht parallel zur Bildebene (C) In einer Scheimpflugkamera kreuzen sich Linsen und Bildebene in einer Fokuslinie, der Scheimpfluglinie

Aus verschiedenen Winkeln aufgenommene Schnittbilder können dann verwendet werden, um Höhendaten der Hornhaut zu berechnen und eine dreidimensionale Rekonstruktion der Hornhaut zu erstellen. Aus diesen Daten lassen sich Karten von

Höhendaten, Krümmung und Brechwerten der Vorder- und Rückfläche sowie Dickenkarten der Hornhaut erzeugen. (4)

Einer der verbreitetsten Scheimpflug-basierten Tomographen ist die OCULUS Pentacam. Abbildung 8 zeigt eine Übersichtsdarstellung über wichtige Messergebnisse wie sie in der Pentacam ausgegeben werden.

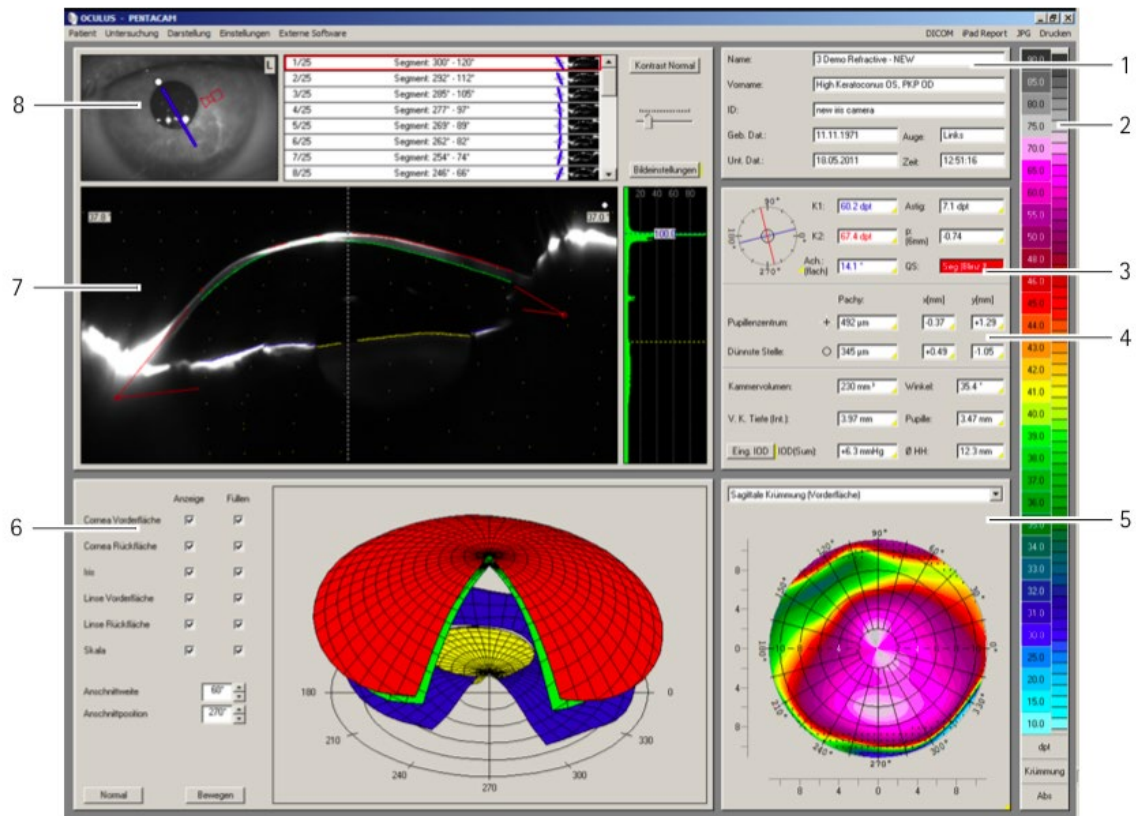


Abbildung 8: Übersichtsdarstellung (13)

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| 1 Untersuchungsdaten | 5 Farbdarstellung |
| 2 Keratometer-Werte | 6 Virtuelles Auge |
| 3 Qualitätsspezifikation | 7 Scheimpflug Bilder |
| 4 Vorderkammer-Analyse | 8 Irisbild |

Im Feld 1 werden patienten- und patientinnenspezifische Daten wie Geburtsdatum, Datum der Untersuchung, untersuchtes Auge usw. ausgegeben. Im Feld 2 werden die Keratometer-Werte in Dioptrien angegeben. Anhand der Formel für die Brechkraft einer optischen Fläche $D = n - 1/r$ (D = Brechkraft in Dioptrien, n = refraktiver Index, r = Krümmungsradius in Metern) wird die Brechkraft der Hornhaut

an jedem beliebigen Punkt der Hornhautkrümmung berechnet. Der Brechungsindex für die menschliche Hornhaut beträgt dabei 1,3375. Stellen mit gleicher Brechkraft werden in gleicher Farbe dargestellt, wobei stärkere Brechungswerte wärmere Farben haben und schwächere Brechungen kühlere Farben. Feld 4 zeigt die Vorderkammeranalyse, wo Werte für die Brechkraft im Pupillenzentrum einmal für den flachen Radius K1 und den steilen Radius K2 sowie deren Mittelwert ausgegeben werden. Das Pupillenzentrum mit zugehörigen Koordinaten sowie die dünnste Stelle mit zugehörigen Koordinaten werden angezeigt. Der Quality Score (QS) zeigt an, ob die Scheimpflugbilder „OK“ sind, also ob die Messung verwendet werden kann. Mögliche Ursachen, warum die Messung nicht verwendet werden kann, könnten das Blinzeln des Patienten oder der Patientin sowie Augenbewegungen während der Untersuchung etc. sein.

Feld 5 zeigt eine Topographiekarte in einer Farbdarstellung, welche eine intuitive Interpretation der Messergebnisse ermöglicht. Am zugehörigen Farbbalken kann der Brechwert für die ausgewählte Karte abgelesen werden. Im Feld 7 werden die Scheimpflugbilder unterschiedlicher Winkel ausgegeben, Feld 8 zeigt dabei das Irisbild und den zugehörigen Schnittwinkel. (13)

2.3.1.1 Darstellung und Interpretation

Mittels farbkodierter Topographiekarten, wie in Abbildung 8 (Feld 5) dargestellt, ist es möglich, quantitative Informationen (Rohdaten) in eine intuitiv interpretierbare Form zu bringen. Karten, die die korneale Krümmung darstellen (keratometrische Karten), sind die häufigsten in der Praxis verwendeten Topographiekarten. Bei kornealen Topographiekarten wird die Krümmung üblicherweise in Dioptrien anstelle des Krümmungsradius in Millimetern angegeben. (4)

Es gibt verschiedene Möglichkeiten korneale Topographiekarten darzustellen:

Axial-keratometrische Karte

- Vorteil: recht einfach interpretierbar, weit verbreitet
- Nachteil: unterschätzt lokale Irregularitäten

Tangential-keratometrische Karte

- Vorteil: berücksichtigt lokale Irregularitäten
- Nachteil: kann die Bedeutung lokaler Irregularitäten überschätzen

Refraktive Karte

- Vorteil: berücksichtigt die korneale sphärische Aberration
- Nachteil: Darstellung der kornealen sphärischen Aberration kann die Formcharakteristika verdecken, wenig verbreitet

Höhenkarte

- Vorteil: beste Darstellung der kornealen Form
- Nachteil: Interpretation benötigt Erfahrung abhängig von Art und Lage der Referenzebene (4)

2.3.1.1.1 Axiale und tangentielle keratometrische Karte

Es gibt grundsätzlich zwei übliche Methoden die Hornhautkurvature zu berechnen und graphisch darzustellen: Die axiale (sagittale) Karte und die meridionale (tangente) Karte. Da sich die Hornhautkurvature entlang eines Meridians ändert, ist eine Anpassung von Kreisausschnitten unterschiedlicher Radien an definierte Abschnitte der Hornhaut notwendig. Der Radius des Kreises, der sich an die Rohdaten der zu rekonstruierenden Region am besten anpassen lässt, entspricht dem Krümmungsradius dieser Region. Bei der axialen Darstellung der Hornhautkurvature befindet sich der Mittelpunkt dieses Kreises auf der sagittalen Achse, während bei der tangentialen Darstellung die Lage des Zentrums des angepassten Kreises variabel ist und die Kreise am jeweils zu rekonstruierenden Meridian ausgerichtet sind. Diese unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden bedingen das unterschiedliche Erscheinungsbild der beiden Darstellungen: Axiale Karten erscheinen ebener und regelmäßiger, während tangentielle Karten unregelmäßiger erscheinen, jedoch lokale Irregularitäten besser hervorheben. (4)

Abbildung 9 zeigt schematisch die Unterschiede zwischen tangentialer und sagittaler Darstellung der Topographiekarten.

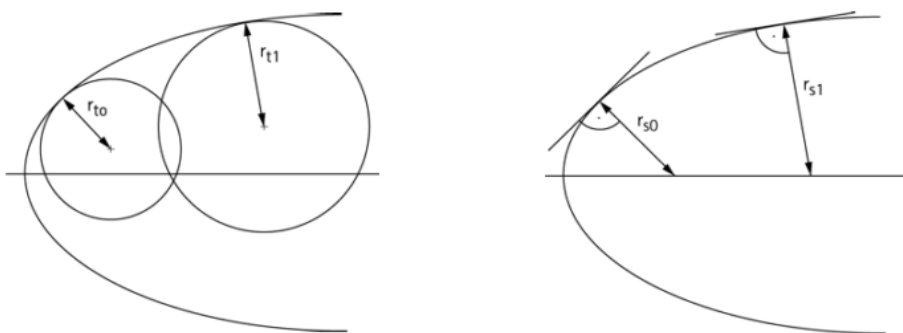


Abbildung 9: Vergleich tangentialer (links) und sagittaler (rechts) Krümmung (13)

In Abbildung 10 sind die axiale und die tangentielle Topographie der Hornhautvorderfläche, wie sie im Pentacam Programm ausgegeben werden, nebeneinander dargestellt. Links im Bild die axiale Karte, welche regelmäßiger erscheint, im Vergleich zur tangentialen Karte rechts, welche lokale Irregularitäten hervorhebt.

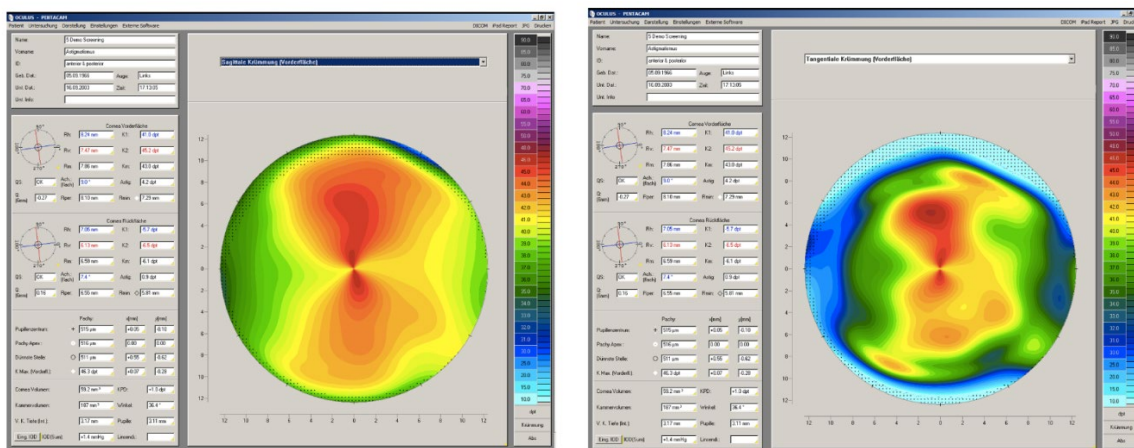


Abbildung 10: Axiale Karte (links) im Vergleich zur tangentialen Karte (rechts) der Hornhautvorderfläche (13)

2.3.1.1.2 Refraktive Karte

Refraktive Karten berücksichtigen, wie axiale und sagittale Karten, ausschließlich die Krümmungsradien der Hornhautvorderfläche. Sie verwenden ebenfalls den gleichen refraktiven Index wie diese Karten. Der einzige Unterschied besteht in der Einbeziehung des refraktiven Index in die Berechnung der Karte, womit die sphärische Aberration in die Berechnung der Brechkraft miteinbezogen wird. (13) Refraktive Karten sind nicht weit verbreitet und auch in dieser Arbeit nicht eingesetzt worden, weshalb nicht weiter darauf eingegangen wird.

2.3.1.1.3 Höhenkarte

Eine korneale Höhenkarte kann mit der Höhenkarte der Erde verglichen werden. Während bei der topographischen Karte der Erde die Erhöhungen in Bezug auf den Meeresspiegel dargestellt werden, werden bei einer kornealen Höhenkarte die Erhebungen relativ zu einer definierten Referenzebene dargestellt. In den meisten Fällen handelt es sich bei so einer Referenzebene um eine Referenzsphäre oder genauer um eine sogenannte „Best Fit Sphere“. Bei der Berechnung dieser „Best Fit Sphere“ wird der Radius solange verändert bis die Residuen zwischen Rohdaten und der Referenzsphäre minimal sind. Die Erhebungen oberhalb der BFS werden

durch warme Farben dargestellt, während Punkte unterhalb der BFS mit kalten Farben gekennzeichnet werden. Die Höhenkarte ermöglicht es, die Distanz zwischen der „Best Fit Sphere“ und der tatsächlichen Erhebung in einem Punkt bzw. in einer Zone darzustellen. Dieser Wert wird im klinischen Alltag als Elevation bezeichnet. (4)

Abbildung 11 zeigt eine Höhenkarte wie sie in der OCULUS Pentacam ausgegeben wird.

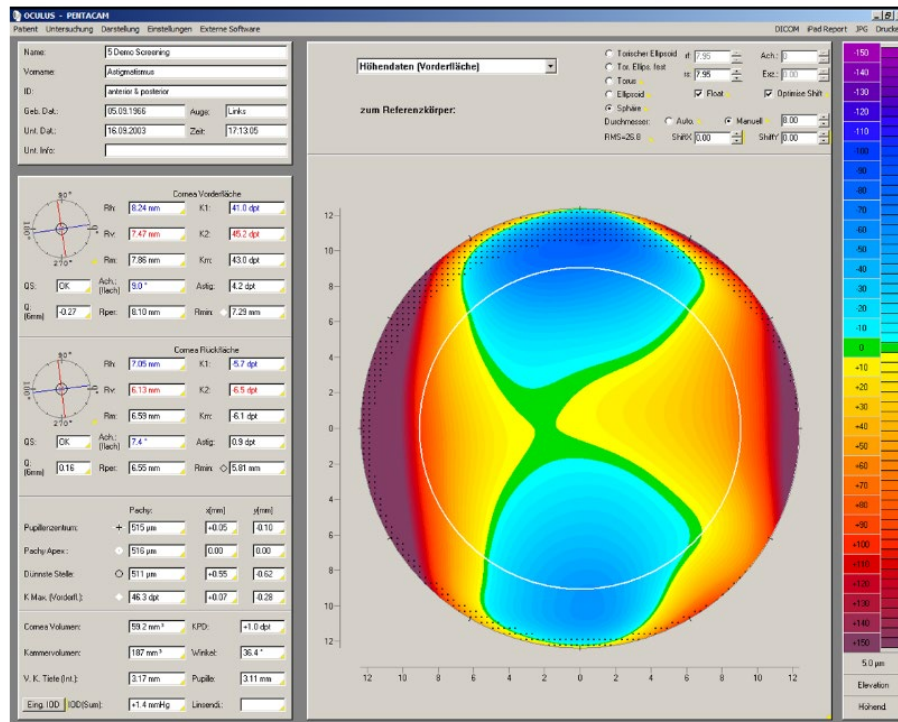


Abbildung 11: Darstellung der Höhendaten (13)

2.3.2 Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) wird in der Augenheilkunde vor allem zur Beurteilung des hinteren Augenabschnittes und hier vor allem zur Beurteilung der Makula eingesetzt.

Bei diesem Verfahren wird ein Laserstrahl in das Auge gesendet, welcher am Gewebe reflektiert wird. Aus dem Interferenzmuster des in das Gewebe eingebrachten Signals und eines Referenzsignals mit bekannter optischer Weglänge kann ein Reflektivitätsprofil entlang des abtastenden Strahles errechnet werden. Die OCT des vorderen Augenabschnittes liefert in Echtzeit hochauflösende Schnittbilder der Hornhaut, des Kammerwinkels, der Iris und der Linse. (4)

2.4 Korneale Biomechanik

Ein manifester Keratokonus lässt sich relativ leicht mittels kornealer Topographie diagnostizieren, frühe und suspekte Formen des Keratokonus sind jedoch weitaus schwieriger festzustellen. (14)

Sowohl für die Entscheidung von refraktiven Eingriffen – ein nicht erkannter Keratokonus kann z.B. zur Ektasie (Vorwölbung und Ausdünnung der Hornhaut) nach LASIK führen – sowie für den frühzeitigen Progressionstopp des Konus wäre es wichtig, Keratokonus Patienten und Patientinnen rechtzeitig zu erkennen, um stabilisierende Interventionen (Korneales Crosslinking siehe 3.1.2) frühestmöglich durchführen zu können. (15)

2.4.1 Messung der kornealen Biomechanik

Um biomechanische Eigenschaften der Hornhaut zu untersuchen, sind heutzutage vor allem zwei Geräte im Einsatz: das Oculus Corvis ST sowie der Ocular Response Analyzer (ORA). Beim Ocular Response Analyzer handelt es sich um ein Gerät zur biomechanischen Messung der Hornhaut in vivo. Mittels eines kurzen Luftstoßes wird die Hornhaut kontrolliert verformt. Die Hornhaut wird zunächst einwärts applaniert und geht danach in eine konkave Phase. Nach Abschalten des Luftstoßes durchläuft sie eine zweite Applanationsphase (Auswärtsapplanatation), bevor sie wieder die Ausgangsform erreicht. (16)

Das Corvis ST (Corneal Visualization Scheimpflug Technology) funktioniert sehr ähnlich, ist zusätzlich aber mit einer Kamera ausgestattet und ermöglicht es, Schnittbilder der Hornhaut während des Deformationsvorgangs zu generieren.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass biochemisch „normale“ Hornhäute steifer sind, länger brauchen um abzuflachen und die Geschwindigkeit der Abflachung geringer ist als bei keratokonischen Hornhäuten. Die Amplitude der Verformung ist bei Augen mit Keratokonus größer, dementsprechend ist auch der Radius am Punkt der stärksten Konkavität kleiner. Diese Eigenschaften werden genutzt, um Augen mit Keratokonus von gesunden Hornhäuten zu unterscheiden. Eine Stadieneinteilung scheint jedoch nicht möglich. (15)

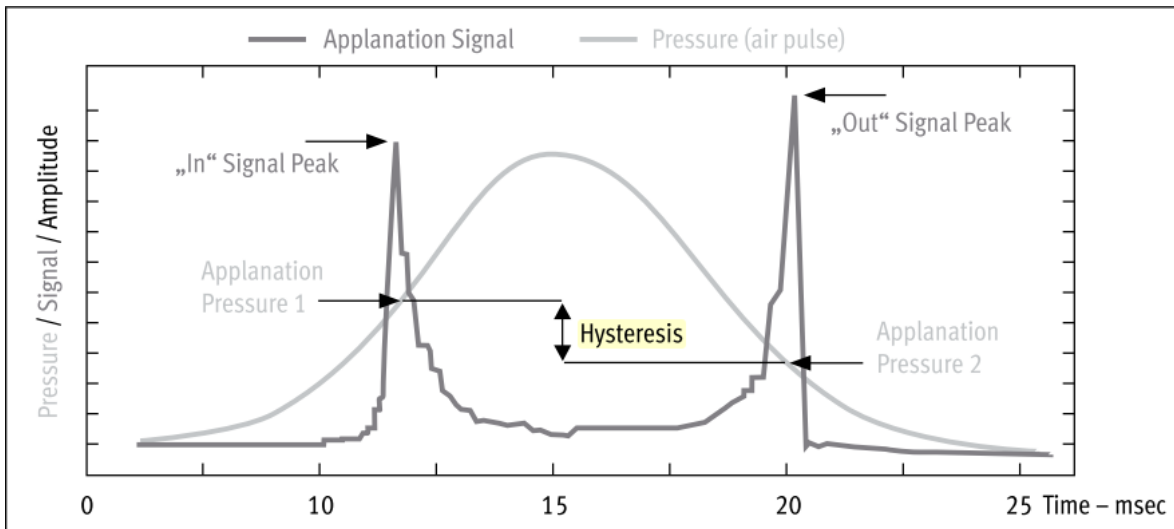


Abbildung 12: Druckverlauf des Luftstoßes, Applanationssignale und Hysterese (15)

In Abbildung 12 ist der Druckverlauf des Luftstoßes über die Zeit aufgetragen. Mittels Sensoren werden die Einwärts- und Auswärtsapplanation detektiert und der zugehörige Druck ermittelt. Die Differenz der Druckwerte bei Einwärts- und Auswärtsapplanation wird als Hysterese bezeichnet. (17)

2.5 Stadieneinteilung

2.5.1 Amsler Krumeich-Klassifikation

Die historisch wichtigste und noch immer weit verbreitete Einteilung des Keratokonus ist die Stadieneinteilung nach Amsler und Krumeich. In diese Stadieneinteilung gehen die Refraktion, die „Steilheit“ der Hornhaut, die mittlere Hornhautkrümmung sowie Hornhautdicke und Hornhautnarben ein. (10) Diese Klassifikation ist in Zeiten der modernen Scheimpflug basierten Diagnostik jedoch nicht mehr sehr relevant, da sie nur die Hornhautvorderfläche und nicht die Hornhautrückfläche miteinbezieht und außerdem keine Höhendaten in die Stadieneinteilung eingehen.

Grades	Characteristics
Stage 1	Eccentric steeping Myopia and astigmatism <5.00 D Mean central K readings <48.00 D
Stage 2	Myopia and astigmatism from 5.00 to 8.00 D Mean central K readings <53.00 D Absence of scarring Minimum corneal thickness >400 µm
Stage 3	Myopia and astigmatism from 8.00 to 10.00 D Mean central K readings >53.00 D Absence of scarring Minimum corneal thickness from 300 to 400 µm
Stage 4	Refraction not measurable Mean central K readings >55.00 D Central corneal scarring Minimum corneal thickness 200 µm

Abbildung 13: Stadieneinteilung des Keratokonus in Grad I bis IV nach Amsler und Krumeich (10)

2.5.2 Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display

Beim Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display (BAD) handelt es sich um ein „Screening Tool“ der OCULUS Pentacam. Das Display kombiniert Höhendaten der Hornhautvorder- und Hornhautrückfläche mit pachymetrischen Informationen und vergleicht diese mit einer normativen Datenbank. Anhand dieses Displays ist es möglich, das Fortschreiten der Erkrankung bzw. das Stadium des Keratokonus abzuschätzen. (18)

2.5.2.1 Verwendete Höhendaten

Bei den Höhendaten der Hornhautvorder- und Hornhautrückfläche bedient man sich sogenannter Differenzhöhenkarten. Bei Differenzhöhenkarten handelt es sich um Karten, die die relative Veränderung der Höhenwerte von der Standardhöhenkarte im Vergleich zu einer erweiterten Höhenkarte widerspiegeln.

Die Standard-Höhendaten werden mittels einer kugelförmigen Referenzoberfläche ermittelt (siehe 2.3.1.1.3), welche an die zentralen 8mm der Hornhaut angepasst wird. Bei der erweiterten Höhenkarte wird ein Kreis mit einem Durchmesser von 3,5mm um die dünnste Stelle der Hornhaut exkludiert und danach die kugelförmige Referenzfläche berechnet. Ziel dieser veränderten Referenzfläche ist es, ektatische

Regionen der Hornhaut in den Höhenkarten besser hervorzuheben. Abbildung 14 zeigt die Standardhöhenkarte links im Vergleich zur erweiterten Höhenkarte rechts.

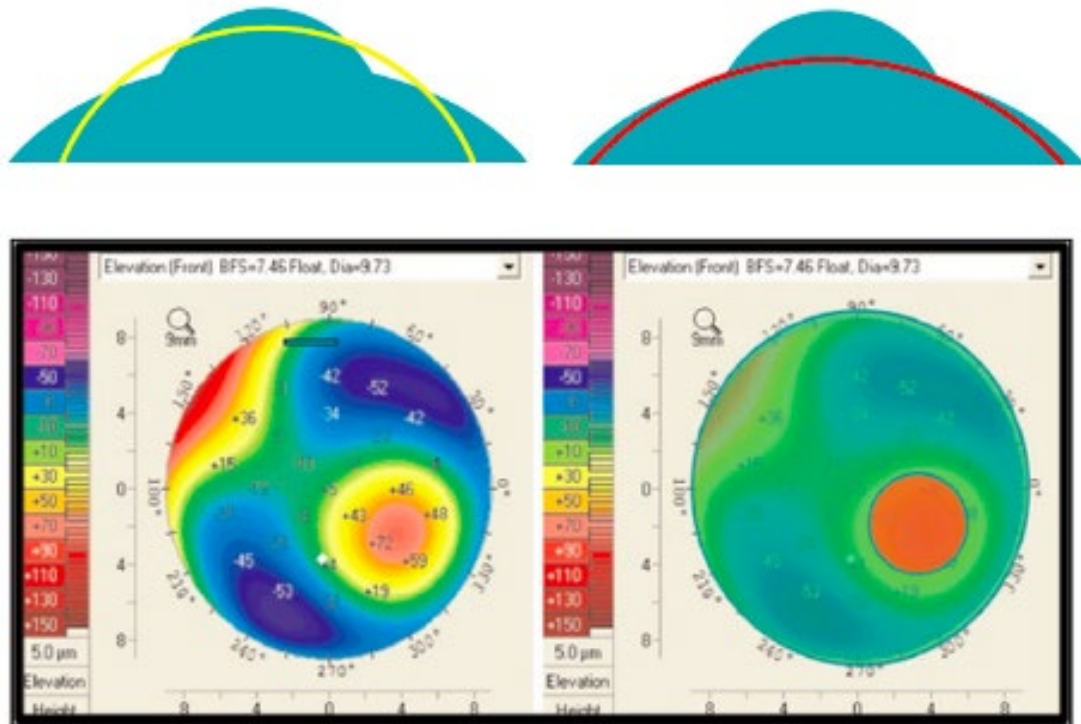


Abbildung 14: Berechnung der Referenzfläche

Links oben: Schematische Darstellung zur Berechnung der Referenzfläche, die ektatische Region wird in die Berechnung der Referenzfläche miteinbezogen
 Links unten: Topographiekarte der Standardhöhenkarte
 Rechts oben: Schematische Darstellung der Berechnung der Referenzfläche der erweiterten Höhenkarte, Exklusion der ektatischen Hornhautregion
 Rechts unten: Topographiekarte der erweiterten Hornhautregion (18)

In den Differenzhöhenkarten werden die Höhenwerte der Standardkarte mit den Höhenwerten der erweiterten Karte verglichen: Je stärker die Abweichung der Differenzkarte im Vergleich zu einer normativen Datenbank ist, desto weiter fortgeschritten ist der Keratokonus. (13)

2.5.2.2 Verwendete Pachymetrie-Daten

In die pachymetrische Auswertung fallen sowohl die Abweichung der dünnsten Stelle der Hornhaut im Vergleich zu einer normativen Datenbank als auch der pachymetrische Progressionsindex und die Abweichung vom Parameter Ambrosio Relational Thickness (ART).

Unter dem pachymetrischen Progressionsindex versteht man das gemittelte Verhältnis von individueller Progression zu normativer Progression gemessen von der dünnsten Stelle bis zur Hornhautperipherie.

In normalen Hornhäuten nimmt die Dicke der Hornhaut vom Hornhautzentrum in Richtung Peripherie zu, der mittlere Progressionsindex liegt dabei für normale Augen bei 1,0 was der durchschnittlichen Progression entspricht. Ein erhöhter Progressionsindex zeigt die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Keratokonus bzw. eines höheren Risikos einer Hornhautinstabilität an.

Unter dem Parameter Ambrosio Relational Thickness (ART) versteht man das Verhältnis von der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle zum maximalen Progressionsindex. (13)

2.5.2.3 Berechnung des finalen D Werts

Aus den Höhendaten und den pachymetrischen Daten lassen sich fünf Parameter berechnen. Dabei steht bei jedem Parameter der Buchstabe D als Abkürzung für Deviation, also die Abweichung der vermessenen Hornhaut von gesunden Hornhäuten einer Population ohne Keratokonus:

- Df: Abweichung in der Differenzkarte der Hornhautvorderfläche
- Db: Abweichung in der Differenzkarte der Hornhaurückfläche
- Dp: Abweichung des mittleren pachymetrischen Progressionsindex
- Dt: Abweichung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle
- Da: Abweichung vom Parameter Ambrosio Relational Thickness

Aus diesen fünf Einzelparametern kann mittels Regressionsanalyse ein sechster Parameter errechnet werden, der sogenannte finale Index (D Wert). Jeder Einzelparameter sowie der Gesamtparameter werden auf den Mittelwert normiert, die Abweichung vom Mittelwert wird als Vielfaches der Standardabweichung angegeben. Somit lässt sich anhand der Standardabweichungen die Wahrscheinlichkeit eines Keratokonus bzw. der Fortschritt der Erkrankung abschätzen. (13)

Als Normalbereich wird eine Abweichung von <1,6 Standardabweichungen vom Mittelwert gesehen. Ein verdächtiger Wert, also ein Wert, bei dem ein Keratokonus Verdacht besteht, liegt bei Standardabweichungen (SD) von 1,6 bis 2,6 der Einzelindizes bzw. bei einem Wert von 1,6 bis 3 Standardabweichungen beim

finalen Index vor. Anormale Werte liegen bei Abweichungen von $>2,6$ Standardabweichungen der Einzelindizes bzw. >3 Standardabweichungen beim Gesamtindex (finaler D Wert) vor.

Abbildung 15 zeigt das Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display wie es in der OCULUS Pentacam ausgegeben wird. Rechts unten im Bild werden die Einzelindizes bzw. der finale D Wert angezeigt. Normale Werte sind weiß hinterlegt, verdächtige Werte gelb und anormale Werte werden rot hinterlegt. (13)

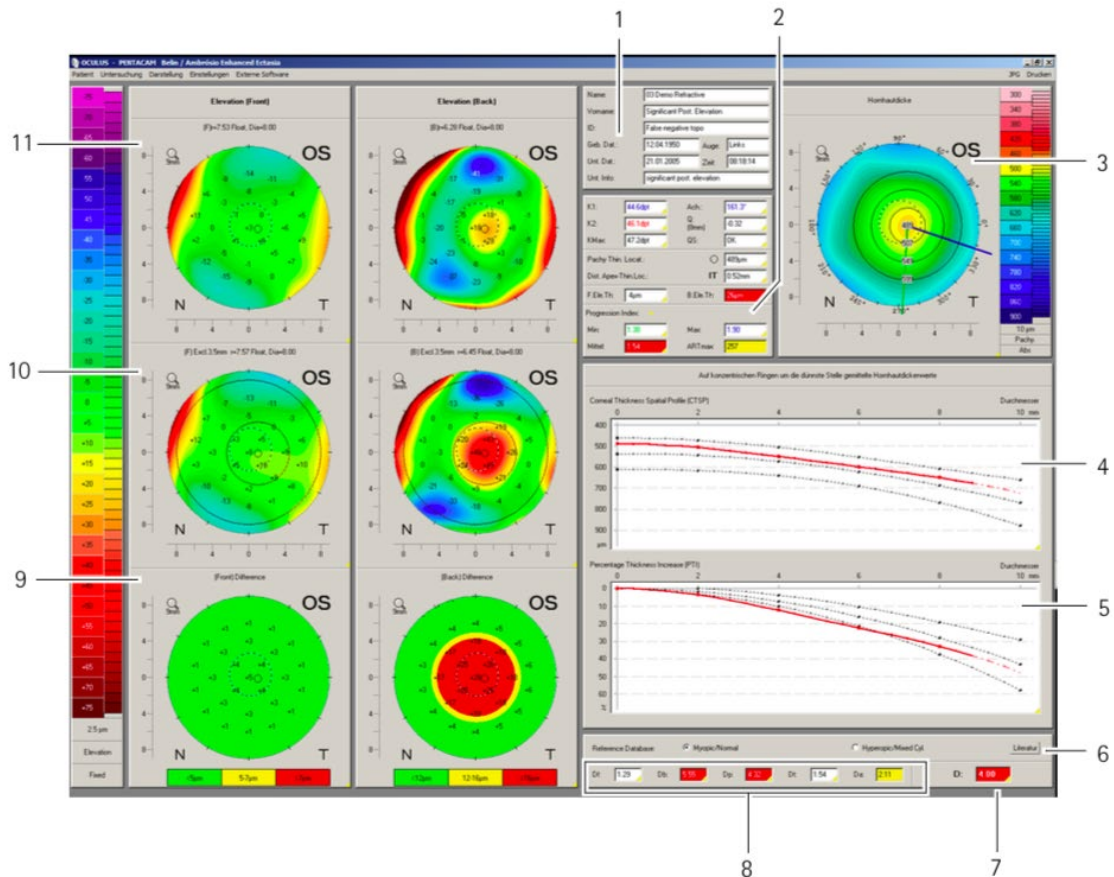


Abbildung 15: Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display (13)

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1 Untersuchungsdaten | 7 Display finaler Index |
| 2 Höhen-/Pachymetriedaten | 8 Darstellung einzelner Indizes |
| 3 Pachymetrie-Map | 9 Differenz-Höhenkarten |
| 4 Hornhautdicken-Verlaufskurve (CTSP) | 10 Erweiterte Höhenkarten |
| 5 Prozentuale Dickenzunahme (PTI) | 11 Standard-Höhenkarten |
| 6 Schaltfläche Literatur | |

Abbildung 16 zeigt die Anzeige der Einzelindizes bzw. des finalen D Werts vergrößert. Im Feld 2 sind die Einzelindizes aufgelistet. Feld 1 zeigt den finalen D

Wert. In diesem Beispiel beträgt die Standardabweichung 4.00 und wird als Zeichen eines anormalen Bereiches rot hinterlegt.



Abbildung 16: Indizes des Displays (13)

3 Therapie

Heutzutage gibt es verschiedenste Möglichkeiten zur Behandlung eines Keratokonus. Man unterscheidet Therapien zur Visusverbesserung (Brille, Kontaktlinsen, Intrakorneale Ringsegmente, Phake Intraokulare Linsen, Keratoplastik) von jenen zur Aufhaltung der Progression (korneales Crosslinking) des Keratokonus. Diese Therapien können auch miteinander kombiniert werden. Trotz der vielseitigen Behandlungsmethoden ist ein frühzeitiges Erkennen der Hornhautveränderungen sehr wichtig. Dadurch können präventive Maßnahmen gesetzt werden (z.B. Verminderung von Augenreiben, Verzicht auf gewisse Sportarten bzw. Atopietherapie) und des Weiteren kann eine Keratoplastik vermieden bzw. verzögert werden. (5)

3.1.1 Kontaktlinsen, Brille

In frühen Stadien des Keratokonus kann mittels Brillen ein ausreichend guter Visus erreicht werden. Aufgrund der Zunahme der Aberrationen höherer Ordnung (Koma) kann irgendwann jedoch trotz stetiger Erneuerung der Gläser die Fehlsichtigkeit nicht mehr zufriedenstellend korrigiert werden. Bei sehr peripher oder zentral gelegenem Keratokonus ist eine Brillenkorrektur vielversprechend, weil der Anteil der Aberrationen höherer Ordnung beim Tagessehen (enge Pupille) gering bleibt. In Abbildung 17 wird ersichtlich, dass bei moderatem KK und enger Pupille noch ein guter Visus möglich ist und der Patient oder die Patientin mit einer Brille ausreichend versorgt sein kann. (3) (5)

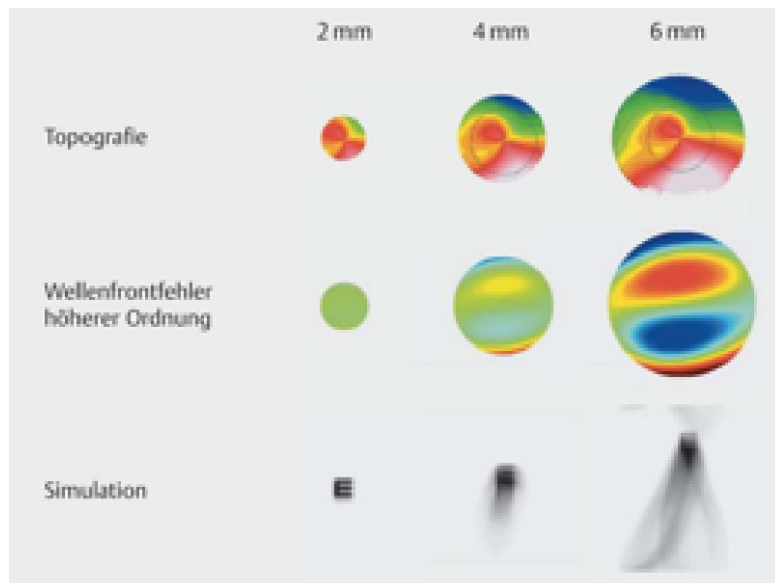


Abbildung 17: Simulierter Seheindruck eines Auges mit moderatem Keratokonus bei einem Pupillendurchmesser von 2, 4 und 6 mm (3)

Die Behandlung mittels Brillen und weichen Linsen ist in höheren Keratokonus-Stadien aufgrund des zunehmenden irregulären Astigmatismus jedoch nur noch bedingt möglich. Hierbei kann mit formstabilen Kontaktlinsen noch ein ausreichender Visus erzielt werden.

Das korrigierende Medium bei Kontaktlinsen besteht aus dem Tränenfilm plus der formstabilen Kontaktlinse. Durch den Tränenfilm werden Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche ausgeglichen, während die Linse nach außen hin eine regelmäßige Krümmung ermöglicht.

Bei der Anpassung von formstabilen Linsen sollte auf eine homogene Druckverteilung geachtet werden, um Schädigungen des Epithels bzw. Trübungen der Linse zu vermeiden. Guter zentraler Sitz der Linse sowie Tragekomfort und natürlich die Sehleistung sind weitere Aspekte, auf die bei der Anpassung geachtet werden muss.

Um die bestmögliche Druckverteilung zu erzielen, werden heutzutage Linsen mit einer „Dreipunktauflage“ verwendet. Die Linse sitzt im peripheren Bereich der Hornhaut auf und berührt den Apex nur leicht. (5)

Abbildung 18 zeigt ein Fluoreszeinbild der Anpassung einer Keratokonuslinse. In Bild (a) sitzt die Linse nicht optimal, da sie im Zentrum zu flach aufliegt und es zu wenig Randsaumspülung gibt, während Bild (b) den richtigen Sitz mit Auflage im Konusbereich und ausreichender Randsaumspülung zeigt.

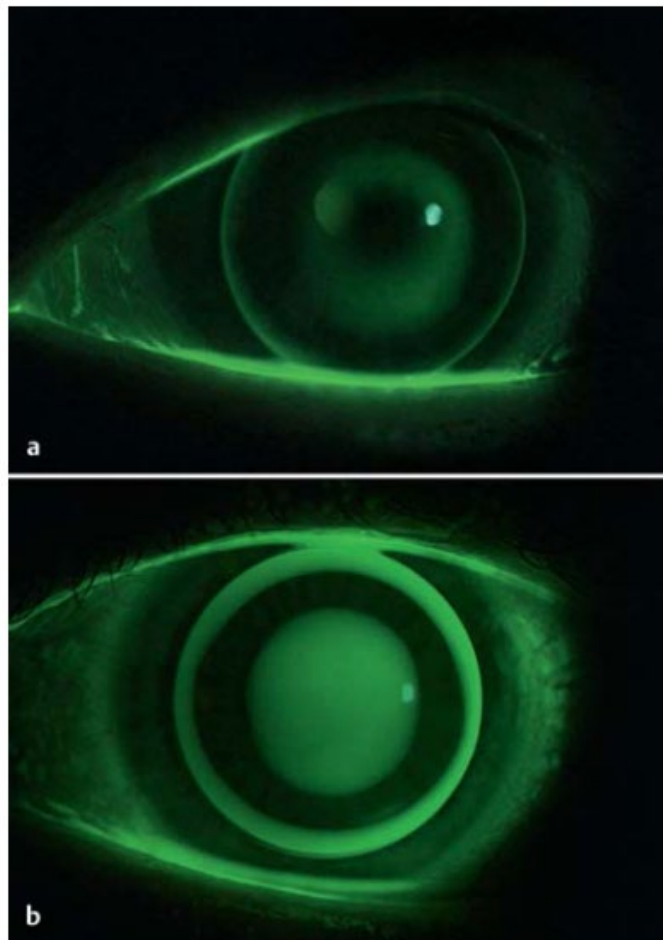


Abbildung 18: Fluoreszeinbild bei der Anpassung einer Keratokonuslinse (5)

Bei ungenügender Anpassung durch schlechten Sitz oder geringen Tragekomfort können größere Linsen verwendet werden. Korneosklerale, minisklerale bzw sklerale Kontaktlinsen können aufgrund des größeren Durchmessers zu besserem Sitz- und Tragekomfort führen.

Korneale und korneosklerale Kontaktlinsen lassen sich noch mit hoch sauerstoffdurchlässigen Kontaktlinsen kombinieren und sorgen so für einen höheren Tragekomfort. Außerdem stehen bei Unverträglichkeit gegenüber RGP-Linsen (formstabile Linsen) neuartige weiche Kontaktlinsen zur Verfügung. Hierbei handelt sich um Linsen aus Silikonhydrogel. Die bestmöglich erreichbare Sehschärfe mit Kontaktlinse kann beim Keratokonus bis 5 Linien besser sein als mit Brille. Dies kann eine weitere Berufsausübung ermöglichen und die Lebensqualität verbessern. (3) (5)

3.1.2 Korneales Crosslinking

Eine mögliche Ursache für die Entstehung eines Keratokonus ist die reduzierte Vernetzung von kollagenhaltigem Gewebe, welche zu einer Hornhautinstabilität führt. (19) Beim kornealen Crosslinking (CXL) versucht man, die mechanische Stabilität der Hornhaut durch die Vernetzung von kollagenhaltigen Fasern zu verbessern.

Bei dieser Behandlung wird Riboflavin auf die Hornhaut getropft und mit UVA Licht bestrahlt. Dadurch werden freie Sauerstoffradikale gebildet, welche chemische Veränderungen an einzelnen Aminosäuren der Kollagenfasern induzieren und somit mehr Querverbindungen der Kollagenmoleküle ermöglichen, was wiederum zur Erhöhung der Hornhautstabilität führt.

Riboflavin dient einerseits als Photosensibilisator und andererseits als Schutz für tiefer liegende Strukturen des Auges, da es UV-Strahlung hier absorbieren kann und somit nur die Hornhaut der UV-Strahlung ausgesetzt ist.

Das Crosslinking sollte zu einer erhöhten mechanischen Stabilität führen und auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber abbauenden Enzymen, welche das Hornhautstroma schwächen, erhöhen. (5) (20)

3.1.2.1 Dresdner Protokoll

Bei dem Dresdner Protokoll handelt es sich um das Standardverfahren des Crosslinkings. Hierbei wird in einem ersten Schritt das Hornhautepithel in Lokalanästhesie in einem Durchmesser von 8–9 mm entfernt, anschließend wird mittels Augentropfen Riboflavin, welches in die tiefen Schichten der Hornhaut eindringt, appliziert. Für 30 Minuten wird alle 2 Minuten Riboflavin ins Auge getropft. Nach 30 Minuten wird die Hornhautdicke mittels Ultraschall Pachymetriemessung gemessen. Bei ausreichender Hornhautdicke (über 400µm) kann in einem nächsten Schritt die Hornhaut mit UVA Licht (3 mW/cm² für 30 Minuten) bestrahlt werden, während weiterhin Riboflavin alle 2 Minuten eingetropt wird. Nach Ende der Bestrahlung werden topische Antibiotika sowie Steroide appliziert und das Auge mit einem Linsenverband versorgt. Abbildung 19 zeigt schematisch den Ablauf der Kollagenvernetzung. (7)(21)

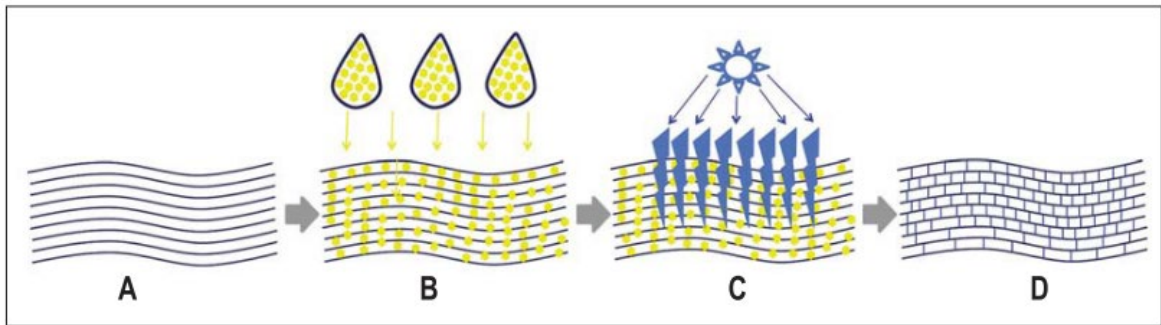


Abbildung 19: Schematische Darstellung des Crosslinkings (7)

A: Parallel angeordnete Fibrillen des Hornhaut Stromas nach Entfernung des Epithels

B: Applikation von Riboflavin-haltigen Augentropfen bis zu einer Sättigung des Hornhaut-Stromas

C: Bestrahlung der Hornhaut mit UVA-Licht (370 nm , 3 mW/cm^2), die Hornhautdicke darf aus Sicherheitsgründen nicht unter $400\text{ }\mu\text{m}$ liegen

D: Vernetzte Kollagenfibrillen

3.1.2.2 Akzeleriertes Crosslinking

Theoretisch ist der photochemische Effekt von ultraviolettem Licht proportional zur Gesamtenergiedichte, unabhängig von Bestrahlungsintensität und Zeit. Daraus resultiert, dass die gleiche Gesamtenergiedichte erreicht werden kann, wenn die Bestrahlungsdauer verkürzt und gleichzeitig die Bestrahlungsintensität erhöht wird. Folglich kann die Operationsdauer von ca. 60 Minuten beim Standardverfahren (Dresdner Protokoll) verkürzt und die Belastung des Patienten oder der Patientin reduziert werden. Weiters können Ressourcen eingespart werden. In ersten klinischen Studien konnten bei verkürzter Bestrahlungsdauer ähnliche Effekte wie nach dem Dresdner Protokoll beobachtet werden. (22)

3.1.2.3 Transepitheliales Crosslinking

Das transepitheliale Crosslinking zielt darauf ab, die Kollagenvernetzung zu erreichen, ohne das Hornhautepithel zu Beginn der Behandlung zu entfernen. So können Schmerzen und Infektionsrisiko minimiert werden. Da Riboflavin nur schwierig durch die „tight junctions“ des Hornhautepithels diffundiert, wird versucht mit verschiedenen Zusätzen, z.B. Benzalkoniumchlorid, die Penetration des Riboflavins ins Stroma zu erreichen. Aktuelle Metaanalysen zeigen jedoch, dass

das transepitheliale Crosslinking dem Standard-Crosslinking (Dresdner Protokoll) hinsichtlich der Vermeidung der weiteren Progression unterlegen ist. (22)

3.1.2.4 Customized Crosslinking

Biomechanische Untersuchungen an Hornhäuten nach Crosslinking haben gezeigt, dass es für die Stabilisierung des Keratokonus nicht notwendig ist, die gesamte Hornhaut zu festigen, sondern dass es ausreicht, schwächere Anteile stärker zu behandeln, während andere Bereiche nur schwächer bzw. gar nicht mit UVA Licht bestrahlt werden. (23) Nachdem es derzeit noch kein objektives Verfahren gibt um das Elastizitätsmodul in vivo zu bestimmen, muss zur Lokalisation des schwächsten Anteils auf geometrische Parameter zurückgegriffen werden. Eine Möglichkeit besteht darin, auf die maximale Erhöhung der Hornhaurückfläche (siehe 2.3.1.1.3) zu zentrieren. Eine Variante der Bestrahlung stellt das Mosaic System (Mosaic System; Avedro Inc. Waltham, Massachusetts, USA) dar. Bei diesem Verfahren werden drei konzentrische Kreise an die maximale posteriore Elevationskarte angepasst und innerhalb dieser Kreisflächen mit unterschiedlichen Intensitäten bestrahlt, wobei die Intensität von innen nach außen abnimmt. Beim customized Crosslinking wird also im Gegensatz zum Standardverfahren eine kleinere Fläche deepithelialisiert und außerdem wird die Bestrahlungsfläche individuell angepasst. In Abbildung 20 ist die Bestrahlungsfläche bezogen auf die maximale Erhöhung der Hornhaurückfläche dargestellt. (23)

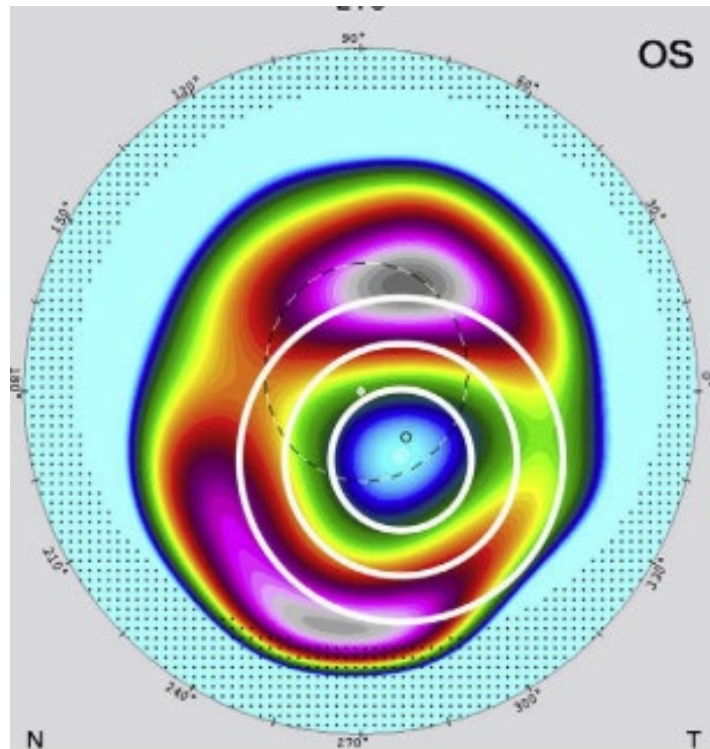


Abbildung 20: Konzentrische Anordnung der Bestrahlungsflächen in Abhängigkeit der Höhenkarte der Hornhaurückfläche

3.1.2.5 Indikation

In der klinischen Praxis kommt das CXL Verfahren hauptsächlich bei fortschreitendem Keratokonus zum Einsatz. Auch die fortschreitende pelluzidale marginale Hornhautdegeneration und die fortschreitende Keratektasie nach LASIK (Laser-in-situ-Keratomileusis) stellen eine Indikation dar, wenn auch eine weitaus seltenere. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch Veränderung der Hornhauttopografie innerhalb von Monaten festgestellt. Ein gängiges Kriterium zur Bestimmung der Progression ist die Zunahme des maximalen Krümmungswerts der kornealen Vorderfläche um 1 dpt. Es gibt aber auch andere mögliche Methoden zur Progressionsbeurteilung. (24)

Die Abnahme der am besten korrigierten Sehschärfe und die Verringerung der Hornhautdicke stellen keine guten Parameter zur Progressionsbeurteilung dar, da erstere subjektiv stark schwankend sein kann und zweitere Tagesschwankungen unterliegt. (25)

3.1.3 Intrakorneale Ringsegmente

Bei der Behandlung mittels intrakornealen Ringsegmenten (ICRS) handelt es sich um eine Behandlung zur Verbesserung des Visus, im Gegensatz zum Crosslinking, bei dem versucht wird, die Progression der Erkrankung zu stoppen. Die Implantation von ICRS kann mit dem kornealen Crosslinking kombiniert werden. Obwohl kein Konsens darüber besteht in welcher Reihenfolge und in welchem zeitlichen Abstand die Behandlungen erfolgen sollten, scheint es sinnvoll zu sein, etwa ein Jahr nach einer Crosslinking Behandlung die Ringsegmente in die vernetzte Hornhaut zu implantieren. (5)

Aktuell verwendet man 3-eckige bzw. hexagonale Ringsegmente unterschiedlicher Größe, um die Hornhautform zu regulieren bzw. den kornealen Astigmatismus zu reduzieren. Am effektivsten scheinen Implantationen von intrakornealen Ringsegmenten bei moderaten KK Stadien zu sein.

Die ICRS Implantation birgt eine Reihe von Risiken vor allem wegen der mechanischen Technik. Epitheldefekte, anteriore und posteriore Perforationen, falsche Platzierung der Ringsegmente sowie infektiöse Keratitiden wurden beschrieben. Weiters kann es zu Halos, Blendung, Ablagerungen sowie zu Neovaskularisationen kommen. (5)

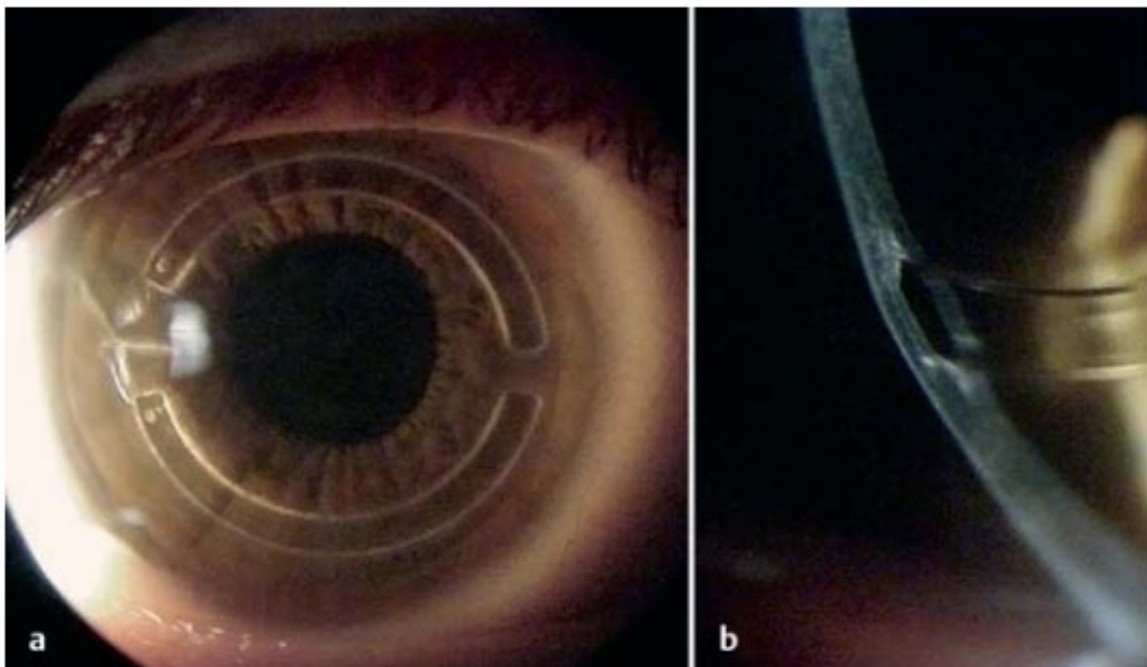


Abbildung 21: Intrakorneale Ringsegmente in der Frontalansicht (a) sowie ein Spaltbild im Detail (b) (3)

3.1.4 Phake intraokulare Linsen

Bei phaken Intraokularlinsen handelt es sich um Linsen, welche zusätzlich zur physiologischen Linse in das Auge eingebracht werden. Bei diesem Verfahren bleibt die Hornhautoberfläche intakt, was ein Vorteil gegenüber anderen Verfahren ist, da dadurch ein Risikofaktor wegfällt. Ein Vorteil von phaken intraokularen Linsen (PIOL) besteht darin, dass man sie wieder explantieren kann. Nichtsdestotrotz sollten sie nur bei Patienten und Patientinnen mit stabilen refraktiven Verhältnissen angewandt werden. Weiters muss bedacht werden, dass PIOL nur die Sphäre und die reguläre Komponente des Astigmatismus korrigieren. Eine Kombination mit anderen chirurgischen Strategien wie dem kornealen Crosslinking und Intrakornealen Ringsegmenten kann deshalb sinnvoll sein. (5)

3.1.5 Keratoplastik

Die Keratoplastik stellt die letzte Option in der Keratokonus Behandlung dar. Kann kein zufriedenstellender Visus erreicht werden oder ist eine Linsenanpassung unmöglich und können weitere Therapieoptionen wie die intrakorneale Implantation von Ringsegmenten nicht durchgeführt werden, so ist eine DALK (deep anterior lamellar keratoplasty) indiziert. Ist auch diese nicht möglich, z.B. bei Hornhautnarben, wird die perforierende Keratoplastik (PKP) empfohlen. (5)

Eine Überlebensrate der Hornhaut nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus Patienten und Patientinnen von 97 % nach 5 bzw. 92 % nach 10 Jahren nach der Operation sowie gute Ergebnisse des Visus 18 bis 24 Monate nach der Operation konnten in Studien nachgewiesen werden und beweisen, dass es sich um eine sichere und effektive Behandlungsmethode handelt. (26)

Obwohl die PKP eine der häufigsten Transplantationen weltweit darstellt und sowohl geringe Abstoßungsraten als auch gute visuelle Ergebnisse aufweist, ist sie immer noch ein Eingriff, der die strukturelle und immunologische Integrität des Auges verändert. Das Endothel des Empfängers wird geopfert und es besteht die Gefahr der Abstoßung des Spenderorgans. (27) (26)

Ein weiteres Problem der PKP ist der kontinuierliche Verlust des kornealen Endotheliums, was zu einem Transplantatversagen führen kann. Um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern muss über einen langen Zeitraum nach der

Operation mit Steroiden therapiert werden. Diese Steroide können in weiterer Folge zu Komplikationen wie Katarakt oder Glaukom führen. (26)

In den letzten Jahren haben sich jedoch lamelläre Keratoplastik Techniken weiterentwickelt und Verfahren, wie z.B. die „deep anterior lamellar keratoplasty“ (DALK) werden für die Keratokonus Therapie eingesetzt.

DALK ist ein chirurgisches Verfahren, bei welchem pathologisches Stroma der Kornea bis zur Descemet Membran entfernt wird und anschließend durch eine entsprechende Schicht des Spenderorgans ersetzt wird. Dadurch bleibt das Endothelium des Empfängers erhalten. Das postoperative Management ist einfacher und auch der Langzeit Endothelverlust kann reduziert werden. Im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik kommt es seltener zu Abstoßungsreaktionen und es gibt weniger intraoperative Augendruckschwankungen sowie eine geringere Gefahr der Infektion des Augeninneren. Nachteile der DALK sind ein höherer technischer sowie zeitlicher Aufwand für die Operation. Außerdem stellt das Erlernen des Eingriffs für den Chirurgen ebenfalls eine erhebliche zeitliche Mehrbelastung dar. (26)

4 Fragestellung

Die exakte tomographische Determination der Keratokonus Lokalisation wird sowohl für die Diagnostik des Keratokonus als auch für die Therapie immer wichtiger. Neue diagnostische Methoden wie das „Belin/Ambrosio enhanced ectasia display“ (siehe 2.5.2) oder die Therapie des „customized Cross-Linking“ (siehe 3.1.2.4) werden von der Lokalisation des Zentrums der ektatischen Hornhautregion beeinflusst.

Beim Belin/Ambrosio enhanced ectasia display wird ein Kreis mit einem Durchmesser von 3,5 mm um die dünnste Stelle der Hornhaut exkludiert um anschließend eine Höhenkarte zu erstellen, welche die ektatischen Bereiche besser hervorhebt. (siehe Verwendete Höhendaten 2.5.2.1) Hierbei wird das Zentrum des Keratokonus also der dünnsten Stelle zugeordnet. Beim customized Crosslinking wird die Strahlung auf den schwächsten Punkt der Hornhaut zentriert. Da es jedoch kein biomechanisches Verfahren gibt um den schwächsten Punkt zu identifizieren, muss auf geometrische Faktoren zurückgegriffen werden. In Frage kommen würden z.B. der dünnste Punkt der Hornhaut, der Punkt der kleinsten Krümmung oder

maximalen Erhöhung der Elevationskarte der Hornhautvorder- oder Rückfläche. Da die Hornhautdicke sowie die Krümmung bzw. Steilheit der Hornhaut abhängig von der Epitheldicke sind, wird die maximale Erhöhung der Rückfläche als schwächster Punkt angesehen und für die Bestrahlung zentriert. (23)

Abbildung 22 zeigt einen Vergleich verschiedener Darstellungen einer Keratokonus-Hornhaut, welche dem Konus jeweils ein anderes Zentrum zuweisen. Links oben im Bild die axiale Krümmungskarte der Hornhautvorderfläche, rechts oben die Höhenkarte der Hornhautvorderfläche, links unten die Hornhautdickenverteilung und rechts unten die Elevationskarte der Hornhaurückfläche. Das Zentrum des Keratokonus ist in der Darstellung jeweils mit einem Pfeil markiert.

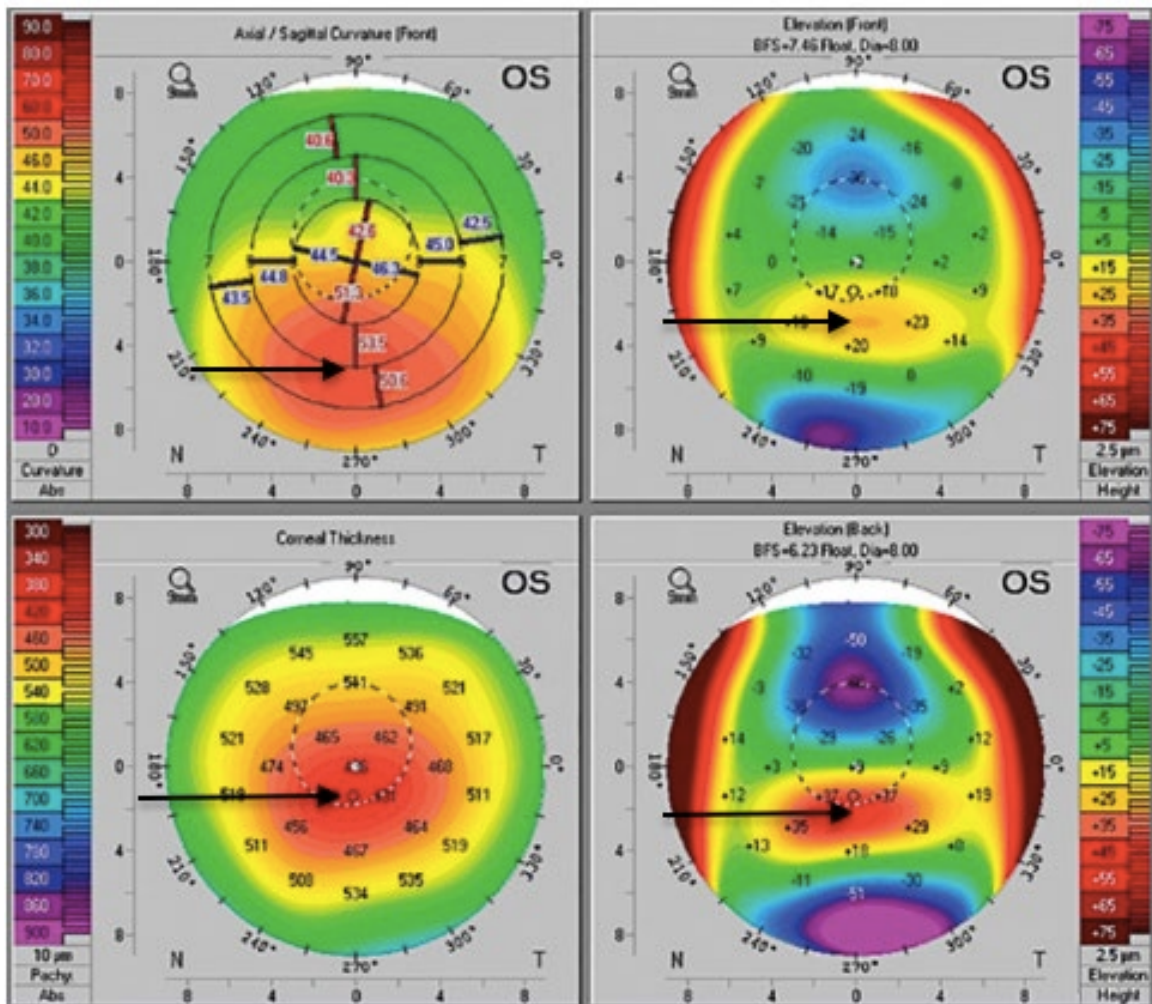


Abbildung 22: Vergleich unterschiedlicher Topographiekarten mit zugehörigem Zentrum (Pfeil) (23)

Anhand dieser Darstellung lässt sich bereits optisch erkennen, dass sich die Koordinaten der verschiedenen Punkte unterscheiden.

Das Ziel dieser Arbeit war es also die Korrelationen dieser Parameter in verschiedenen Stadien des Keratokonus zu analysieren.

5 Studiendesign

5.1 Methoden/Patienten und Patientinnen

In dieser Studie wurden Messdaten der Hornhautdicke, Hornhautkrümmung sowie Höhendaten der Hornhautvorder- und Hornhautrückfläche von Patienten und Patientinnen mit manifestem bzw. subklinischem Keratokonus erhoben und retrospektiv ausgewertet. Es wurden dafür insgesamt 163 Messungen der OCULUS Pentacam von 92 Patienten und Patientinnen, welche im Zeitraum von Dezember 2008 bis Februar 2018 in der refraktiven Ambulanz der Univ.-Augenklinik der Medizinischen Universität Graz untersucht wurden, analysiert. Die Koordinaten der einzelnen Parameter (siehe 5.2.1 Parameter Erklärung) wurden bestimmt und die Distanzen zwischen ihnen errechnet. Die Korrelationen der Koordinaten wurden in verschiedenen Stadien des Keratokonus betrachtet. Für die Abschätzung des Erkrankungsstadiums wurde der D Wert herangezogen. (siehe 2.5.2.3) Je höher dieser Wert ist desto weiter vorangeschritten ist die Erkrankung.

In die Auswertung eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen zwischen 12 und 44 Jahren. Zu den Ausschlusskriterien zählten: eine vorangegangene Augenoperation, eine zentrale Hornhauttrübung sowie fehlerhafte Messungen der Pentacam. Es wurden also nur Messungen in die Auswertung einbezogen, welche auf der Pentacam einen „OK“ Status aufwiesen. Aufnahmen, bei denen der Patient oder die Patientin blinzelte bzw. die Aufnahme nicht zentral fokussiert erfolgte etc., wurden nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen. Ein Auge musste aus der Auswertung aufgrund eines Hornhautödems ausgeschlossen werden.

5.2 Datenerhebung

5.2.1 Definitionen der untersuchten Parameter zur Beschreibung der Keratokonuslokalisation

Kmax: Hierbei handelt es sich um den steilsten Krümmungsradius in der axialen keratometrischen Karte der Hornhautvorderfläche. (siehe 2.3.1.1.1) Aufgrund der

konischen Vorwölbung der Hornhaut ändert sich der Krümmungsradius der Hornhaut, sie wird steiler, die Brechkraft in diesem Punkt stärker. Kmax wird in Dioptrien angegeben, die Position der Stelle mit maximaler Krümmung relativ zum Apex (mit Apex ist hier der erste Purkinje-Reflex bzw. der vorderste Punkt in Bezug auf das Gerät gemeint) wird in Millimetern auf den X- und Y- Koordinaten in der OCULUS Pentacam ausgegeben.

tKmax: Dieser Wert beschreibt den steilsten Krümmungsradius in der tangentialen keratometrischen Karte. Im Unterschied zur axialen Karte werden in der tangentialen Karte lokale Unregelmäßigkeiten besser detektiert. (siehe 2.3.1.1.1)

Pachymin: Hierbei handelt es sich um den dünnsten Punkt der Hornhaut. Synonym für die Bezeichnung Pachymin wird PM oder TP (Thinnest Point) verwendet.

MAE: Die Maximale anteriore Elevation beschreibt die höchste Erhebung der Hornhautvorderfläche im Vergleich zu einer Referenzebene. (siehe 2.5.2.1)

MPE: Die Maximale posteriore Elevation beschreibt die höchste Erhebung der Hornhautrückfläche im Vergleich zu einer Referenzebene.

5.2.2 Ermittlung der Lokalisation

Die Koordinaten ausgehend vom Apex für Kmax und für die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachymin) konnten direkt aus der Software der Pentacam ausgelesen und in Microsoft Excel übernommen werden. Die Koordinaten für tKmax, MAE und MPE konnten nicht aus der Software direkt ausgelesen werden, sondern mussten händisch ermittelt werden.

Durch Auswahl eines bestimmten Punktes mit der linken Maustaste wird in der Farbdarstellung des Auswerteprogramms der OCULUS Pentacam (Abbildung 23) der Wert dieser Stelle (hier Dicke in μm) angezeigt und gleichzeitig werden links unten im Bild die X- und Y-Koordinaten (siehe Punkt 3 in Abbildung 23) dieses Punktes in Bezug auf den Apex angezeigt. (13)

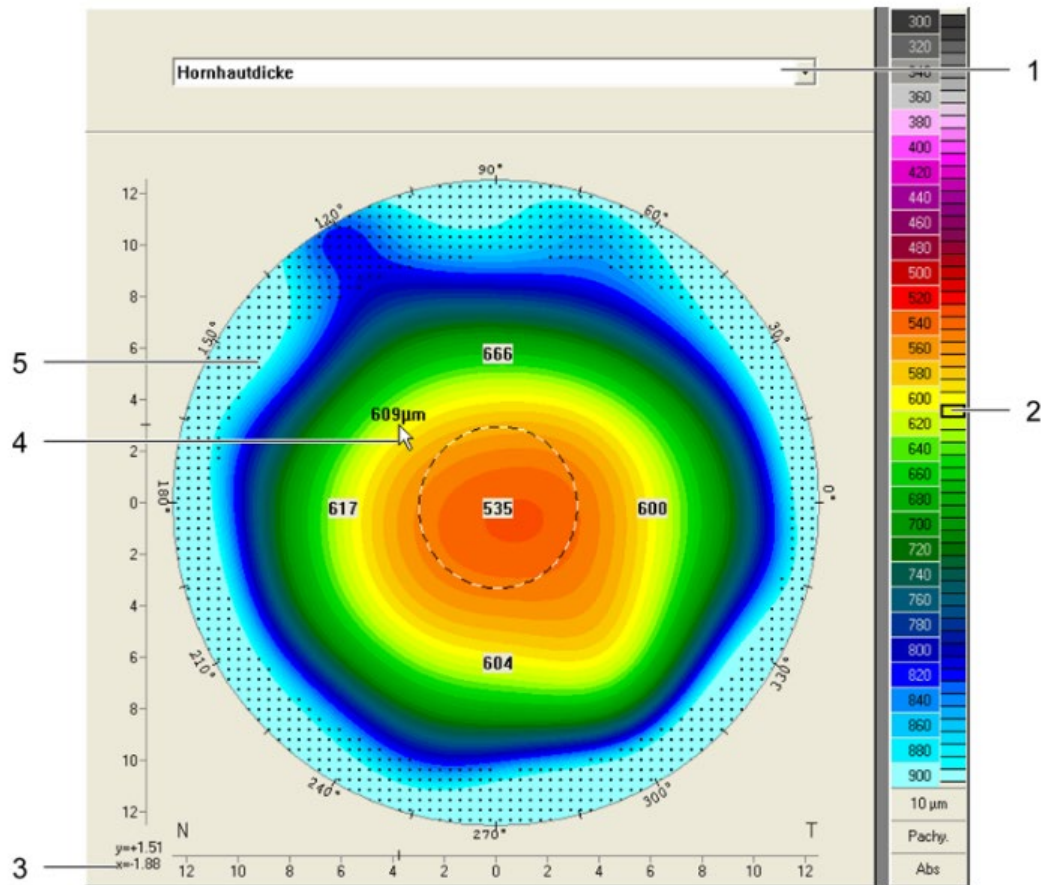


Abbildung 23: Farbdarstellung der Hornhautdicke (13)

- 1 Auswahl des Untersuchungsergebnisses
- 2 Farbbalken
- 3 X- und Y-Position des Cursors
- 4 Aktuelle Cursorposition
- 5 Farbdarstellung

Für die Ermittlung der Koordinaten von tKmax konnte also der Bereich (gleiche Farbe in der Farbdarstellung) mit der höchsten Brechkraft aufgesucht werden und aus diesem konnten per Mausklick die Koordinaten des Punktes mit der höchsten Brechkraft angezeigt werden. Sollten in einem Bereich mehrere Maxima an unterschiedlichen Koordinaten auswählbar sein, dann wurden die nahestehenden Koordinaten zum Apex ausgewählt, um eine einheitliche Vorgehensweise zu garantieren.

Analog konnte für MAE und MPE vorgegangen werden, der Bereich mit den maximalen Höhenwerten kann im Programm angezeigt werden. In diesem Bereich wird der maximale Wert händisch per Mausklick ausgesucht und die Koordinaten

dieses Punktes werden aufgezeichnet. Bei mehreren Maxima wurde wiederum das dem Apex nächsten liegende Maximum gewählt.

5.3 Ermittlung der Distanzen zwischen den einzelnen Lokalisationen

Um die Korrelation der Hornhautparameter festzustellen, bedienen wir uns der Koordinaten vom Messpunkt zum Apex. In Abbildung 24 ist ein Auge schematisch aufgezeichnet. Es sind zwei verschiedene Messpunkte schematisch dargestellt (Punkt A und Punkt B) und die Abstände vom Apex zum Messpunkt mit dazugehörigen X und Y Koordinaten angedeutet. Das Mittelkreuz zeigt den Apex des Auges, während die elliptische Fläche einen Messbereich anzeigen soll, in dem der Maximalwert mit einem Punkt gekennzeichnet ist. Die roten Pfeile zeigen den Abstand vom Apex zu Punkt A an, die grünen Pfeile den Abstand vom Apex zu Punkt B, während die blauen Pfeile den Abstand von A zu B zeigen sollen.

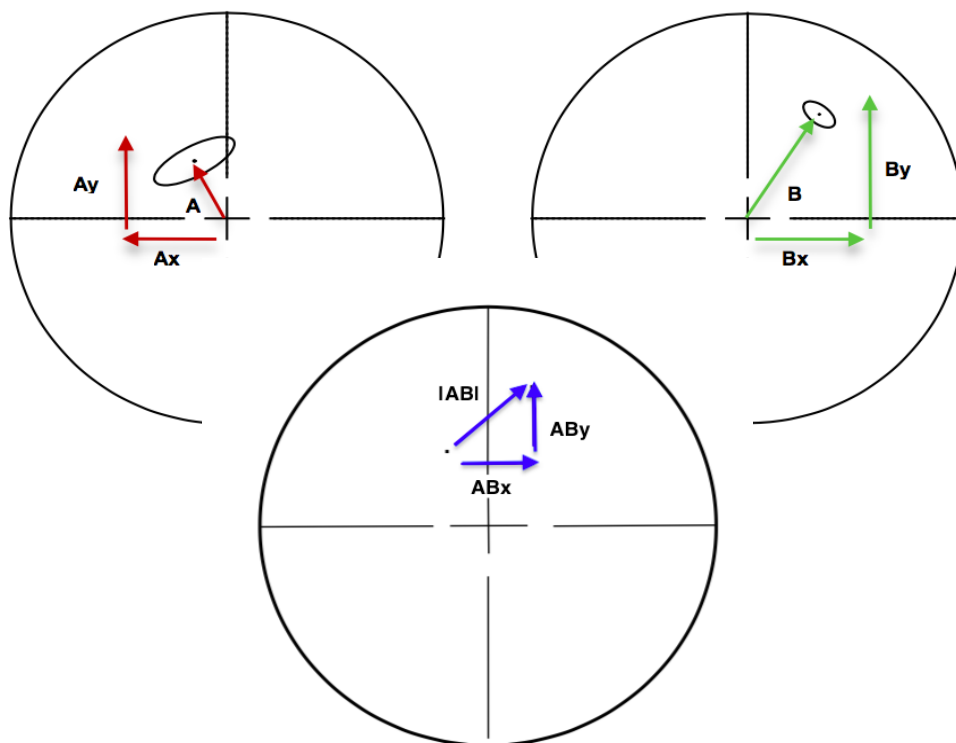


Abbildung 24: Schematische Darstellung der Koordinatenermittlung

Links oben im Bild die Richtungsabstände von A zum Apex, rechts oben die Richtungsabstände von B zum Apex, in der Mitte die Richtungsabstände von A und B zueinander

Um dem Abstand der beiden Punkte (A und B) voneinander zu berechnen und ihm einen absoluten Wert zuzuweisen, bedienen wir uns folgender Formel:

$$\sqrt{(Bx - Ax)^2 + (By - Ay)^2}$$

Durch die Subtraktion von Bx und Ax erhält man den relativen x-Abstand ABx durch Subtraktion der y-Koordinaten den relativen Abstand der y Punkte zueinander ABy. Nun kann mit dem Satz des Pythagoras ein Abstandswert für den Abstand der beiden Punkte |AB| errechnet werden. (siehe Abbildung 20 unten) Je größer der Wert ist, desto weiter voneinander entfernt liegen die Punkte, je kleiner der Wert, desto näher liegen die Punkte aneinander.

Angenommen A wäre die dünnste Hornhautstelle (PM) und B die Maximale Posteriore Elevation (MPE), dann würde der Wert |AB| dem Abstand des dünnsten Punktes der Hornhaut (PM) vom Punkt der Maximalen Posterioren Elevation (MPE) entsprechen, in dieser Arbeit als PM_MPE bezeichnet.

5.4 Statistische Auswertung

Die Messdaten bzw. die errechneten Koordinaten wurden mit dem Statistikprogramm R, Version 3.6.1, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz ausgewertet.

Nach Erstellung der deskriptiven Statistik wurden die Koordinaten der Messpunkte in ein Koordinatensystem entsprechend eines schematischen Auges dargestellt, um die Verteilung der Koordinaten intuitiv bewerten zu können. Mithilfe von Boxplots wurden die Distanzen zwischen den Lokalisationen der Messparameter dargestellt. Ein geringer Interquartilsabstand zeigt dabei an, dass die Daten nahe aneinander bzw. nahe am Median liegen, während die Daten bei großen Interquartilsabständen weit auseinander liegen.

Der D Wert sowie die Distanzen zwischen den Messpunkten wurden mittels Q Q Plots auf Normalverteilung geprüft.

Da keine normalverteilten Daten vorlagen, wurde die Korrelation zwischen dem D Wert und der Distanzen mittels Korrelation nach Spearman berechnet.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Statistik

Von den 163 ausgewerteten Messungen stammten 82 Messungen vom linken Auge und 81 vom rechten Auge.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte, Mediane und Bereiche bezüglich D Wert, Alter, Kmax sowie Pachymin dargestellt.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik

	links (N = 82)	rechts (N = 81)	Total (N = 163)
D Wert			
Mittelwert (SD)	7.99 (3.7)	7.8 (3.8)	7.8 (3.7)
Median (Q1, Q3)	7.4 (4.9, 9.9)	7.4 (5.3, 9.5)	7.4 (5.1, 9.8)
Bereich	1.4 - 18.7	1.0 - 20.5	1.0 - 20.5
Alter			
Mittelwert (SD)	28.1 (7.8)	27.2 (7.7)	27.7 (7.8)
Median (Q1, Q3)	27.0 (22.0, 34.0)	27.0 (21.0, 34.0)	27.0 (21.5, 34.0)
Bereich	13.0 - 44.0	12.0 - 44.0	12.0 - 44.0
Kmax			
Mittelwert (SD)	54.2 (6.1)	54.7 (6.2)	54.4 (6.1)
Median (Q1, Q3)	53.6 (49.2, 58.6)	53.9 (49.7, 58.0)	53.9 (49.7, 58.5)
Bereich	43.0 - 67.5	44.9 - 71.7	43.0 - 71.7
Pachymin			
Mittelwert (SD)	471.8 (36.6)	470.0 (36.9)	470.9 (36.7)
Median (Q1, Q3)	470.0 (448.0, 499.8)	469.0 (445.0, 497.0)	469.0 (447.5, 499.0)
Bereich	374.0 - 546.0	362.0 - 550.0	362.0 - 550.0

Es zeigten sich sehr ähnliche Werte zwischen linken und rechten Augen. Die D Werte lagen zwischen 1.0 und 20.5 Standardabweichungen im Vergleich zu „normalen“ Augen. Der Median des Alters lag sowohl bei linken als auch bei rechten Augen bei 27 Jahren. Die Kmax Werte lagen in einem Bereich zwischen 43.0 und 71.7 dpt und waren für linke wie auch für rechte Augen sehr ähnlich. Die dünnste Stelle der Hornhaut lag in einem Bereich von 362.0 bis 550.0 µm.

6.2 Koordinaten der Lokalisationen

Die folgenden Abbildungen 25 – 29 zeigen die Verteilungen der Lokalisationen der jeweiligen Parameter anhand eines schematischen Auges. Der Mittelpunkt des Koordinatensystems stellt den Vertex (Schnittpunkt der visuellen Achse mit der Hornhautvorderfläche) dar. Die X-Achse sowie die Y-Achse sind in Millimetern skaliert. Rote Punkte stellen die Koordinaten des linken Auges, blaue Punkte die Koordinaten des rechten Auges dar.

Abbildung 30 stellt eine Übersicht über die Verteilung der einzelnen Parameter dar, während die Abbildungen 25 bis 29 die Verteilung der einzelnen Parameter nochmals gesondert zeigen.

In den Abbildungen 25 – 29 lässt sich erkennen, dass die Lokalisationen der Messparameter PM (Pachymin), MPE und MAE eindeutig nach unten, außen, also inferior temporal tendieren. Die Lokalisationen von rechten Augen häufen sich im rechten unteren Quadranten, während die Lokalisationen von linken Augen im linken unteren Quadranten liegen. Die Lokalisationen von Kmax und tKmax zeigen ebenfalls eine eindeutige Tendenz nach inferior, jedoch ist die Verteilung weniger homogen und auch die Seitenverteilung von linken und rechten Augen ist nicht so eindeutig wie bei Pachymin, MPE und MAE.

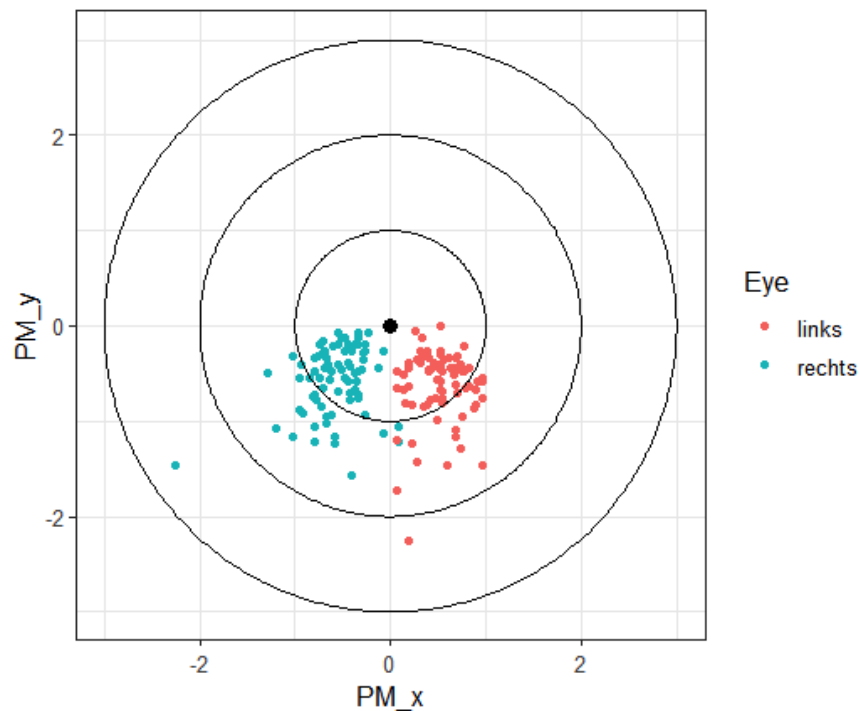


Abbildung 25: Verteilung des Parameters Dünnsche Hornhautstelle (Pachymin)

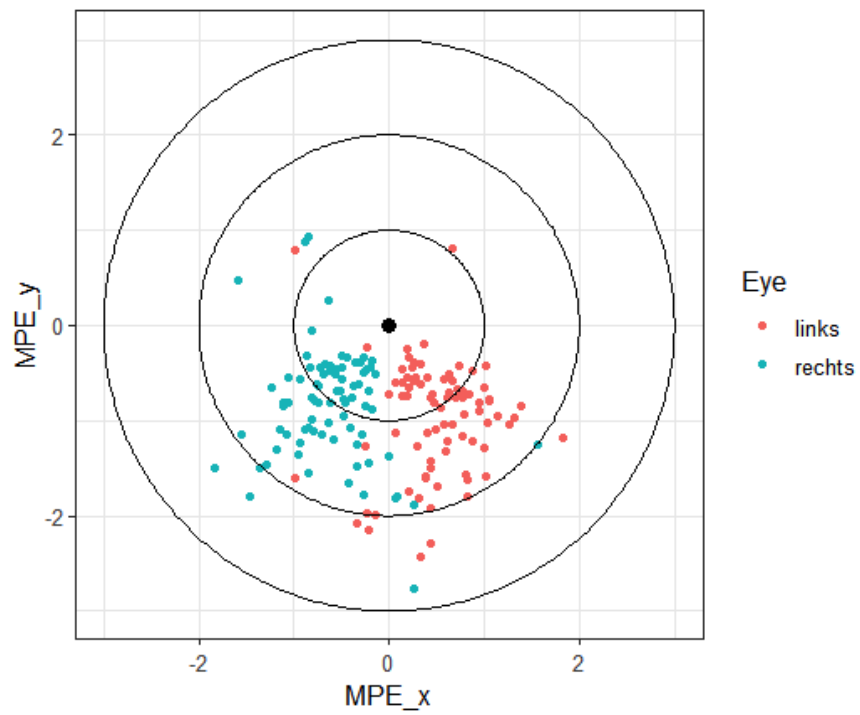


Abbildung 26: Verteilung des Parameters Maximale Posteriore Elevation

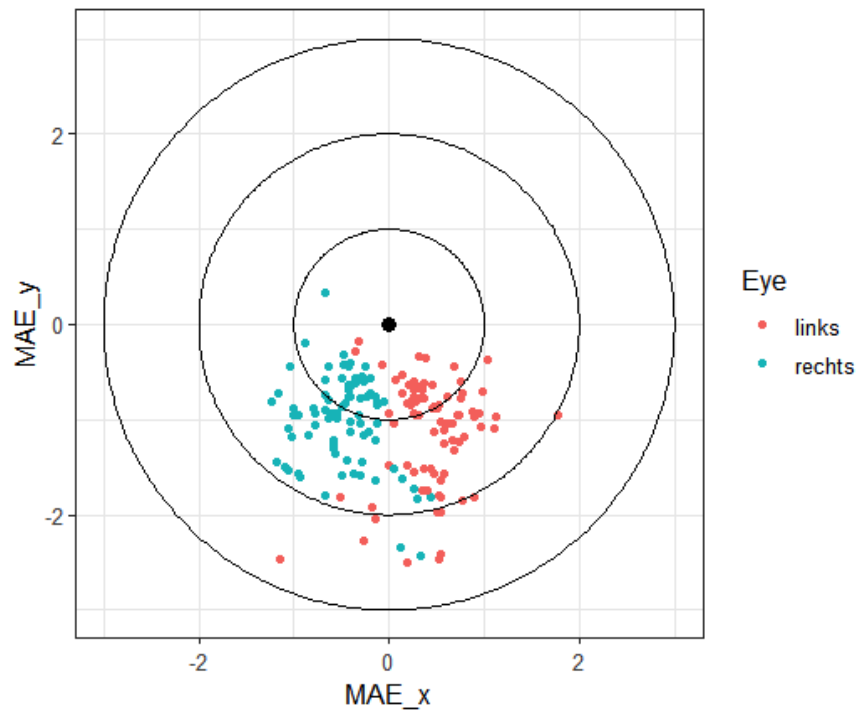


Abbildung 27: Verteilung des Parameters Maximale Anteriore Elevation

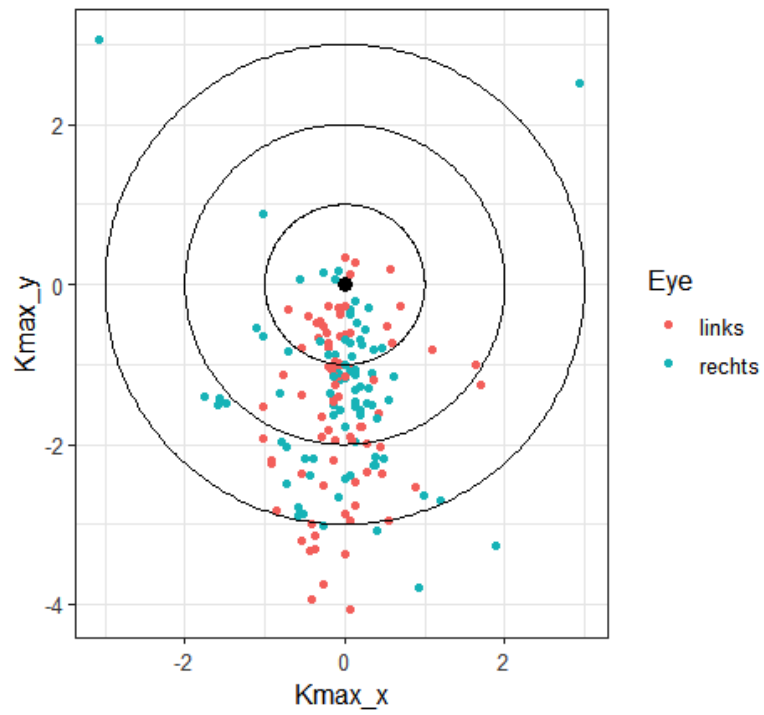


Abbildung 28: Verteilung des Parameters K_{max}

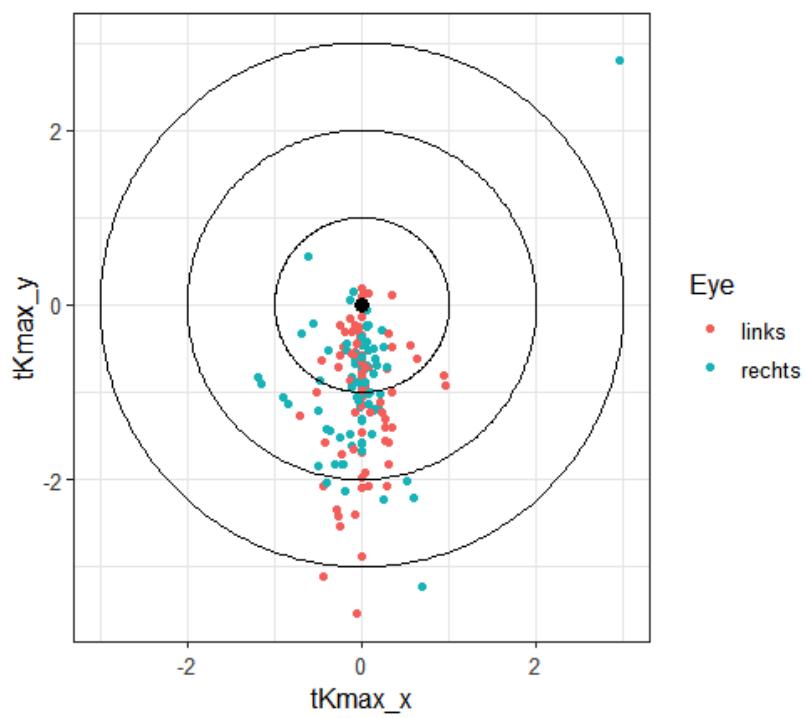


Abbildung 29: Verteilung des Parameters tK_{max}

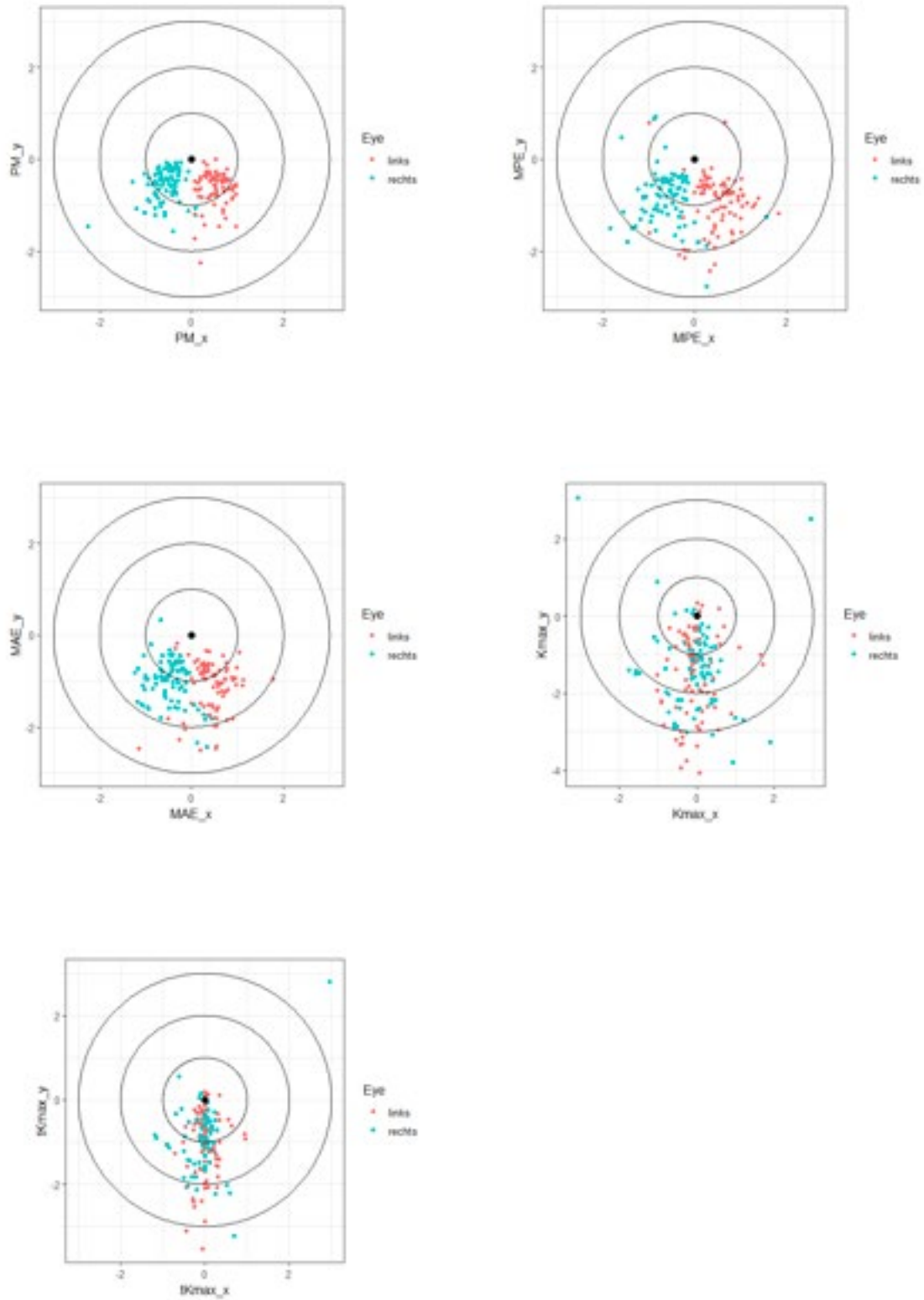


Abbildung 30: Vergleich Verteilung verschiedener Messparameter

6.3 Distanzen zwischen den Lokalisationen

Abbildung 31 gibt einen Überblick über alle Distanzen zueinander. Die X- Achse zeigt die verschiedenen Gruppen an, also jeweils welche Parameter verglichen wurden. Die Y- Achse zeigt die Distanzen in Millimetern an. Linke Augen sind mit roten Boxplots dargestellt, während rechte Augen blauen Boxplots entsprechen.

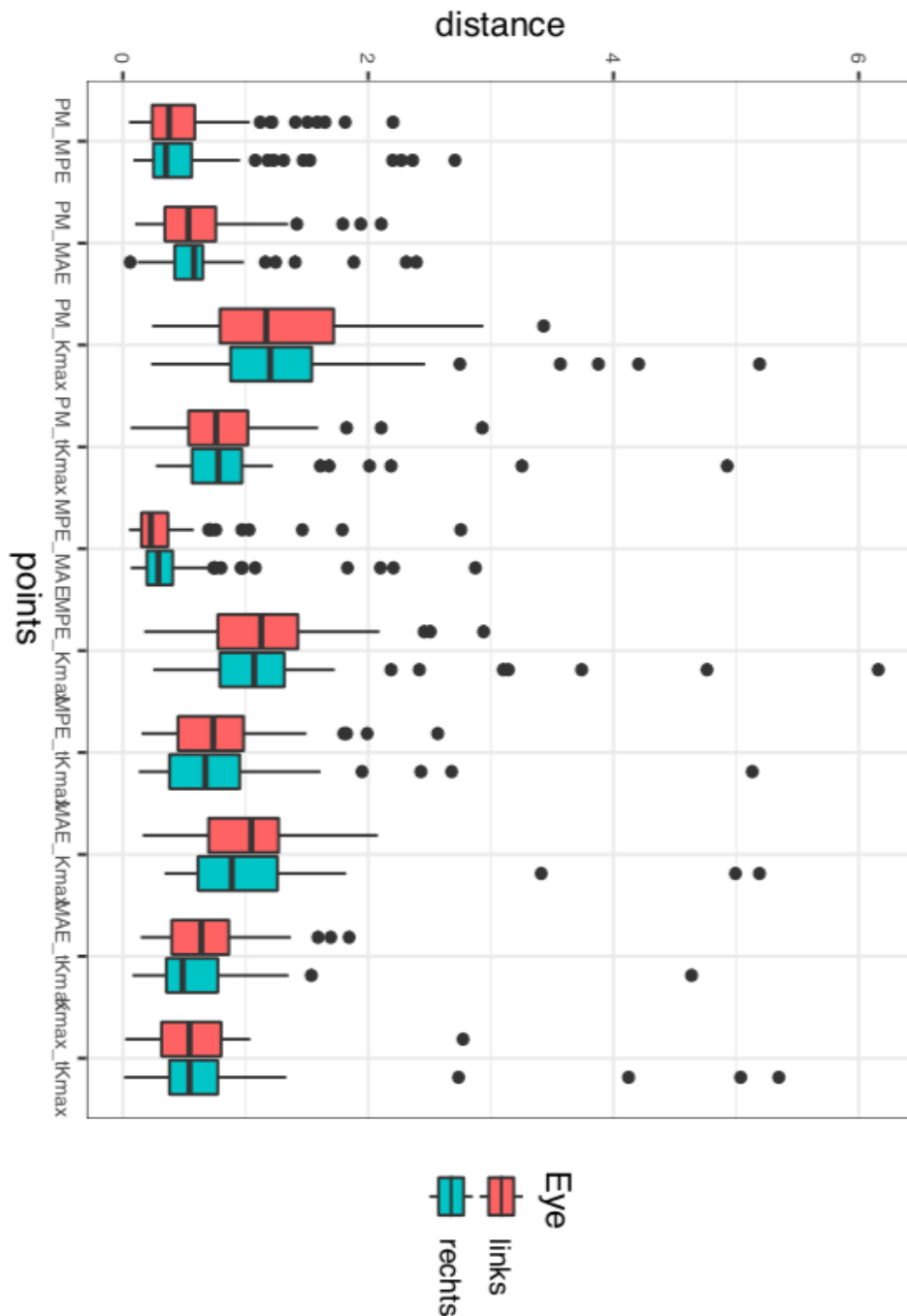


Abbildung 31: Boxplotdarstellung der Distanzen

Die größten Distanzen zeigen sich zwischen PM und Kmax (im Median 1.2 mm für linke Augen und 1.2 mm für rechte Augen), gefolgt von MPE_Kmax (1.1 mm für linke Augen und 1.1 mm für rechte Augen) und MAE_Kmax (1.0 mm und 0.9 mm). Die kleinsten Abstände zwischen den Lokalisationen zeigen sich zwischen MPE und MAE (im Median 0.2 mm für linke Augen und 0.3 mm für rechte Augen), gefolgt von PM_MPE (0.4 mm und 0.3 mm) und PM_MAE (0.5 mm und 0.6 mm).

Tabelle 2 zeigt die Abstandsanalyse von gepaarten Daten. Von 70 Patienten und Patientinnen sind sowohl das linke als auch das rechte Auge in die Untersuchung eingegangen. Um statistische Fehler auszuschließen, welche durch individuelle Unterschiede entstehen könnten, wurden die gepaarten Daten ermittelt. Die Tabelle zeigt den Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung SD, den Median mit dem unteren und oberen Quartil (Q1 und Q3) sowie den Bereich der Extremwerte, also den Minimal- und Maximalwert. Die Daten sind aufsteigend sortiert, also von den kleinsten Unterschieden zu den größten.

Tabelle 2: Analyse der gepaarten Daten

	Links (N = 70)	Rechts (N = 70)
MPE_MAE		
Mittelwert (SD)	0.3 (0.4)	0.4 (0.4)
Median (Q1, Q3)	0.2 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.4)
Bereich	0.0 - 2.8	0.1 - 2.9
PM_MPE		
Mittelwert (SD)	0.5 (0.4)	0.5 (0.5)
Median (Q1, Q3)	0.4 (0.2, 0.6)	0.3 (0.2, 0.5)
Bereich	0.1 - 2.2	0.1 - 2.7
PM_MAE		
Mittelwert (SD)	0.6 (0.4)	0.6 (0.4)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.3, 0.7)	0.6 (0.4, 0.7)
Bereich	0.1 - 2.1	0.1 - 2.4
MAE_tKmax		
Mittelwert (SD)	0.7 (0.3)	0.6 (0.6)
Median (Q1, Q3)	0.6 (0.4, 0.9)	0.5 (0.4, 0.8)
Bereich	0.2 - 1.8	0.1 - 4.6
Kmax_tKmax		
Mittelwert (SD)	0.6 (0.4)	0.8 (0.9)
Median (Q1, Q3)	0.5 (0.3, 0.7)	0.5 (0.4, 0.8)
Bereich	0.0 - 2.8	0.0 - 5.3
MPE_tKmax		
Mittelwert (SD)	0.8 (0.5)	0.8 (0.7)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.5, 1.0)	0.7 (0.4, 0.9)
Bereich	0.2 - 2.6	0.1 - 5.1
PM_tKmax		
Mittelwert (SD)	0.8 (0.5)	0.9 (0.7)
Median (Q1, Q3)	0.8 (0.6, 1.0)	0.8 (0.6, 1.0)
Bereich	0.1 - 2.9	0.3 - 4.9
MAE_Kmax		
Mittelwert (SD)	1.0 (0.4)	1.1 (0.8)
Median (Q1, Q3)	1.0 (0.7, 1.3)	0.9 (0.6, 1.2)
Bereich	0.2 - 2.1	0.3 - 5.2
MPE_Kmax		
Mittelwert (SD)	1.2 (0.5)	1.3 (1.0)
Median (Q1, Q3)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.3)
Bereich	0.2 - 2.9	0.2 - 6.2
PM_Kmax		
Mittelwert (SD)	1.3 (0.7)	1.4 (0.8)
Median (Q1, Q3)	1.2 (0.9, 1.7)	1.2 (0.9, 1.5)
Bereich	0.2 - 3.4	0.2 - 5.2

6.4 Korrelation zwischen Distanzen und dem D Wert

Die Tabelle 3 zeigt die Korrelation nach Spearman zwischen den Distanzen und dem D Wert an. Mit der Spearman-Korrelation misst man den Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Ein Wert von -1 zeigt eine perfekte negative Korrelation an, während ein Wert von $+1$ eine perfekte positive Korrelation anzeigt. Nach Cohen und Cohen besteht eine niedrige Korrelation ab $0,1$, eine mittlere Korrelation ab $0,3$ und eine hohe Korrelation ab $0,5$. Ganz rechts in der Tabelle ist der zugehörige P Wert angegeben.

Tabelle 3: Korrelation nach Spearman zwischen dem D Wert und den Distanzen

D Wert	Spearman Koeffizient	P Wert
MAE_tKmax	-0,18	< .05
MPE_MAE	-0,28	< .001
PM_MAE	-0,28	< .001
MPE_tKmax	-0,31	< .0001
MAE_Kmax	-0,4	< .0001
PM_tKmax	-0,41	< .0001
Kmax_tKmax	-0,42	< .0001
PM_Kmax	-0,44	< .0001
PM_MPE	-0,45	< .0001
MPE_Kmax	-0,46	< .0001

Es zeigt sich in allen Gruppen eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem D Wert und den relativen Abständen. In den Gruppen MAE_tKmax, MPE_MAE sowie PM_MAE ist die Korrelation schwach, in allen anderen Gruppen mittelstark.

7 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Unterschiede zwischen den Lokalisationen von PM, MPE, MAE, Kmax und tKmax untersucht. Relevante Unterschiede zeigten sich beim Vergleich von Kmax bzw. tKmax mit den restlichen Parametern während die Unterschiede zwischen PM, MAE und MPE weniger ausgeprägt waren. Durch die bessere Übereinstimmung scheinen die letztgenannten Punkte besser für die Beschreibung des Keratokonuszentrums geeignet zu sein. Im Gegensatz dazu ist die Verwendung von Kmax und tKmax durch die größeren Abweichungen nicht empfehlenswert.

Obwohl die Hornhautdicke physiologisch vom Zentrum der Hornhaut Richtung Peripherie zunimmt (4), und es deshalb wahrscheinlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommt (Dickenabnahme im Bereich des Konus versus physiologischer Dickenzunahme), ist in den Abbildungen der Lokalisationen eindeutig zu erkennen, dass die Lage der dünnsten Hornhautstellen nach inferior, temporal tendiert. Die Lokalisationen von MPE und MAE zeigen ebenfalls eindeutig nach unten außen, während die Lokalisationen von Kmax und tKmax eher entlang der vertikalen Achse der Hornhaut nach unten ausgerichtet sind, jedoch weniger nach außen tendieren. Eine mögliche Erklärung für die vertikale Ausrichtung von Kmax und tKmax besteht darin, dass der horizontale Durchmesser der Hornhaut physiologisch etwas größer ist als der vertikale Durchmesser. (4) Daraus ergibt sich, dass die vertikale Achse der Hornhaut bei den meisten jüngeren Patienten und Patientinnen steiler ist als die horizontale Achse (Astigmatismus mit der Regel) (28) und die Lokalisationen von Kmax bzw. tKmax in diese Richtung verschoben werden. Ein weiterer möglicher Grund, warum die Lokalisationen von Kmax und tKmax weniger eindeutig nach außen zeigen als die restlichen Parameter, ist, dass die Hornhaut in der Peripherie abflacht (mehr im nasalen als im temporalen Bereich) und deshalb die Versteilung im Bereich des Konus weniger deutlich wird. (4)

Die reaktive Veränderung der Hornhautepitheldicke mit einer Ausdünnung im Bereich des Keratokonus (28) hat ebenfalls einen Einfluss auf die Lokalisation der Messparameter der Hornhautvorderfläche (Kmax, tKmax, MAE). Der Konus, also die steilste Stelle, wird durch die Epithelveränderungen mit Verdünnung direkt über der prominentesten und steilsten Stelle und konsekutiver relativer Verdickung im

Bereich der umgebenden flacheren Zone gewissermaßen maskiert. Parameter der Hornhaurückfläche (MPE) sollten davon weniger betroffen sein, was diese Parameter generell als geeigneter für die Bestimmung des Keratokonuszentrums erscheinen lässt.

In der Boxplotdarstellung der Distanzen (Abbildung 31) ist zu erkennen, dass die geringsten Abstände zwischen den Lokalisationen MPE und MAE (im Median 0.2 mm für linke Augen bzw. 0.3 mm für rechte Augen), gefolgt von PM_MPE (0.4 mm im Median links und 0.3 mm rechts) und PM_MAE (0.5 mm und 0.6 mm) liegen. Aus diesem Grund scheinen PM, MAE und MPE sich besonders gut dafür zu eignen, das Zentrum des Keratokonus zu beschreiben, da die Abstände ihrer Lokalisationen nur sehr gering voneinander abweichen und generell weniger Streuung bzw. Ausreißer aufweisen als Kmax und tKmax. (Abbildung 30)

In der Korrelation nach Spearman (Tabelle 3) zeigt sich, dass je stärker vorangeschritten die Hornhautektasie ist, hier durch den D Wert widergespiegelt, desto geringer ausgeprägt sind die Abstände zwischen den Messparametern und umgekehrt. Es konnte ein signifikantes indirektes Verhältnis zwischen dem D Wert und den relativen Abständen in allen Gruppen aufgezeigt werden. Somit lässt sich schlussfolgern, dass in späteren Stadien der Erkrankung, also wenn der Keratokonus weiter vorangeschritten ist, relative Unterschiede geringer werden.

In frühen Stadien des Keratokonus weichen die Lokalisationen von MPE zu PM bzw. MAE zu PM stärker ab als in späteren Stadien. In anderen Worten liegen bei einem stark ausgeprägtem Keratokonus mit akzentuierten Veränderungen der Hornhautkrümmung und -dicke die Lokalisationen der dünnsten (PM) und steilsten Stelle (Kmax) näher beieinander als bei einem noch sehr flachem Keratokonus mit vernachlässigbarer Ausdünnung. Ob die Unterschiede zwischen den Lokalisationen von PM, MAE und MPE in frühen Stadien der Erkrankung von klinisch relevantem Ausmaß sind, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Beim Belin/Ambrosio enhanced ectasia display wird ein Kreis mit einem Durchmesser von 3,5 mm um die dünnste Stelle der Hornhaut exkludiert, um die Referenzoberfläche zu berechnen. Es wird also davon ausgegangen, dass sich das Zentrum des Keratokonus an der dünnsten Hornhautstelle befindet. Unsere Daten

lassen darauf schließen, dass es sinnvoll ist, die dünnste Stelle mit dem Zentrum des Keratokonus in Zusammenhang zu bringen, da der Abstand der Lokalisationen von Pachymin zu MAE und MPE sehr gering ist.

Es bleibt jedoch die Frage offen, ob sich der Bereich der Exklusion einer Hornhautstelle zur Berechnung der Referenzoberfläche im Belin/Ambrosio enhanced ectasia display von PM zu MPE bzw. MAE verschieben könnte.

Beim Customized Cross Linking (siehe 3.1.2.4) wird UV-Strahlung auf einen gewissen Bereich der Hornhaut zentriert, in dem man die schwächste Stelle der Hornhaut vermutet. Die maximale Elevation der Hornhau rückfläche (MPE) wird am stärksten bestrahlt. Eine Bestrahlung auf diese Region scheint sinnvoll zu sein, da dieser Punkt gut mit dem Zentrum des Keratokonus in Verbindung gebracht werden kann. In Hochfrequenz-Ultraschall-Untersuchungen wurde gezeigt, dass das Epithel der Hornhautvorderfläche die Elevation des Konus wie oben beschrieben besonders in frühen Stadien der Erkrankung „maskiert“ und damit die Diagnostik eines zugrundeliegenden Keratokonus erschwert. (29) Unsere Untersuchungen können diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen, da die Abstände zwischen MAE und MPE minimal sind.

8 Konklusion

Es gibt Unterschiede zwischen der Lokalisation verschiedener Parameter zur Beschreibung des Keratokonuszentrums. In beginnenden Stadien der Erkrankung sind diese Unterschiede größer als in fortgeschrittenen Stadien. Die Punkte PM, MAE und MPE scheinen sich durch eine größere Übereinstimmung besser zur Beschreibung des Keratokonuszentrums zu eignen als Punkte wie Kmax und tKmax, die sich in der Lokalisation stärker unterscheiden.

9 Literaturverzeichnis

1. Müller P, Löffler K, Kohlhaas M, Holz F, Herwig-Carl M. Morphologische Hornhautveränderungen nach Crosslinking bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470657%0A>
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-102577>
2. Götzinger E, Pircher M, Dejaco-Ruhswurm I, Kaminski S, Skorpik C, Hitzenberger CK. Imaging of birefringent properties of keratoconus corneas by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3551–8.
3. Böhren J, Bischoff G, Kohnen T. Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228(10):923–42.
4. Kook D, Kohnen T. Refraktive Chirurgie. In: *Refraktive Chirurgie* [Internet]. 2011. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-3-642-05406-8>
5. Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatzioufas Z, Spörl E. Keratokonus: Heutige Therapieoptionen. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-111797>
6. Seitz B, Langenbucher A, Hager T, Janunts E, El-Husseiny M, Szentmáry N. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus – Excimer Versus Femtosecond Laser Trephination. *Open Ophthalmol J*. 2017;11(1):225–40.
7. Fenzl CR. Corneal Collagen Crosslinking. *Adv Ophthalmol Optom* [Internet]. 2017;2(1):367–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yaoo.2017.03.021>
8. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmol*. 2019;1–4.

9. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. In: Indian Journal of Ophthalmology. 2013.
10. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GIW. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik [Internet]. Vol. 223, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2006. p. 493–502. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-859021>
11. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. Vol. 2017, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2017.
12. Jain R, Grewal S. Pentacam: Principle and Clinical Applications. Curr J Glaucoma Pract with DVD. 2009;(C):20–32.
13. Benutzerhandbuch Oculus Pentacam/ Pentacam HR/ Pentacam AXL. Mess- und Auswertesysteme für den Vorderabschnitt des Auges (BH/70700/0617/de) für Pentacam-Programm: Version 1.20xx, Patientendatenverwaltung: Version 6.08rxx.
14. Luz A, Lopes B, Hallahan KM, Valbon B, Fontes B, Schor P, et al. Discriminant Value of Custom Ocular Response Analyzer Waveform Derivatives in Forme Fruste Keratoconus. Am J Ophthalmol [Internet]. 2016;164(2):14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.013>
15. Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, Amanzadeh K, Shokrollahzadeh F, Yekta A, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. J Curr Ophthalmol [Internet]. 2017;29(3):175–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2017.05.002>
16. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg. 2005;31(1):156–62.
17. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure Following LASIK Using Static, Dynamic, and Noncontact Tonometry. Am J Ophthalmol. 2007;143(1):39–48.

18. Shajari M, Steinwender G, Herrmann K, Kubiak KB, Pavlovic I, Plawetzki E, et al. Evaluation of keratoconus progression. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):551–7.
19. Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13011–22.
20. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2003;26(3):139–46.
21. Applications P. A Review of Corneal Collagen Cross-linking – Current Trends in Abstract : 2018;181–213.
22. Liu Y, Liu Y, Zhang YN, Li AP, Zhang J, Liang QF, et al. Systematic review and meta-analysis comparing modified cross-linking and standard cross-linking for progressive keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(9):1419–29.
23. Seiler TG, Fischinger I, Koller T, Zapp D, Frueh BE, Seiler T. Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 2016;166(Cx1):14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.029>
24. Shajari M, Jaffary I, Herrmann K, Grunwald C, Steinwender G, Mayer WJ, et al. Early tomographic changes in the eyes of patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2018;34(4):254–9.
25. Liou SW, Chu JM. Diurnal variation in human corneal thickness. *J Med Ultrasound*. 2001;9(1):12–5.
26. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemetik dalk and predescemetik dalk: Outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):53–9.
27. Seitz B, Szentmáry N, Langenbacher A, Hager T, Viestenz A, Janunts E, et al. Perforierende Keratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus - vom Hand-/Motortrepan hinauf zum Excimerlaser und zurück zum

Femtosekundenlaser. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(6):727–36.

28. Michelitsch M, Ardjomand N, Vidic B, Wedrich A, Steinwender G. Prävalenz und Altersabhängigkeit von kornealem Astigmatismus bei Patienten vor Kataraktchirurgie. *Ophthalmologe.* 2017;
29. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Jul;25(7):604–10.