

Aus der Augenklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jost Hillenkamp



**Kollagen-Crosslinking der Hornhaut
mit UV-A und Riboflavin
zur Behandlung des Keratokonus – 10-Jahres-Ergebnisse**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Katharina Seifert

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2020

Referent: Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp

Korreferentin: Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Auge.....	1
1.1.1	Anatomische Gliederung.....	1
1.1.2	Optik und Refraktion	2
1.1.2.1	Optik des Auges.....	2
1.1.2.2	Refraktion und Fehlsichtigkeit.....	2
1.1.3	Die Cornea	3
1.1.3.1	Anatomischer Aufbau und biochemische Aspekte	3
1.1.3.2	Ernährung und Innervation	7
1.2	Keratektasien.....	8
1.2.1	Definition	8
1.2.2	Einteilung.....	8
1.2.3	Keratokonus	10
1.2.3.1	Definition und Epidemiologie.....	10
1.2.3.2	Ätiologie und Pathogenese.....	11
1.2.3.3	Krankheitsverlauf.....	16
1.2.3.4	Diagnostik	18
1.2.3.5	Einteilung.....	21
1.2.3.6	Therapie	23
1.2.3.6.1	Nicht – invasive Behandlungsmöglichkeiten	23
1.2.3.6.2	Invasive Behandlungsmöglichkeiten	24
1.2.3.6.3	Korneales Crosslinking.....	26
1.2.3.6.3.1	Therapieverfahren des kornealen Crosslinking nach dem Dresdner Protokoll	26
1.2.3.6.3.2	Wirkung von Riboflavin und UV-A	27
1.2.3.6.3.3	Morphologische Veränderungen und Komplikationen..	29
1.2.3.6.3.4	Klinische Ergebnisse und Indikation	30
1.3	Fragestellung der Arbeit	32
2	Material und Methoden.....	34
2.1	Patientenkollektiv	34
2.2	Studiendesign.....	34

2.3	Untersuchungsmethoden.....	35
2.3.1	Topographische Untersuchung	36
2.3.2	Refraktions- und Visusbestimmung.....	40
2.3.3	Spaltlampendiagnostik.....	43
2.4	Operationsablauf beim kornealen Crosslinking.....	44
2.5	Statistische Datenanalyse.....	46
3	Ergebnisse	49
3.1	Allgemeine Beschreibung der Patienten	49
3.2	Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse	52
3.2.1	Präoperativer Verlauf.....	52
3.2.1.1	Präoperativer Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{max}	52
3.2.1.2	Präoperativer Verlauf der apikalen Hornhautdicke	55
3.2.1.3	Präoperativer Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA).....	56
3.2.2	Postoperativer Verlauf	57
3.2.2.1	Postoperativer Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{max}	58
3.2.2.2	Postoperativer Verlauf der apikalen Hornhautdicke	60
3.2.2.3	Postoperativer Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA).....	62
3.2.3	Klinische Krankheitszeichen.....	65
3.3	Responder und Non-Responder	66
3.3.1	Geschlechterverhältnis	68
3.3.2	Krankheitsstadium	68
3.3.3	Altersverteilung.....	69
3.3.4	Astigmatismus.....	71
3.3.5	Bestkorrigierter Fernvisus (BCVA).....	73
3.3.6	Apikale Hornhautdicke	75
3.3.7	Komorbiditäten	76
3.3.8	Rauchverhalten.....	78
3.3.9	Augenreiben.....	79

3.4	Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse der nicht operierten Partneraugen	80
3.4.1	Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{max}	80
3.4.2	Verlauf der apikalen Hornhautdicke	83
3.4.3	Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA)	85
3.5	Komplikationen.....	88
4	Diskussion.....	89
4.1	Verlauf der behandelten Augen	89
4.1.1	Präoperativer Verlauf.....	89
4.1.2	Postoperativer Verlauf	90
4.2	Responder und Non-Responder	93
4.3	Postoperative Komplikationen.....	97
4.4	Verlauf der nicht operierten Partneraugen.....	98
4.5	Herausforderungen der Arbeit	100
4.5.1	Statistische Herausforderungen der Arbeit	100
4.5.2	Limitationen der Arbeit.....	101
4.6	Ausblick	102
5	Zusammenfassung.....	105
6	Literaturverzeichnis	107
7	Abkürzungsverzeichnis.....	117
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	119
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	119
8.2	Tabellenverzeichnis	120
9	Anhang.....	123

1 Einleitung

1.1 Das Auge

1.1.1 Anatomische Gliederung

Das Auge ist das Sehorgan des Menschen und setzt sich aus dem Bulbus (Augapfel), dem Sehnerv, den äußeren Augenmuskeln sowie den Augenlidern, Tränendrüsen und der Augenhöhle zusammen [1]. Der Augapfel wird in drei Schichten unterteilt. Die in der Mitte liegende Tunica vasculosa, auch Uvea genannt, wird nach außen von der Tunica fibrosa und nach innen von der Tunica interna bulbi, bestehend aus der Retina (Netzhaut), umgeben. Die mechanische Stabilität des Bulbus vermittelt die Tunica fibrosa, die aus der Cornea (Hornhaut) am vorderen Augenpol und der Sklera (Lederhaut) besteht, in welche die Hornhaut in der Peripherie übergeht [1, 2]. Die mittlere Bulbusschicht setzt sich aus Iris, Ziliarkörper und Choroidea (Aderhaut) zusammen, während die Retina in den pars optica retinae am Augenhintergrund und den pars caeca retinae rückwärtig des Ziliarkörpers und der Iris unterteilt wird. Der Übergang der retinalen Anteile wird als Ora serrata bezeichnet [2].

Das Auge kann in einen optischen Apparat und einen Hilfsapparat unterteilt werden. Ersterer setzt sich aus einem lichtbrechenden und informationsverarbeitenden Teil zusammen [2]. Das optische System des Auges, bestehend aus der Hornhaut, der Linse und der als Blende fungierenden Iris, dient der Lichtbrechung und Projektion der einfallenden Strahlen auf die Retina [3]. Diese dient der Informationsverarbeitung und Weiterleitung der Signale. Der Hilfsapparat besteht aus den äußeren Augenmuskeln, den Augenlidern, Tränendrüsen und der Bindehaut [2]. Morphologisch wird der Bulbus in der Augenheilkunde in einen Vorder- und Hinterabschnitt gegliedert. Der Vorderabschnitt setzt sich aus der mit Kammerwasser gefüllten Vorder- und Hinterkammer, sowie der Sklera, Bindehaut, Hornhaut, Iris, dem Ziliarkörper und der Linse zusammen. Der Glaskörper bildet zusammen mit der Choroidea, Retina und der Sehnervenpapille den hinteren Augenabschnitt [3].

1.1.2 Optik und Refraktion

1.1.2.1 Optik des Auges

Über das Auge wird einfallendes Licht der Wellenlänge 350 bis 750 nm aufgenommen [4]. Die transparente Hornhaut fungiert hierbei als eine Art Fenster, durch das die Lichtstrahlen ins Auge gelangen. Diese werden an den verschiedenen Medien des vorderen Augenabschnitts gebrochen und gebündelt auf die Netzhaut projiziert. Hierbei ist die Hornhaut mit einer Brechkraft von rund 43 dpt das am stärksten brechende Medium des optischen Apparats [3, 5]. Dies liegt zum einen an ihrer Wölbung und zum anderen am deutlichen Unterscheid der Brechungsindizes zwischen Luft ($n=1$) und Hornhaut ($n=1,33$) [3]. Im Gegensatz hierzu unterscheiden sich die Brechungsindizes zwischen Hornhaut, Kammerwasser, Linse und Glaskörper kaum voneinander [3, 6]. Die Brechkraft der Linse beträgt ohne Akkommodation rund 19 dpt, die Gesamtbrechkraft des Auges etwa 58 dpt bis 65 dpt [3].

1.1.2.2 Refraktion und Fehlsichtigkeit

Die Refraktion des Auges ist von dem Verhältnis der Bulbuslänge zur Brechkraft der brechenden Medien, also Hornhaut und Linse, abhängig. Bei einem normalen Brechungsverhältnis liegt der Brennpunkt, in dem die parallel einfallenden Lichtstrahlen gebündelt werden, genau auf der Netzhaut. In diesem Fall spricht man von Emmetropie (Rechtsichtigkeit). Liegt eine Fehlsichtigkeit (Ametropie) vor, befindet sich der Brennpunkt bei einer Myopie (Kurzichtigkeit) vor und bei einer Hyperopie (Weitsichtigkeit) hinter der Netzhaut [5].

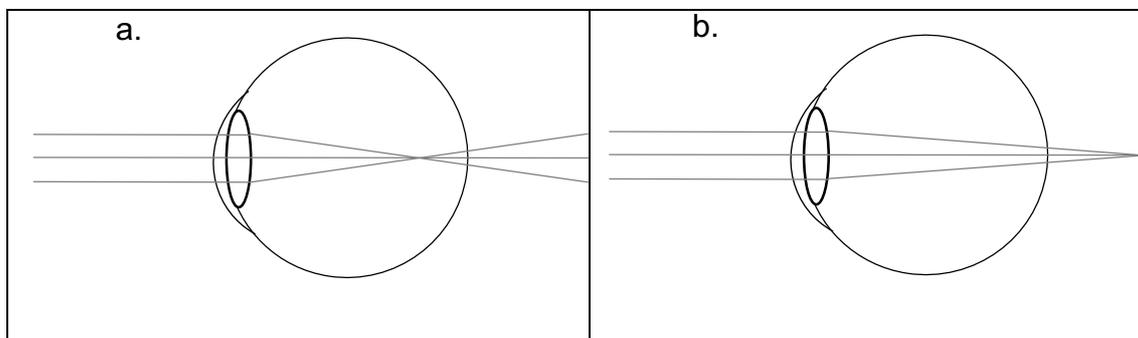


Abb. 1: Fehlsichtigkeit mit Myopie (a) und Hyperopie (b), nach [3]: Bei einer Myopie werden die einfallenden Lichtstrahlen vor und bei einer Hyperopie hinter der Netzhaut gebündelt.

Am häufigsten liegt eine Achsenametropie vor, bei der der Bulbus im Verhältnis zur Brechkraft des optischen Apparats zu lang (Myopie) oder zu kurz (Hyperopie) ist. Deutlich seltener ist eine Brechungsametropie, die durch eine zu starke oder zu schwache Lichtbrechung verursacht wird. Beim Astigmatismus (Stabsichtigkeit) werden aufgrund einer Krümmungsanomalie der Hornhaut die parallel einfallenden Lichtstrahlen nicht in einem Punkt, sondern in Form einer Linie auf die Netzhaut projiziert. Dies beruht auf einer Störung der eigentlichen Kugelform der Cornea, wodurch zwei aufeinander senkrecht stehende Meridiane das Licht unterschiedlich stark brechen. Am häufigsten ist der Astigmatismus rectus, bei dem der vertikal liegende Meridian das Licht, im Vergleich zum horizontalen Meridian, stärker bricht. Ist das Verhältnis umgekehrt spricht man von einem Astigmatismus inversus. Stehen die unterschiedlich brechenden Meridiane senkrecht zueinander, so spricht man von einem regulären Astigmatismus. Bei einem irregulären Astigmatismus, wie er beispielsweise beim Keratokonus zu finden ist, ist das nicht der Fall. Hier zeigen verschiedene Hornhautstellen unterschiedliche Brechkraftwerte. Ein Astigmatismus wird seltener auch durch eine Krümmungsanomalie der Linse verursacht. Er kann isoliert oder auch häufig in Kombination mit einer Myopie oder Hyperopie eintreten [3].

1.1.3 Die Cornea

Die Hornhaut ist stärker gekrümmt als die Sklera, in die sie wie ein Uhrglas eingelassen ist. An der Übergangszone befindet sich der Limbus corneae [1]. Die Cornea ist das wesentliche Element des optischen Apparats, fungiert zugleich aber auch als wichtige Infektions- und Diffusionsbarriere [7].

1.1.3.1 Anatomischer Aufbau und biochemische Aspekte

Die Cornea ist transparent, ihr Durchmesser beträgt vertikal etwa 11,5 mm und horizontal 12 mm [8]. Ihre Dicke liegt im Zentrum bei etwa 550 μm und nimmt zur Peripherie auf rund 700 μm zu [3]. Histologisch wird sie in fünf Schichten untergliedert. Von außen nach innen in eine Epithelschicht, gefolgt von der Bowman-Lamelle, dem Stroma, der Descemet-Membran und zuletzt einer Endothelschicht [9].

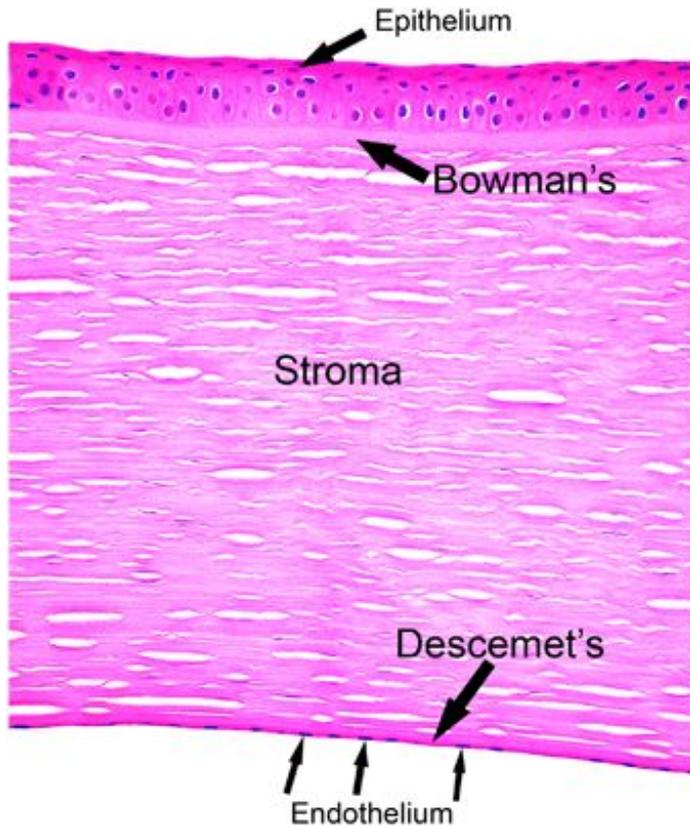


Abb. 2: Histologischer Aufbau der Hornhaut: Die Cornea wird in 5 Schichten untergliedert, von außen nach innen: Epithelschicht, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran und Endothelschicht; Nachgedruckt mit Genehmigung von [Springer Nature Customer Service Centre GmbH]: [Springer Nature] [Eye] [Histopathological reporting of corneal pathology by a biomedical scientist: the Sheffield Experience, Meeney A. and H. S. Mudhar] [Copyright © 2013] available from <https://www.nature.com/articles/eye2012282> [10]

Die Oberfläche der Hornhaut wird von einem keratinhaltigen, mehrschichtig unverhornten Plattenepithel gebildet. Es ist etwa 50 µm dick, macht rund 10% der Gesamtdicke der Hornhaut aus und besteht aus fünf bis sechs Zellschichten gebildet aus drei unterschiedlichen Zelltypen [11]. Die einschichtigen säulenförmigen Basalzellen sitzen über der Basalmembran der Bowman-Lamelle auf und sind über Hemidesmosomen fest darin verankert [3, 8]. An sie schließen sich zwei bis drei Schichten Flügelszellen, gefolgt von ebenso vielen Reihen oberflächlicher abgeflachter Plattenepithelzellen an [11]. Die Oberfläche der nach außen liegenden Epithelzellen trägt Mikrovilli und Mikroplicae, wodurch der Tränenfilm besser am Epithel anhaften kann [8, 9]. Zusätzlich enthält die Zellmembran der oberflächlichen Epithelzellen Glykoproteine, welche der Hornhautoberfläche hydrophile Eigenschaften verleihen [12], die Interaktion mit dem muzinösen Anteil des Trä-

nenfilms verbessern und diesen stabilisieren [12, 13]. Tight-junctions zwischen den oberflächlichen Epithelzellen verhindern, dass Tränenflüssigkeit ins Stroma gelangt [14]. Zudem sind alle Epithelschichten über Desmosomen, die basalen Zellen und Flügelzellen zusätzlich über gap junctions, miteinander verbunden und bilden somit eine Barriere gegen äußere Keime und Fremdstoffe [11]. Bei einer Epithelschädigung ist daher das Infektionsrisiko erhöht [5]. Die Basalzellen sind die einzigen proliferierenden Zellen im Hornhautepithel [9, 15]. Innerhalb eines kontinuierlichen Kreislaufs entwickeln sich aus ihren Tochterzellen zunächst Flügelzellen und dann oberflächliche Epithelzellen, die schließlich in den Tränenfilm abgeschilfert werden [11]. Mit Hilfe der Basalzellen kann das Epithel nach einer Verletzung rasch, innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen, regeneriert werden. Sind die Basalzellen nicht mehr funktionsfähig, erfolgt die Regeneration deutlich langsamer ausgehend von den im Limbus corneae befindlichen epithelialen Stammzellen. Sind auch diese Zellen nicht mehr intakt, ist eine reguläre Regeneration nicht möglich [3]. Es kommt zu schweren Heilungsstörungen [3] und chronischen Epitheldefekten [8]. Da die Limbusstammzellen das Einwandern konjunktivaler Zellen in die Hornhaut verhindern, kann es zudem zum Überwachsen der Bindehaut auf die Cornea kommen [8, 16].

An die etwa 40-60 nm dicke Basalmembran des Hornhautepithels, die vorwiegend aus Kollagen Typ IV und Laminin besteht, schließt sich die Bowman-Membran, auch Bowman-Lamelle oder Lamina limitans anterior genannt, an [9, 11]. Sie ist sehr widerstandsfähig, kann sich aber nicht regenerieren, sodass nach einer Schädigung in der Regel eine Hornhautnarbe zurück bleibt [5]. Die azelluläre Bowman-Membran ist ein etwa 12 μm dicker, oberflächlicher Anteil des Stromas. Sie besteht aus etwa 20-30 nm durchmessenden Kollagenfibrillen, vorwiegend aus Kollagen Typ I und III, die von stromalen Keratozyten synthetisiert und sezerniert werden [11].

Das Hornhautstroma ist rund 450 μm [5] dick und macht etwa 90% [17] der Gesamtdicke und damit den Hauptanteil der Cornea aus [5, 17]. Es enthält keine Gefäße [3] und besteht aus dicht gelagerten, rund 25-35 nm durchmessenden Kollagenfibrillen [18], die zu über 300 Kollagenlamellen [19] verwoben sind. Diese bestehen vorwiegend aus Kollagen Typ I, daneben aus Kollagen Typ III, V und VI [11] und sind im oberen Stromadrittel stark miteinander verflochten [18]. Im anterioren Stroma bilden sie einen relativ steilen Winkel

mit der Bowman-Membran und inserieren in diese, während sie im mittleren und posterioren Bereich parallel zu ihr verlaufen [20, 21]. Die Kollagenlamellen liegen gitterartig, vorwiegend in einem 90° Winkel aufeinander [22]. Ihre regelmäßige Schichtung ist ebenso wie der konstante, relativ dehydrierte Wassergehalt des Stromas, mit etwa 78% [14], für die Transparenz der Cornea von großer Bedeutung [4]. Zwischen den Kollagenlamellen sind fibroblastische Zellen, die Keratozyten, eingelagert [17]. Diese machen etwa 3-5 % des stromalen Volumens aus [9, 17], sind über gap junctions miteinander verbunden und bilden ein dreidimensionales Geflecht zwischen den Kollagenlamellen [23]. Neben Kollagen synthetisieren sie die extrazelluläre Matrix, deren Hauptbestandteil aus Proteoglykanen besteht. [9, 11]. Diese setzen sich aus einem zentralen Protein, an das Glykosaminoglykane gebunden sind, zusammen [11]. Die Proteoglykangrundsubstanz umgibt die Kollagenfibrillen und sorgt für deren gleichmäßigen Abstand von etwa $41,4 \pm 0,5$ nm [4, 11]. Die starke negative Ladung der Glykosaminoglykane [19] verleiht dem Stroma hydrophile Eigenschaften, mit einer starken Tendenz zur Bindung von Wassermolekülen [17]. Daher kann es bei einer Verletzung und Funktionsstörung der Descemet-Membran [11], des Epithels oder Endothels [4] leicht zur Quellung des Stromas kommen. Hierbei werden die Kollagenfibrillen auseinander gedrängt [24], ihr Abstand unregelmäßig und die Transparenz der Cornea vermindert. Es kommt zu Hornhauttrübungen [3, 11]. Das Hornhautstroma ist ein bradytrophes Gewebe, das sich nur langsam regeneriert [4]. Bei einer Verletzung werden die Keratozyten, vorwiegend durch die Freisetzung des Wachstumsfaktors TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), zu differenzierten Myofibroblasten aktiviert [25]. Diese vermitteln eine Kontraktion der Wunde und Reparaturprozesse [11], sodass es schließlich unter Narbenbildung zur Abheilung kommt [4]. Neben der Hornhauttransparenz ist das Stroma auch für die Festigkeit sowie Formstabilität der Hornhaut hauptverantwortlich [11], die vor allem durch Verbindungen zwischen den Kollagenfibrillen sowie den Proteoglykaneigenschaften vermittelt werden [19].

An das Hornhautstroma schließt sich die Basalmembran des Endothels, auch Descemet-Membran oder Lamina limitans posterior genannt [3], an. Sie ist eine derbe azelluläre Schicht [26], deren Dicke von etwa 3 μ m nach der Geburt auf rund 8-10 μ m im Erwachsenenalter zunimmt [11]. Die Descemet-Membran ist sehr widerstandsfähig und elastisch [3]. Sie lässt sich in eine anteriore Schicht, die aus streng geordneten Kollagenlamellen und Proteoglykanen besteht [27, 28], sowie eine sehr homogen aufgebaute posteriore

Schicht unterteilen. Der posteriore Anteil wird ab der Geburt von den Endothelzellen gebildet und nimmt mit steigendem Alter an Dicke zu [29]. Hauptbestandteil der Descemet-Membran sind neben dem vorwiegend enthaltenen Kollagen Typ VIII [26] auch Kollagen Typ IV und Laminin [11]. Die Kollagenfibrillen in der anterioren Schicht sind, vermittelt von Kollagen Typ VIII [11, 28], zu einem hexagonalen Gitter angeordnet [29].

Das einschichtige Hornhautendothel begrenzt die Cornea zur Vorderkammer und besteht aus flachen polygonalen [28], häufig hexagonal [11] geformten Zellen. Die Endothelzellen sind rund 5 μm dick und besitzen einen Durchmesser von etwa 20 μm [28]. Über Hemidesmosomen haften sie basal an der Descemet-Membran. Benachbarte Zellen sind über tight- und gap junctions miteinander verbunden [30]. Mit zunehmendem Alter sinkt die Endothelzellendichte von in der zweiten Lebensdekade rund 3000 bis 4000 Zellen/ mm^2 auf etwa 2600 Zellen/ mm^2 in der achten Lebensdekade deutlich ab [30]. Dies entspricht einem Zellverlust von etwa 10.92 Zellen/ mm^2 pro Lebensjahr [31]. Da die Endothelzellen mitotisch nicht aktiv sind, wird ein Zellverlust mittels Migration, Größenzunahme und Formveränderung benachbarter intakter Zellen kompensiert [8, 30]. Erst ab einer Zelldichte von unter 500 Zellen/ mm^2 ist eine Kompensation nicht mehr möglich und das Endothel kann seine Pumpfunktion nicht aufrechterhalten. Das Risiko für die Entstehung eines Hornhautödems ist dann sehr hoch [8, 27, 30]. Die Pumpfunktion beruht auf einem osmotischen Gradienten, der mit Hilfe von Ionen transportern, besonders im lateralen Bereich des Endothels, aufrechterhalten wird. Dieser bewirkt einen passiven Wassertransport aus dem Stroma ins Kammerwasser [30]. Das Endothel ist also für die relative Dehydrierung des Stromas und damit Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz, von großer Bedeutung [27, 28, 32, 33]. Daneben ist es für die Bildung des Kollagens der Descemet-Membran zuständig [28] und wirkt als Barriere, die die Hornhaut vor dem Eindringen von Kammerwasser schützt [3, 14]. Gleichzeitig ermöglicht es aber den Übertritt der darin enthaltenen Nährstoffe in die Cornea [27].

1.1.3.2 Ernährung und Innervation

Die Hornhaut enthält keine Blutgefäße. Sie wird passiv zum einen aus dem angrenzenden Tränenfilm und Kammerwasser, zum anderen durch Diffusion aus dem Randschlingennetz der Bindehautgefäße im Limbusbereich versorgt [3, 11]. Die Sauerstoffversorgung erfolgt über den Tränenfilm, der mit Sauerstoff aus der Luft angereichert ist [11]. Dieser

ist nicht nur für die Versorgung der Hornhaut wichtig, sondern schützt sie auch vor dem Austrocknen [11], glättet ihre Oberfläche und trägt damit zu deren Transparenz bei [3]. Des Weiteren ist er durch das enthaltene Lysozym wichtiger Bestandteil der bakteriellen Keimabwehr [3].

Die Cornea ist eines der am stärksten innervierten Gewebe des Körpers und damit sehr empfindlich [11, 30]. Die Nervenfasern entstammen dem Nervus trigeminus. Der Hauptanteil gelangt über den Nervus ophthalmicus und vorwiegend über die langen Zilianerven zur Hornhaut. Teilweise zieht ein kleiner Anteil auch über den Nervus maxillaris zum inferioren Teil der Cornea [11, 30, 34]. Die Nervenfasern treten vom Limbus peripher radiär über das tiefe Stroma in die Hornhaut ein und ziehen in Richtung Oberfläche. Dabei teilen sie sich in kleinere Äste und bilden einen subepithelialen beziehungsweise subbasalen Nervenplexus zwischen der Bowman-Membran und den basalen Epithelzellen [11, 30, 34]. Von hier ziehen weitere Nervenäste in alle Epithelschichten wo sie sich weiter verzweigen und schließlich enden [34, 35].

1.2 Keratektasien

1.2.1 Definition

Als Keratektasie bezeichnet man die progrediente, nicht entzündlich bedingte pathologische Ausdünnung der Hornhaut, in deren Folge eine Vorwölbung der Cornea nach außen beobachtet werden kann [36-38]. Es handelt sich folglich um eine Wölbungsanomalie, bei der es zu einer Veränderung der stromalen Matrix [38] und einer Visusminderung kommt [36].

1.2.2 Einteilung

Zu den primären Keratektasien zählen neben der pelluciden marginalen Degeneration (PMD), der Keratoglobus, Keratokonus und posteriore Keratokonus [11, 39]. Hierbei stellen die ersten drei Formen unterschiedliche Erscheinungsbilder des gleichen Pathomechanismus dar. Zudem kann eine Keratektasie auch sekundär in Form einer iatrogenen, im Rahmen von refraktiv-chirurgischen Hornhauteingriffen, verursachten Folgekomplikation auftreten [36, 38, 39].

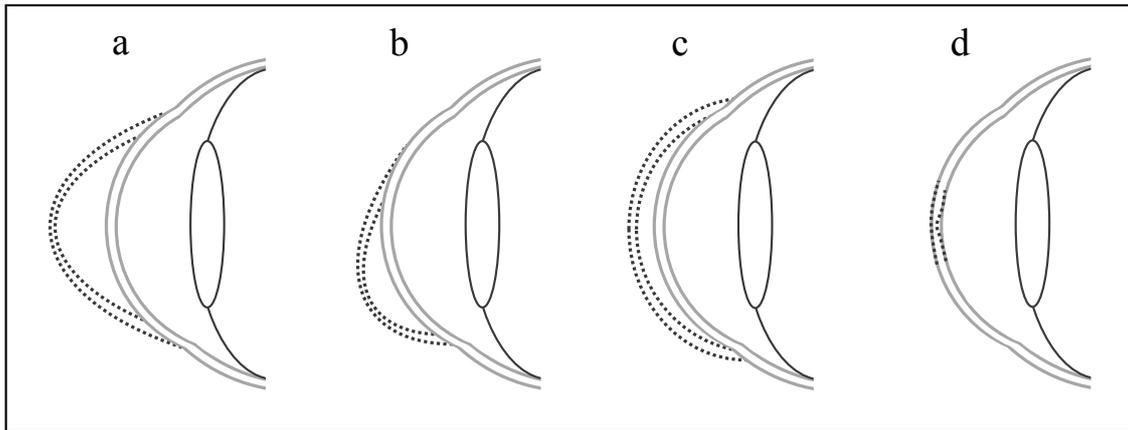


Abb. 3: **Formen der primären Keratektasie**

Die Lokalisation der Hornhautverdünnung und die Form der Protrusion können die Unterscheidung der einzelnen Keratektasieformen erleichtern; (a) Keratokonus; (b) Pellucide marginale Degeneration; (c) Keratoglobus; (d) posteriorer Keratokonus, nach [11]

Bei der PMD kommt es zu einer bilateralen, in der Hornhautperipherie auftretenden, bandförmigen Ausdünnung auf etwa 20 % der ursprünglichen Hornhautdicke. Diese liegt in der Regel im inferioren Teil der Hornhaut, ist rund 1 bis 2 mm breit und wird zum Limbus von gesundem Hornhautgewebe begrenzt. Bei der PMD kommt es zu einer Vorwölbung der Cornea direkt oberhalb des betroffenen Areals, was zu einem hohen irregulären Astigmatismus führt. Außer dem dünnen inferioren Band weist die restliche Cornea keine pathologische Abweichung in ihrer Dicke auf [11, 40, 41]. Die PMD ist im Gesamten zwar eine seltene Erkrankung [42], bezogen auf die primäre Keratektasie aber die zweithäufigste Erscheinungsform. In der Regel manifestiert sie sich zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade und kommt bei Männern und Frauen gleich häufig vor [11, 41, 42]. In einigen Fällen kann man eine Eisenlinie oder Striae beobachten [11].

Der Keratoglobus ist eine seltene bilateral auftretende Keratektasieform, bei der es durch eine in der Regel angeborene generalisierte Verdünnung der Cornea zu einer kugelförmigen Hornhautvorwölbung kommt [3, 41]. Am stärksten ausgeprägt ist die Ausdünnung hierbei meist in der Peripherie [11, 41, 43], wobei auch hier die Hornhautdicke um bis zu 80% reduziert sein kann [41]. Der Keratoglobus zeigt keine oder nur eine geringe Tendenz zur Progression [11, 41]. Es wird keine Eisenlinie beobachtet, teilweise kann es zu Striae und seltener zum Auftreten von Narben kommen [11]. Zudem kommt es bei Patienten mit Keratoglobus deutlich häufiger zu einer traumatisch bedingten Hornhautruptur als bei Keratokonuspatienten [11, 41].

Der posteriore Keratokonus ist die seltenste Form der primären Keratektasien. Hierbei handelt es sich um eine angeborene, in der Regel unilaterale und nicht progrediente verstärkte Krümmung der Cornearückfläche. Auch hier lässt sich eine Ausdünnung der Hornhaut beobachten [11, 41]. Man unterscheidet zwischen zwei Formen: dem posterioren Keratokonus generalis und circumscriptus. Beim Keratokonus posticus generalis ist die Krümmung der gesamten Hornhautrückfläche erhöht und die Hornhaut in der Regel klar. Beim Keratokonus posticus circumscriptus hingegen treten ein oder mehrere lokal begrenzte, zentral oder parazentral gelegene Areale mit einer Einkerbung der Hornhautrückfläche und dadurch bedingt auch stromale Narben auf. In der Regel kommt es beim posterioren Keratokonus nicht zu einer Protrusion der Corneavorderfläche nach außen [11, 41, 44]. In einigen Fällen liegt eine Eisenlinie vor, Striae treten nicht auf [11].

Da in dieser Arbeit der Keratokonus eine zentrale Rolle spielt, soll im Folgenden ausführlicher darauf eingegangen werden.

1.2.3 Keratokonus

Der Keratokonus ist die häufigste primäre Keratektasieform [11, 41, 45], deren Behandlungsstrategie in den letzten Jahren unter anderem mit Einführung des kornealen Cross-linkings deutlich weiterentwickelt werden konnte.

1.2.3.1 Definition und Epidemiologie

Beim Keratokonus handelt es sich um eine bilateral auftretende, nicht entzündliche, progrediente Keratektasie, bei der beide Augen in der Regel asymmetrisch stark betroffen sind [41, 46]. Bedingt durch die Hornhautverdünnung kommt es zu einer kegelförmigen Vorwölbung der Cornea nach außen. Der dünnste Hornhautanteil ist im Bereich des Kegelpapels zu finden [47]. Hierbei kann eine Abnahme der Hornhautdicke auf die Hälfte bis hin zu einem Drittel der normalen Hornhautdicke beobachtet werden [11]. Obwohl in der Regel die zentralen zwei Drittel der Hornhaut betroffen sind, befindet sich die Spitze des Kegels meist nicht zentral, sondern dicht unterhalb der Sehachse. Beim Keratokonus kommt es zu einer leichten bis deutlichen Visusminderung [11, 41]. Diese ist durch die kegelförmige Hornhautvorwölbung bedingt. In deren Folge kommt es, durch eine Verkleinerung des Krümmungsradius [4], zu einer Zunahme des Brechungsindex und damit

zu einer Myopie [5] sowie einem irregulären, teils sehr hohen Astigmatismus [41]. Der Keratokonus manifestiert sich in der Regel in der Pubertät [45, 46, 48] und verläuft schubweise progredient [3]. Er sistiert meist nach einem Verlauf von zehn bis 20 Jahren [11, 41], typischerweise in der dritten bis vierten Lebensdekade [46]. Die in der Literatur beschriebenen Angaben über Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung schwanken. Ferner treten regionale und ethnische Unterschiede auf [49-51]. Die Inzidenz wird häufig mit 1 zu 2000 angegeben [45, 46, 49, 52]. Eine aktuelle Studie aus den Niederlanden gab indes die Inzidenz im Alter zwischen 10 und 40 Jahren mit 1 zu 7500 an, während die Prävalenz der Gesamtbevölkerung bei 1 zu 375 oder 265 Fällen pro 100000 Einwohner lag [53]. Damit wird diese deutlich höher geschätzt als bisher [46, 49, 54, 55]. Auch bezüglich des Geschlechterverhältnisses variieren die Angaben, von keinem Unterschied zwischen den Geschlechtern [11, 46, 56], bis hin zur Angabe, dass Männer [48, 49, 57] oder Frauen [4, 41] häufiger von der Erkrankung betroffen sind.



Abb. 4: Fortgeschrittener Keratokonus mit Protrusion der Cornea in der Seitansicht; Eigentum der Augenklinik Würzburg, gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. D. Kampik

1.2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache, die zu den Veränderungen beim Keratokonus führt, ist bis heute unklar [45, 52, 58, 59]. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der neben biochemischen auch biomechanische, genetische und umweltbedingte Faktoren eine Rolle spielen und die ebenfalls mit anderen Erkrankungen assoziiert wird [39].

Zu den typischen histopathologischen Veränderungen zählt eine Verdünnung des Stromas [60]. Auch das darüber gelegene Epithel ist vorwiegend zentral verdünnt und zeigt Zellveränderungen, besonders eine Degeneration der basalen Zellen [46]. Hierdurch ist die epitheliale Schutzfunktion gegen schädigende äußere Einflüsse beeinträchtigt. Dies könnte für die beim Keratokonus typische Abnahme der Keratozytendichte im anterioren Stroma und die Stromaverdünnung mitverantwortlich sein [45]. Zusätzlich treten für die Erkrankung pathognomonische Risse in der Bowman Membran auf [60]. Hierdurch kann es zu einem zapfenartigen Einwachsen des Epithels in die Bowman-Membran [60] und des im anterioren Stroma gelegenen Kollagens in das Epithel [61] kommen. Dies führt zur Bildung z-förmiger Narben [46] sowie Trübungen, besonders im Bereich des Apex [45]. Die Descemet-Membran ist selten betroffen und das Endothel in der Regel nicht verändert [46]. Grundsätzlich kann aber jede der fünf Hornhautschichten pathologisch auffällig sein [11, 46].

Dudakova et al. konnten zeigen, dass vorwiegend im Stroma, daneben aber auch im Epithel die Aktivität des Enzyms Lysyloxidase (LOX) deutlich vermindert und ungleichmäßig verteilt ist. Die LOX katalysiert die Bildung von kovalenten Querverbindungen zwischen Kollagen und auch Elastin. Beim Keratokonus sind diese Bindungen zwischen den Kollagenlamellen, die zur mechanischen Stabilität der Hornhaut entscheidend beitragen, unzureichend ausgeprägt [62].

Des Weiteren ist die extrazelluläre Matrix des Stromas vermindert [63]. Es konnte gezeigt werden, dass der Gehalt der am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligten lysosomalen und proteolytischen Enzyme erhöht und demgegenüber der Anteil von Proteaseinhibitoren erniedrigt ist. Dies führt zu einer erhöhten Aktivität unter anderem von saurer Phosphatase, saurer Esterase, Kollagenasen und Matrixmetalloproteasen (MMP) [64-67]. Zudem kommt es beim Keratokonus, im Gegensatz zur gesunden Hornhaut, zu einer Apoptose von stromalen Keratozyten [68]. Bei Keratokonuspatienten besitzen die Keratozyten deutlich mehr Bindungsstellen und damit eine erhöhte Sensitivität für Interleukin 1 als in der normalen Hornhaut [69]. Dieses Zytokin wird sowohl von Zellen im Epithel als auch Endothel freigesetzt [70] und führt zu apoptotischen Veränderungen von stromalen Keratozyten in vitro [11]. Durch die erhöhte Sensitivität wird beim Keratokonus ein Ungleichgewicht zwischen Apoptose und Proliferation der Keratozyten vermutet, in dessen

Folge es zu deren Abnahme und schließlich ebenfalls zu einer Reduktion der Stromalen Matrix kommt [70].

Auch die Kollagenlamellen weisen Veränderungen auf. So ist ihre Anzahl im Bereich des Konus deutlich reduziert [71], wohingegen der Gesamtanteil des Kollagens in der Hornhaut kaum verändert ist [72]. Radner et al. zeigten mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops Veränderungen in der dreidimensionalen Anordnung der Kollagenlamellen. So sind diese im Apexbereich kaum miteinander verwoben und lassen sich darüber hinaus schlecht voneinander abgrenzen. Die Kollagenfibrillen scheinen vielmehr einheitliche Lagen zu bilden, die von der Protrusion verdrängt werden [73]. Der intermolekulare Abstand zwischen den Kollagenfibrillen zeigt im Vergleich zur normalen Hornhaut keinen signifikanten Unterschied [74]. Des Weiteren wird in Zusammenhang mit der Konusentstehung ein vermehrtes Gleiten der Kollagenlamellen, verursacht durch eine Abnahme der interlamellären Verbindungen und der Interaktion der Lamellen mit der Bowman-Membran, assoziiert [11, 71]. Meek et al. berichteten, dass dadurch viele Lamellen unregelmäßig und nicht orthogonal geschichtet sind und gebogen oder tangential zum Rand des Konus verlaufen. Besonders im Apexbereich kommt es zu einer Verlagerung beziehungsweise einem Abgleiten der Kollagenlamellen. Dadurch ist hier der Kollagenanteil und infolgedessen die apikale Hornhautdicke deutlich reduziert [71]. Morishige et al. zeigten ebenfalls, dass die Kollagenlamellen im anterioren Bereich des Stromas deutlich weniger verwoben sind und zudem kaum oder gar nicht in die Bowman-Membran inserieren. Auch hier wird ein Zusammenhang mit dem Gleiten der Kollagenlamellen und einer verminderten mechanischen Stabilität des anterioren Stromas, was zu der typischen zentralen Verdünnung und Protrusion der Cornea beiträgt, vermutet. Des Weiteren konnten in einigen Fällen Risse innerhalb der Bowman-Membran festgestellt werden, die unter Bildung von fibrotischem Gewebe verheilt waren. Auch hier wird ein Bezug zu der fehlenden Insertion von Kollagenlamellen diskutiert [72].

Oxidativer Stress, in dessen Folge es zu einer Akkumulation von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und zu einer Zellschädigung kommen kann, scheint ebenfalls auf die Pathogenese des Keratokonus Einfluss zu nehmen. Die Bildung von ROS kann neben UV-Licht auch durch Allergien und mechanisch, durch Mikrotraumata der Hornhaut, getriggert werden [75]. Arnal et al. konnten in der Hornhaut mit Keratokonus neben einem

deutlich erhöhten Nitritanteil und einem Anstieg der Lipidperoxidation, eine signifikante Reduktion von anti-oxidativ wirksamen Enzymen nachweisen [76]. Hierbei sind neben Glutathion [76] auch die Superoxiddismutase und Aldehydehydrogenase 3 [75] erniedrigt. Infolgedessen können beim Keratokonus Radikale nicht in ausreichendem Maß eliminiert werden. Verursacht durch reaktive Stickstoffspezies, wie unter anderem Stickstoffmonoxid oder Peroxynitrit, kann es zu einer Schädigung von Kollagenmolekülen im Stroma und daraus resultierend, einer Reduktion der Hornhautdicke kommen [76].

Darüber hinaus werden umweltbedingte mechanische Faktoren wie häufiges Augenreiben oder langjähriges Kontaktlinsentragen in Zusammenhang mit der Entstehung des Keratokonus diskutiert. Kommt es zu Verletzungen und Mikrotraumata des Epithels, setzen die Epithelzellen größere Mengen an Interleukin 1 und anderen apoptotisch wirksamen Zytokinen frei, die eine Apoptose von Keratozyten im anterioren Stroma bewirken [68, 70]. Es wird vermutet, dass es durch häufiges Augenreiben und langjähriges Tragen von Kontaktlinsen zu chronischen Mikrotraumata des Hornhautepithels ebenfalls zu diesem Mechanismus kommt, der einen langsam progredienten Verlust von Keratozyten vermittelt [70]. Kallinikos et al. zeigten, dass sowohl experimentelles Augenreiben als auch das Tragen von Kontaktlinsen zu einer Reduktion der Keratozytendichte und Augenreiben zudem zu einer erhöhten Konzentration der Entzündungsmediatoren Interleukin 8 und EGF (epidermal growth factor) im Tränenfilm führte [77]. Auch bei Kontaktlinsenträgern ist die Konzentration von Interleukin 8 erhöht [78]. Des Weiteren wird beim Augenreiben eine Zunahme des intraokulären Drucks (IOP) [79] und auch des hydrostatischen Drucks im Hornhautgewebe, mit einem Maximum im Apexbereich, beobachtet [80]. Es wird vermutet, dass durch den erhöhten hydrostatischen Druck ebenfalls die Keratozyten im anterioren Stroma geschädigt werden [19] und ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten IOD und einer Abnahme der cornealen Dicke im Apexbereich besteht [80]. Darüber hinaus führt die beim Augenreiben erzeugte Wärme zu einer erhöhten Aktivität von Kollagenasen und einer Abnahme der Viskosität der Grundsubstanz [80]. Dadurch kommt es zum Abbau der kollagenen Matrix sowie einer Reduktion der Widerstandsfähigkeit der Cornea [55]. Auch bei den beim Keratokonus auftretenden Einrissen in der Bowman-Membran wird eine Relation zum Augenreiben diskutiert [80]. Hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Tragen von Kontaktlinsen konnten Macsai et al. zudem signifikante Unterschiede bei Keratokonuspatienten, die vor der Erstdiagnose bereits

über einen längeren Zeitraum Kontaktlinsen trugen im Vergleich zu Patienten, die diese gar nicht oder erst nach der Diagnose verwendeten, feststellen. So war zum einen das Alter Ersterer bei Diagnosestellung höher und zum anderen die Lokalisation der kegelförmigen Protrusion nicht wie sonst typisch inferior, sondern zentral gelegen [81].

Zahlreiche Studien beschreiben zudem eine genetische Prädisposition bei der Entstehung des Keratokonus [82, 83]. So konnten einige Gene identifiziert werden, die bei der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen und teils pathologische Veränderungen aufweisen [84-87]. Auf eine genetische Komponente weist unter anderem auch hin, dass die Prävalenz des Keratokonus innerhalb der Familie eines Betroffenen deutlich erhöht ist [88]. Ebenso ist die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen erhöht [89]. Eine positive Familienanamnese kann bei 5 bis 20% der Patienten erhoben werden [46, 52, 90]. Es bestehen sowohl autosomal dominante als auch autosomal rezessive Vererbungsmuster [4, 11, 88], wobei der autosomal dominante Erbgang eine unvollständige Penetranz aufweist [11]. In den meisten Fällen tritt der Keratokonus aber sporadisch auf [63, 91].

Auch eine Vielzahl genetisch bedingter Erkrankungen ist mit dem Auftreten des Keratokonus assoziiert. Dazu zählen unter anderem das Down-Syndrom, bei dem die Inzidenz des Keratokonus mit 5 bis 15% [52] deutlich höher liegt als die der Gesamtbevölkerung. Aber auch Atopien zeigen mit einer Koexistenz von bis zu 53% eine sehr starke Assoziation zum Keratokonus [90, 92]. Ein Großteil der assoziierten Erkrankungen lässt sich in vier Untergruppen gliedern. Hierzu zählen zum einen Bindegewebserkrankungen, die mit einer Störung der Kollagenelastizität einhergehen, wie das Ehlers-Danlos-Syndrom, das Marfan-Syndrom, die kongenitale Hüftdysplasie, die osteogenesis imperfecta oder ein Mitralklappenprolaps. Zum anderen Erkrankungen, bei denen eine hohe Inzidenz von Ekzemen und Atopien vorliegt und die mit Augenreiben und dem Keratokonus assoziiert sind. Hierzu gehören unter anderem das Down-Syndrom, das Hyper-IgE-Syndrom oder auch das Turner-Syndrom. Eine weitere Gruppe wird von Erkrankungen gebildet, die mit einer abnormen Netzhautfunktion einhergehen und ebenfalls mit Augenreiben assoziiert sind. Hierzu zählen beispielsweise die Neurofibromatose und die Lebersche kongenitale Amaurose. Die vierte Untergruppe bilden Erkrankungen, bei denen es Aufgrund einer geistigen Behinderung vermehrt zu Augenreiben und damit auch hier zu einer erhöhten

mechanischen Stimulation der Hornhaut kommt. Hierzu zählt unter anderem das Angelman-Syndrom [83].

Daneben scheint es bei der Entstehung oder Progression der Erkrankung aber auch protektive Faktoren zu geben. So weisen Raucher, Diabetiker und Menschen mit erhöhtem Lebensalter eine deutlich geringere Keratokonusinzidenz auf [60]. Es wird vermutet, dass toxische Nebenprodukte, die beim Rauchen freigesetzt werden, zu einer verstärkten Bildung von Querverbindungen zwischen dem Kollagen und damit zu einer höheren Hornhautstabilität führen. Hierdurch werden möglicherweise die Entstehung und das Fortschreiten des Keratokonus verhindert [93]. Ebenso scheint es sich beim Diabetes mellitus und mit zunehmendem Lebensalter zu verhalten, bei denen es durch Endprodukte der durch Glukose getriggerten Glykosylierung zur Bildung von Querverbindungen in der Hornhaut kommt [94, 95].

1.2.3.3 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf ist interindividuell sehr variabel [58]. Der Keratokonus schreitet in der Regel relativ langsam voran, sodass in frühen Stadien kaum charakteristische oder nur sehr unspezifische Krankheitszeichen auftreten [49]. Dies gestaltet die Diagnosestellung im subklinischen Stadium sehr schwierig. Die Erkrankung kann aber auch nicht oder sehr rasch progredient verlaufen [45].

Als erstes klinisches Zeichen tritt in der Regel eine Sehverschlechterung auf [47], da es aufgrund der progredienten kegelförmigen Protrusion zu einer Myopisierung und zunehmendem irregulären Astigmatismus kommt. Dies hat eine häufige Änderung der Brillenstärke zur Folge [52]. Da die subklinische Form, auch als *forme fruste Keratokonus* bezeichnet, häufig nicht erkannt wird, besteht die Gefahr, dass der Patient trotz des Keratokonus als Kontraindikation einen refraktiven Hornhauteingriff erhält [52]. Das Risiko für die Entstehung einer iatrogenen Keratektasie ist hierbei deutlich erhöht [96].

Im weiteren Verlauf können charakteristische Krankheitszeichen, alleine oder auch in Kombination, beobachtet werden. Hierzu zählt unter anderem die Bildung eines Fleischer Rings. Hierbei kommt es an der Basis des Konus zu einer Ablagerung von Eisen aus dem

Tränenfilm [97], sowohl im Bereich des Hornhautepithels [60] als auch der Basalmembran [47]. Dadurch entsteht ein vollständiger oder inkompletter Eisenring um den Hornhautkegel herum [90]. Ein weiteres pathognomonisches Zeichen sind Vogt-Striae. Hiermit werden feine vertikale Linien in der Descemet-Membran [60] und im posterioren Stroma bezeichnet, die bei äußerem Druck auf den Bulbus verschwinden [11] und parallel zur Konusachse verlaufen [46]. Sie entstehen, indem es aufgrund der zunehmenden Progression zum einen zu Spannungslinien in der Descemet-Membran [60] und zum anderen zu einer Einwirkung mechanischer Kräfte auf die Kollagenlamellen im posterioren Stroma kommt [98].



Abb. 5: Vogt Striae (zentral) und Fleischerring (Eisenablagerung am Konusrand) bei fortgeschrittenem Keratokonus; Eigentum der Augenklinik Würzburg, gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. D. Kampik

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien können eine monokuläre Diplopie oder Polyopie, sowie eine Photophobie und Halos auftreten [47]. Insbesondere in der Dämmerung und bei Dunkelheit beklagen die Betroffenen eine deutliche Sehverschlechterung [45]. Zudem kann sich die Sehleistung zusätzlich durch die Bildung von stromalen Hornhautnarben sowie durch zunehmende Unregelmäßigkeiten im Epithel weiter verschlechtern [49]. Darüber hinaus kann es aufgrund der Protrusion und Hornhautverdünnung zu einem Einriss der Descemet-Membran und dadurch bedingt auch des Endothels kommen, sodass ein akuter Keratokonus entsteht. Dieser hat eine Quellung des Stromas zur Folge, wodurch sich ein akutes Hornhautödem entwickelt. Die Patienten beklagen eine plötzliche Sehverschlechterung die mit starken Schmerzen, Augentränen und Photophobie einhergeht [3]. In der Regel entwickelt sich das Ödem innerhalb von einigen Wochen bis

Monaten wieder zurück. Teilweise bleiben allerdings Hornhautnarben bestehen [11]. Sehr selten kann es in Folge eines weit fortgeschrittenen Keratokonus auch zu einer Bulbusperforation kommen [14, 47]

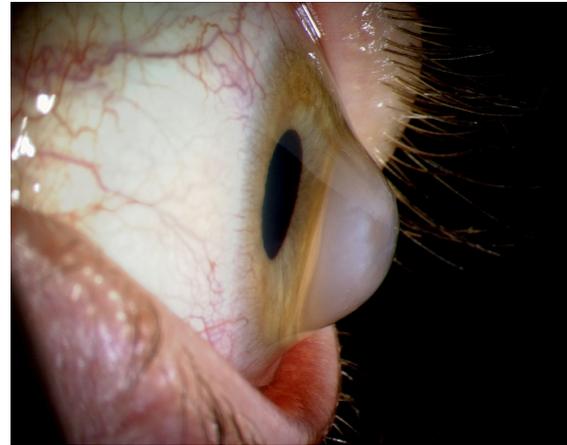


Abb. 6: Stromale Narben bei fortgeschrittenem Keratokonus

Abb. 7: Akuter Keratokonus mit deutlicher Hornhauttrübung

Abb. 6 und 7 Eigentum der Augenklinik Würzburg, gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. D. Kampik

Als Risikofaktoren für eine Progression des Keratokonus werden neben dem Augenreiben [39] auch ein zum Diagnosezeitpunkt junges Alter, eine steile Hornhautkrümmung, eine deutliche Visusreduktion und ethnische Aspekte, nämlich die Zugehörigkeit zu einer anderen als der weißen Bevölkerungsgruppe, diskutiert [99]. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Progressionsrisiko und einer Schwangerschaft [39], einem hohen Astigmatismus und einer Manifestation mit Progression des Keratokonus am Partnerauge vermutet [100].

1.2.3.4 Diagnostik

In der Strichskiaskopie tritt bereits im frühen Krankheitsstadium das Scherenphänomen auf [47]. Hierbei handelt es sich um einen durch die Hornhautvorwölbung verursachten irregulären Lichtreflex in der Pupille, bei dem sich zwei Lichtbänder, wie die Blätter einer Schere, aufeinander zu wegbewegen [49, 101]. Der untere Anteil des Lichtreflexes ist beim Keratokonus meist verbreitert. Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen steilen Horn-

hautkrümmung kann zudem das sogenannte Charleaux – Zeichen, auch Öltropfenphänomen genannt, auftreten. Hier ist im Bereich des Konus ein weiterer tropfenförmiger Reflex innerhalb der Pupille zu erkennen [49].

Mit Hilfe der Spaltlampe können im Frühstadium des Keratokonus keine Auffälligkeiten erkannt werden [45]. Erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann, als eines der ersten mit der Spaltlampe detektierbaren Zeichen, ein umschriebener Endothelreflex beobachtet werden. Dieser entsteht durch eine Zunahme der Krümmung im Bereich der Hornhautrückfläche [49]. Im weiteren Verlauf können dann neben einer zentralen oder parazentralen, meist inferotemporalen Stromaverdünnung [46] und kegelförmigen Hornhautvorwölbung auch weitere charakteristische Krankheitszeichen wie Vogt-Striae, ein Fleischer-Ring oder stromale Narben auf einen Keratokonus hinweisen [60]. Ebenso treten häufig prominente Hornhautnerven auf [56]. Ein indirektes Zeichen der Erkrankung ist das sogenannte Rizutti-Zeichen. Hierbei kann bei seitlicher Beleuchtung der Cornea von temporal ein Lichtbalken im Bereich des nasalen Limbus erkannt werden, der sich mit zunehmender Protrusion immer weiter vom Limbus entfernt [47].

Auch das Munson-Zeichen ist ein indirekter Hinweis auf die Erkrankung. Der Untersucher kann hier im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eine kegelförmige Vorwölbung des Unterlids beobachten, wenn der Patient herabschaut [49].

Als wichtigstes Instrument in der Detektion auch von Frühstadien des Keratokonus, gilt die Hornhauttopographie [102]. Am häufigsten kommen hier placido-basierte Videokeratoskope zum Einsatz [47]. Diese projizieren Placidoscheiben auf die Cornea und scannen deren Spiegelbild, sodass letztendlich jedem Punkt auf der Hornhaut exakt ein Höhenwert [47] zugeordnet und so die Krümmungsradien der einzelnen Bereiche, relativ zu einer Referenzhornhaut als Ausgangswert, berechnet werden können [103]. Beim Keratokonus sind die reflektierten Placidoringe meist deutlich verzerrt. Die vom Gerät ermittelten Werte werden schließlich mittels farbcodierter Topographiekarten dargestellt [3]. Ein charakteristisches topographisches Zeichen, das man bereits im Frühstadium beobachten kann, ist die Bildung einer zentralisierten asymmetrischen Sanduhrform [49], deren Fläche eine erhöhte Brechkraft widerspiegelt [3]. Im weiteren Krankheitsverlauf kann in der Regel eine inferiore Ansteilung der Hornhaut und letztlich eine Zunahme der

gesamten Hornhautkrümmung beobachtet werden. Mit Hilfe von standardisierten Einstellungen können bestimmte Kennzahlen, wie der KISA%-Index (keratometry, I-S, sphercentage, astigmatism) oder die inferior-superiore Brechwertdifferenz, erhoben und so die Diagnosesicherheit erhöht werden. Die beim Keratokonus typischen topographischen Veränderungen können durchaus auch bei noch guter Sehleistung auftreten. Daher handelt es sich bei der Diagnose des Öfteren auch um einen Zufallsbefund [49].

Seit 2003 werden Messungen mittels der Scheimpflugkamera (Pentacam, Firma Oculus) durchgeführt [45]. Die Scheimpflug-basierte Tomographie erlaubt ebenso wie die optische Kohärenztomographie (OCT) eine dreidimensionale Darstellung der Cornea. Hierbei wird sowohl die Vorderfläche als auch die Rückfläche der Hornhaut topographisch vermessen, wodurch eine genaue Angabe zur Pachymetrie, also der Dicke der Cornea möglich ist [56]. Somit lässt sich auch der meist inferotemporal gelegene Apex gut darstellen [47]. Der Global Consensus sieht in der Tomographie die beste Methode zur Diagnostik auch von frühen Stadien des Keratokonus [39]. Auch mit Hilfe einer Lichtspalt-Technik (Orbscan, Firma Bausch&Lomb) kann eine 3D Topographie des vorderen Augenabschnitts erfolgen [103].

Mittels Luftstoß-Tonometrie (Ocular-Response-Analyser, Firma Reichert Technologies) können durch Messung der cornealen Hysterese sowie Ermittlung des Gesamtwiderstands der Hornhaut in vivo beim Keratokonus bestehende biomechanische Veränderungen der Cornea erkannt werden [104]. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Hornhauttopographie und Pachymetrie wird dadurch die Detektionsmöglichkeit der Erkrankung bereits im subklinischen frühen Krankheitsstadium verbessert [45].

Laut Global Consensus müssen, um die Diagnose Keratokonus stellen zu können, obligat eine abnorme posteriore Elevation, eine abnorme Verteilung der Verdünnung innerhalb der Hornhaut sowie eine nicht entzündlich bedingte Ursache der Hornhautverdünnung vorliegen. Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn mindestens zwei der folgenden Punkte erfüllt werden: Eine Zunahme der Steilheit der Hornhautkrümmung im Bereich der Vorder- und/oder Rückfläche und/oder eine Verdünnung der Cornea beziehungsweise ein deutlicher Unterscheid zwischen der Hornhautdicke in der Peripherie und am dünnsten Punkt [39]. Nimmt der Wert der stärksten Krümmung (K_{\max}) um mehr als 1 dpt zu, kann in der Regel von einer Progression ausgegangen werden [55].

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist der Pseudokeratokonus, auch corneal warpage genannt. Dieser wird häufig durch das Tragen von Kontaktlinsen verursacht, wodurch es zu keratokonus-ähnlichen Symptomen wie einer zunehmenden Visusverschlechterung, einem zentralen irregulären Astigmatismus und einer Versteilung der Cornea kommen kann. Bei einer Kontaktlinsenkaenz entwickeln sich die Symptome meist komplett zurück [105]. Daneben kann ein Pseudokeratokonus auch bei einer Abweichung der Bulbusachslage oder in Folge von topographischen Messfehlern, beispielsweise bei Störungen des Tränenfilms oder der Haftung des Epithels bei epithelialen Basalmembrandys-trophien, auftreten [46].

1.2.3.5 Einteilung

Der Keratokonus kann zum einen anhand der Form des Kegels eingeteilt werden. Man unterscheidet hierbei einen nippelförmigen, relativ kleinen, stark gekrümmten und inferonasal liegenden Kegel von einem deutlich größeren ovalen, meist inferotemporal gelegenen Conus. Zudem kann eine Globusform auftreten, bei der bis zu 75% der Hornhaut eine Verdünnung aufweisen [106].

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgte lange Zeit nach dem Klassifikationssystem von Amsler oder Krumeich. In beiden Fällen spielen Hornhautveränderungen und -radien eine wichtige Rolle. Amsler bezieht in seine Gradeinteilung zusätzlich den Visus mit ein, während Krumeich der Refraktion einen wichtigen Stellenwert beimisst [47].

Tabelle 1: Klassifikation nach Amsler [47]: Einteilung in Abhängigkeit von den Hornhautradien, des brillenkorrigierten Visus, Hornhautveränderungen sowie Abknicken der Testmarken im Ophthalmometer

	Hornhautradien	Ophthalmometer: Abknickung der Testmarken	Visus mit Brille	Hornhaut
Grad 1	> 7,5 mm	1 – 3 Grad	1,0	klar
Grad 2	< 7,0 mm	4 – 8 Grad	0,2 – 0,8	klar
Grad 3	< 6,0 mm	> 8 Grad		Risse und Falten der Desce-met-Membran
Grad 4	nicht messbar	nicht messbar	< 0,1	Trübungen

Nach Amsler liegt mit Grad 1 ein „forme fruste“ beziehungsweise subklinischer Keratokonus vor, der im Grad 2 leicht und in den folgenden Graden deutlich schwerer ausgeprägt ist [107]. Krumeich unterteilt den Keratokonus ebenfalls in vier Stadien, wobei mindestens eines der jeweils aufgeführten Charakteristika zutreffen muss.

Tabelle 2: Klassifikation nach Krumeich [108]: Einteilung in Schweregrade anhand des Krümmungsradius, dem Refraktionsfehler, der Pachymetrie sowie Veränderungen der Hornhaut (Narben, Vogt striae, Perforation)

	Klinische Zeichen
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> - exzentrische Hornhautversteilung - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von ≤ 5 dpt - Hornhautradien ≤ 48 dpt - Vogtsche Linien, keine Narben (- typische Hornhauttopographie)
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 5 bis ≤ 8 dpt - Hornhautradien ≤ 53 dpt - keine zentralen Hornhautnarben - Hornhautdicke: ≥ 400 μm
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 8 bis ≤ 10 dpt - Hornhautradien > 53 dpt - keine zentralen Hornhautnarben - Hornhautdicke: $200 - 400$ μm
Stadium 4	<ul style="list-style-type: none"> - Refraktion nicht messbar - Hornhautradien > 55 dpt - zentrale Narben, Perforation - Hornhautdicke: ≥ 200 μm

Diese Klassifikationen berücksichtigen allerdings nicht die Hornhaurückfläche und wurden vom Global Consensus als klinisch unzureichend beschrieben [39]. Daher wurde ein neues Klassifikationssystem, das ABCD-System entwickelt, das nun auch tomographische Daten berücksichtigt und anatomische sowie funktionelle Veränderungen besser wiedergeben soll. Es teilt den Keratokonus in fünf Stadien ein, wobei im Stadium 0 keine Erkrankung vorliegt. Berücksichtigt werden hierbei die anterioren (ACR) und posterioren (PCR) Krümmungsradien der Hornhaut im Bereich einer 3 mm umfassenden Zone zentral um die dünnste Stelle herum, die Pachymetrie an der dünnsten Stelle, der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA) und das Auftreten von Hornhautnarben. Mithilfe dieser Einteilung soll auch die individuelle Wahl der Therapieform verbessert werden [109].

Tabelle 3: ABCD-Klassifikation: Einteilung in Abhängigkeit der anterioren (ACR) und posterioren (PCR) Krümmungsradien, der dünnsten Stelle, des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA) und Hornhautnarben (-: klar; +: Iris ist trotz Narben gut erkennbar; ++: Narben verdecken Irisdetails) [109]

ABCD-Stadium	A ACR	B PCR	C Dünnste Stelle	D BCVA	Hornhautnarben
0	> 7,25 mm ($< 46,5$ D)	> 5,90 mm	> 490 μm	$\geq 1,0$	-
1	> 7,05 mm ($< 48,0$ D)	> 5,70 mm	> 450 μm	$< 1,0$	-,+,++
2	> 6,35 mm ($< 53,0$ D)	> 5,15 mm	> 400 μm	$< 0,5$	-,+,++
3	> 6,15 mm ($< 55,0$ D)	> 4,95 mm	> 300 μm	$< 0,2$	-,+,++
4	$< 6,15$ mm ($> 55,0$ D)	$< 4,95$ mm	≤ 300 μm	$< 0,05$	-,+,++

1.2.3.6 Therapie

Bis heute gibt es keine Therapie, die zur Heilung des Keratokonus führt [45]. Lange Zeit galt die Hornhauttransplantation als einzige und letzte Möglichkeit, um die Progression der Erkrankung zu stoppen und den Visus wiederherzustellen [49]. In den letzten Jahren sind neue Therapieverfahren etabliert worden, die darauf hoffen lassen, dass zumindest bei einem Teil der Patienten die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation als Ultima Ratio abgewendet werden kann.

1.2.3.6.1 Nicht – invasive Behandlungsmöglichkeiten

Im Frühstadium der Erkrankung kann die Korrektur der Sehverschlechterung mit Hilfe einer Brille erfolgen. Allerdings sind mit zunehmender Protrusion und damit zunehmendem irregulären Astigmatismus eine Brille oder auch weiche Kontaktlinsen nicht mehr ausreichend. Der Visus muss dann mittels formstabiler, sauerstoffdurchlässiger Kontaktlinsen ausgeglichen werden [39, 110]. Die formstabile Linse bildet mit dem Tränenfilm ein optisches System, indem sich die unregelmäßigen Räume zwischen Linse und Hornhaut, die durch die Krümmungsanomalie bestehen, mit Tränenflüssigkeit füllen und die Vorderfläche der Linse nach außen eine ebenmäßige Form aufweist [49, 111]. Mit Hilfe von formstabilen Kontaktlinsen kann das Sehen wieder deutlich verbessert werden. Die Progression des Keratokonus können sie jedoch weder verlangsamen noch stoppen [11, 39]. Angepasst werden formstabile Kontaktlinsen mittlerweile hauptsächlich nach dem

Dreipunktprinzip [112]. Die Linse liegt hierbei an mindestens drei Punkten der mittleren Hornhautperipherie auf [49] und berührt den Apex nur ganz leicht [113]. Dadurch wird ein guter Austausch von Tränenflüssigkeit unter der Linse ermöglicht [49, 114]. Zudem kommt es deutlich seltener zu Epithelschäden oder Trübungen im Bereich des Apex, wie es bei flachen Kontaktlinsen, welche den Konus wegdrücken, beobachtet werden kann [112, 114]. Darüber hinaus sind sie besser geeignet als sehr steil geformte Kontaktlinsen, die den Apex ohne Berührung überbrücken [114], da diese in Bezug auf eine mögliche Beschleunigung der Protrusion kritisch diskutiert werden [115, 116]. Sollte ein guter Sitz der Kontaktlinse und damit ausreichender Tragekomfort nicht in ausreichendem Maß möglich sein, können corneosklerale, minisklerale oder sklerale Linsen zum Einsatz kommen. Diese haben einen größeren Durchmesser und dadurch meist einen besseren Sitz und Tragekomfort [112, 117].

Zusätzlich zu den obigen Maßnahmen sollten Keratokonuspatienten unbedingt dazu angehalten werden, nicht an den Augen zu reiben. Bei bestehender Atopie und vermehrtem Juckreiz der Augen sind antiallergisch wirksame Augentropfen und künstliche Tränenflüssigkeit zu applizieren. Hierdurch soll vermehrtes Augenreiben unterbunden und damit das Risiko einer Konusprogression reduziert werden [39].

1.2.3.6.2 Invasive Behandlungsmöglichkeiten

Ist die Korrektur bei fortgeschrittenem Stadium und deutlicher Seheinschränkung weder mit einer Brille noch mit Kontaktlinsen in ausreichendem Maß möglich oder werden Kontaktlinsen nicht vertragen, sollten auch chirurgische Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden [118].

Dazu zählt die Implantation intrakornealer Ringsegmente, die ursprünglich zum Myopieausgleich entwickelt wurde [119]. Colin et al. berichteten im Jahr 2000 erstmals von dessen Nutzen bei Keratokonuspatienten [120]. Hierbei werden durch die limbusnahe Implantation von zwei sehr dünnen Polymethylmethacrylat-Ringsegmenten ins Hornhautstroma die Kollagenfasern auseinander gedrückt. Dies führt zu einer Abflachung der zentralen Hornhaut und damit zu einer Reduktion der charakteristischen Brechungsmyopie [49] und des irregulären Astigmatismus [120]. Der Eingriff ist reversibel und besonders

bei Patienten mit klarer, ausreichend dicker Hornhaut in einem moderaten Erkrankungsstadium geeignet, die eine hohe Brechungsmyopie und damit eine deutliche Seheinschränkung aufweisen [49]. Hier kann der Visus deutlich verbessert werden [121]. Zudem profitieren Patienten mit Kontaktlinsenintoleranz von dem Eingriff [119], aber auch bei Kontaktlinsenträgern kann der Sitz und damit der Tragekomfort durch die Abflachung der Hornhaut verbessert werden [11]. Ziel ist es, den Visus so zu verbessern, dass eine Hornhauttransplantation verhindert oder hinausgezögert werden kann [122]. Die Progression der Erkrankung kann aber auch hier nicht gestoppt werden [110, 123].

In Einzelfällen können auch phake Intraokularlinsen eingesetzt werden. Hiervon profitieren vor allem Patienten mit einem moderaten, stabilen Krankheitsstadium und Kontaktlinsenintoleranz. Bei ihnen können durch die implantierte Linse der Astigmatismus und die Myopie soweit korrigiert werden, dass anschließend zumindest mit einer Brille wieder ein guter Visus erreicht werden kann [124]. Da diese Methode keinen Einfluss auf die Erkrankung selbst hat, wird sie häufig auch in Kombination mit intrakornealen Ringsegmenten oder dem kornealen Crosslinking angewendet [55].

Bei weit fortgeschrittener Erkrankung oder Narbenbildung im Bereich der zentralen Hornhaut und einer damit verbundenen deutlichen Visuseinschränkung, muss an eine Hornhauttransplantation gedacht werden [49, 110]. Sie wird bei etwa 10 – 20 % der Keratokonus-Patienten im späteren Krankheitsverlauf durchgeführt [125-127] und galt lange Zeit als einzige und letzte invasive Therapieoption. Der Keratokonus stellt eine der drei Hauptindikationen weltweit dar [128]. Goldstandard ist hier nach wie vor die perforierende Keratoplastik (PKP) [55], bei der die gesamte Hornhaut durch ein Transplantat ersetzt wird. Sie ist unter anderem indiziert, wenn sich nach einem Hydrops Narben in und unterhalb der Descemet-Membran gebildet haben [129]. Alternativ dazu haben sich lamelläre Verfahren wie die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) etabliert [49]. Diese ist insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und deutlich reduziertem Visus, der weder durch Kontaktlinsen noch andere Verfahren ausreichend verbessert werden kann, geeignet [55]. Bei dieser Methode wird nicht die gesamte Hornhaut, sondern nur die Schichten oberhalb der Descemet-Membran transplantiert. Durch den Verbleib des körpereigenen Hornhautendothels ist die Abstoßungsgefahr ge-

ringer [129, 130]. In Bezug auf den Visus treten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren auf [131, 132]. Die Überlebensrate der Transplantate hingegen ist nach einer PKP deutlich geringer als nach einer DALK [133]. Die American Academy of Ophthalmology empfiehlt daher bei Keratokonuspatienten wenn möglich die DALK als Transplantationsverfahren der Wahl [129].

Alle bislang genannten Therapieverfahren haben lediglich eine Verbesserung des Visus zum Ziel, beeinflussen aber nicht ursächliche Faktoren [55]. Der bislang einzige kausale Therapieansatz ist die Kollagenvernetzung (corneal collagen cross-linking, CXL) [49], auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

1.2.3.6.3 Korneales Crosslinking

Hauptindikation der CXL-Behandlung ist ein progredienter Keratokonus [55]. Ziel ist, durch die Kollagenvernetzung eine Zunahme der mechanischen Hornhautstabilität, die beim Keratokonus erniedrigt ist, zu erreichen [134]. Hierdurch soll die Progression der Erkrankung verlangsamt oder sogar gestoppt und somit die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation hinausgezögert beziehungsweise verhindert werden [49, 57]. 1997 berichteten Spoerl et al. erstmals über die Möglichkeit der Induktion von Querverbindungen zwischen den Kollagenmolekülen der Hornhaut mittels CXL [135]. Im Jahr 2003 stellten Wollensak et al. die ersten klinischen Ergebnisse dieser Behandlungsmethode am Menschen vor. Sie berichteten, dass bei allen Patienten die Progression der Erkrankung deutlich vermindert werden konnte [136]. Die Therapie erfolgte in Deutschland lange Zeit hauptsächlich nach dem Dresdner-Protokoll [60].

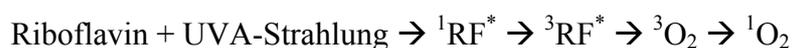
1.2.3.6.3.1 Therapieverfahren des kornealen Crosslinking nach dem Dresdner Protokoll

Bei der CXL-Behandlung handelt es sich um eine photooxidative Vernetzungsmethode [134]. Hierbei werden mit Hilfe von UV-A-Strahlung der Wellenlänge 370 nm und einer Intensität von 3 mW/cm^2 [58] sowie mit Riboflavin (Vitamin B₂), das in Form von Augentropfen appliziert wird, Querverbindungen zwischen den einzelnen Kollagenmolekülen induziert [60]. Der photochemische Vernetzungseffekt tritt dabei nur in den Bereichen der Hornhaut auf, in denen sich auch Riboflavin befindet. Dieses weist, nachdem es durch UV-A aktiviert wird, eine sehr kurze Lebensdauer auf, sodass es in der aktivierten Form

nur wenige Mikrometer weit diffundieren kann [134]. Aus diesem Grund wird zu Anfang des Eingriffs zunächst das Epithel, das eine Diffusionsbarriere darstellt [134], in einem Durchmesser von etwa 8 mm [58] entfernt. Nach einer Einwirkzeit von 30 Minuten und wiederholter Gabe von Riboflavin ist die Hornhaut gesättigt. Das Riboflavin kann mittels Spaltlampe als gelbliche Färbung in der Vorderkammer gesehen und die 30-minütige Bestrahlung begonnen werden [58]. Hierbei wird mit Hilfe einer UV-Lichtdiode die zentrale Hornhaut in einem Durchmesser von 8 mm homogen bestrahlt [137], sodass die im Limbusbereich befindlichen Stammzellen nicht geschädigt werden [134]. Während der Bestrahlung wird weiterhin Riboflavin appliziert um eine Austrocknung zu verhindern sowie eine ausreichende Sättigung und damit Absorption aufrecht zu erhalten [134]. Durch das UV-A-Licht wird Riboflavin bis in einer Stromatiefe von rund 300 µm aktiviert und es kommt zur Kollagenvernetzung [60].

1.2.3.6.3.2 Wirkung von Riboflavin und UV-A

Riboflavin nimmt in der CXL-Behandlung zwei wichtige Rollen ein. Zum einen absorbiert es rund 95% der applizierten UVA-Strahlen bereits in der Hornhaut, sodass Linse und Netzhaut vor deren schädigender Wirkung geschützt werden [52]. Aufgrund der Absorption der UV-Strahlen, nimmt die Strahlungsenergie mit zunehmender Tiefe der Hornhautschichten deutlich ab. Die Intensität der Strahlung die das Endothel erreicht, beträgt daher bei einem 400 µm dicken Stroma nur noch 0,18 mW/cm² und weist keinen zytotoxischen Effekt mehr auf [138]. Die endotheliale Schädigungsschwelle liegt im Tierversuch bei rund 0,36 mW/cm² [139]. Zum anderen wirkt Riboflavin als Photosensibilisator, indem es, aktiviert durch UV-Licht, zunächst in Singulett- (¹RF*) und dann in Tripletttriboflavin (³RF*) übergeht. Vermittelt durch Wechselwirkungen mit Triplett-Sauerstoff (³O₂) bildet es schließlich Sauerstoffradikale, nämlich Singulett-Sauerstoff (¹O₂) [52].



Die hierbei entstehenden Sauerstoffradikale wechselwirken mit Aminosäuren der Kollagenmoleküle. Es kommt zur oxidativen Desaminierung, bei der unter Aldiminbildung und Aldokondensation neue kovalente Bindungen zwischen den Aminogruppen gebildet werden. Hieraus resultiert schließlich eine inter- und intramolekulare Vernetzung des Kollagens [52, 134].

1. Applikation von Riboflavin und UVA-Strahlung

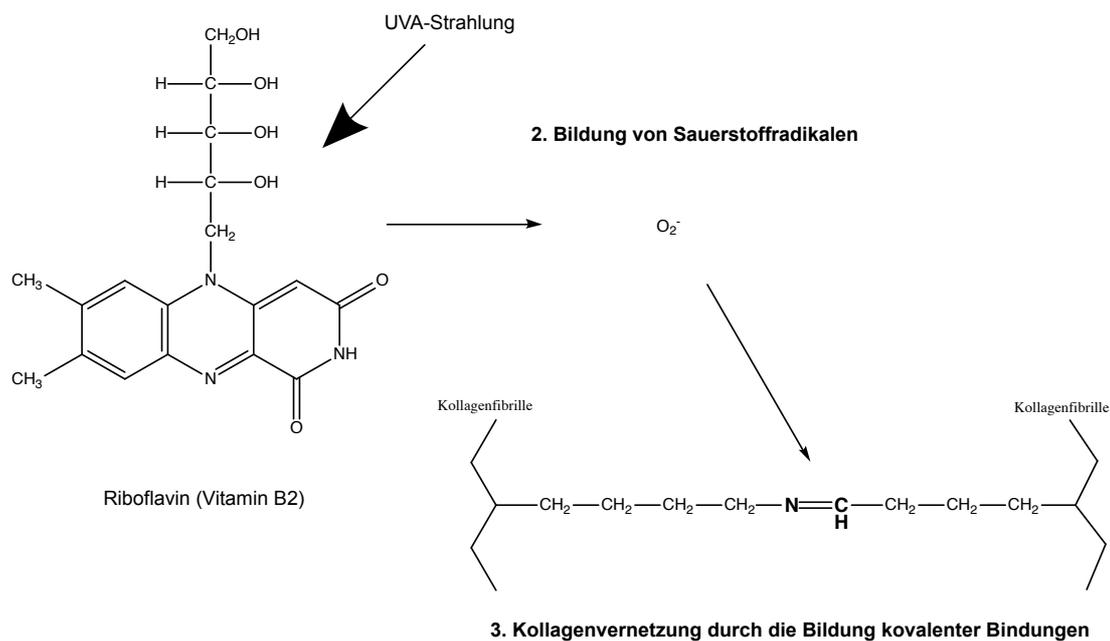


Abb. 8: Prinzip der photooxidativen Vernetzung

Durch die UVA (Ultraviolett-A)-Strahlung wird Riboflavin aktiviert und bildet Sauerstoffradikale. Diese interagieren mit den Aminogruppen der Kollagenmoleküle und induzieren über das Prinzip der oxidativen Desaminierung die Ausbildung kovalenter Bindungen, woraus eine inter- und intramolekulare Kollagenvernetzung resultiert. Nach [136].

Da in den anterioren 200 μm des Stromas bereits 65 % der Strahlung absorbiert werden und der Vernetzungseffekt vorwiegend von der Strahlenintensität abhängt, ist dieser nicht konstant, sondern sinkt mit zunehmender Stromatiefe. Er ist in den ersten 200 μm am stärksten ausgeprägt und geht dann deutlich zurück [140]. Bis zu einer Stromatiefe von rund 300 μm kann ein Behandlungseffekt nachgewiesen werden [60]. Wollensak et al. berichteten von einer Zunahme der Festigkeit der Hornhaut um 328,9% [141].

Messbare Auswirkungen der Kollagenvernetzung sind eine Zunahme des intermolekularen Abstands [142] und des Durchmessers der Kollagenfasern [143]. Dies wird durch die Induktion von kovalenten Bindungen bedingt, in deren Folge die Polypeptidketten auseinander gedrängt werden. Des Weiteren ist die Widerstandsfähigkeit der Hornhaut gegen enzymatische Abbauprozesse erhöht. Grund hierfür ist die Zunahme ihrer biomechanischen Steifigkeit durch den Eingriff [144]. Ebenso kommt es durch den vermehrten Vernetzungsgrad besonders im anterioren Stromabereich zu einer erhöhten Schrumpfungstemperatur [145] sowie einer Verringerung der Quellungstendenz [146].

Eine ausreichende Riboflavinsättigung ist, ebenso wie eine Hornhautdicke von mindestens 400 μm nach Epithelabrasio, bei der CXL-Behandlung sehr wichtig. Der Großteil der UV-Strahlen wird dann bereits im Stroma absorbiert und es werden keine tiefer gelegenen Strukturen geschädigt [56, 138]. Ist die Hornhaut des Patienten nach Epithelentfernung unter 400 μm dick, kann in einigen Fällen die Therapie mittels hypoosmolarer Riboflavinlösung durchgeführt werden. Diese vermittelt eine Quellung des Stromas und damit eine Dickenzunahme der Hornhaut auf mindestens 400 μm [134]. Allerdings scheint die Vernetzung ab einer bestimmten Mindestdicke nicht mehr erfolgreich zu sein, auch wenn eine Quellung auf mindestens 400 μm erreicht wurde [147].

1.2.3.6.3.3 Morphologische Veränderungen und Komplikationen

Unmittelbar nach der Operation kann bei fast allen Patienten eine stromale Trübung, sogenannter Haze, beobachtet werden. Dieser bildet sich meist innerhalb eines Jahres zurück [148]. Zudem kommt es aufgrund des zytotoxischen Effekts von Riboflavin/UV-A, in einer Stromatiefe von bis zu 300 μm zu einer Reduktion von Nerven und Keratozyten [60]. Basierend auf ödematösen Veränderungen durch den Keratozytenverlust [149], bildet sich nach dem Eingriff eine Demarkationslinie zwischen dem vernetzten Gewebe und dem tiefer gelegenen Stroma [150]. Nach etwa sechs Monaten kommt es aber zur vollständigen Normalisierung [149], da gesunde Keratozyten aus der Hornhautperipherie in das vernetzte Gewebe einwandern [57]. Es wird vermutet, dass die Abnahme der Hornhautkrümmung auf die Kontraktionskräfte der eingewanderten Keratozyten zurückzuführen ist [52]. Erfolgt der Eingriff trotz einer Hornhautdicke von unter 400 μm nach Epithelabrasio, besteht vor allem die Gefahr einer zytotoxischen Wirkung auf das Endothel und einer damit verbundenen Abnahme der Endothelzellichte [151]. Eine Schädigung der Endothelzellen sollte unbedingt vermieden werden, da diese irreversibel ist und eventuell eine perforierende Keratoplastik notwendig macht [152].

Die postoperative Komplikationsrate schwankt zwischen 1% und 10% [148], wobei die meisten Publikationen zur niedrigeren Prozentzahl neigen [60]. Ein erhöhtes Komplikationsrisiko liegt bei einem Alter von über 35 Jahren und einem bestkorrigierten Visus von über 0,8 zum Therapiezeitpunkt vor. Ebenso scheint ein hoher präoperativer Wert der maximalen Hornhautkrümmung (K_{max}) das Risiko für ein Therapieversagen zu erhöhen. Koller et al. berichteten von einer Abnahme des bestkorrigierten Visus um mindestens

zwei Snellen-Linien bei 2,9% der Patienten [153]. Des Weiteren kann es zur Bildung stromaler Narben kommen, deren Risiko durch eine hohe Krümmung und geringe Dicke der Hornhaut zum Therapiezeitpunkt erhöht wird [57, 58, 153]. Auch Wundheilungsstörungen können auftreten [57]. Solange die Reepithelisierung nicht abgeschlossen ist, besteht außerdem ein erhöhtes Infektionsrisiko der Hornhaut. Dieses wird zusätzlich durch die zytotoxischen Effekte der Behandlung, auch auf die im anterioren Stroma befindlichen Abwehrzellen, erhöht [56]. So kam es in Einzelfällen zu einer mikrobiellen Keratitis. Ebenso können unter anderem sterile Infiltrate, ein kornealer Hydrops [148] und korneale Einschmelzungen [58, 136] auftreten.

Um Komplikationen zu vermeiden, gelten eine Hornhautdicke von unter 400 µm bei der Bestrahlung, eine starke Vernarbung oder Trübungen der Cornea, Epithelstörungen, eine Herpeskeratitis in der Vorgeschichte sowie Schwangerschaft als Kontraindikationen des Eingriffs [56].

1.2.3.6.3.4 Klinische Ergebnisse und Indikation

2003 berichteten Wollensak et al. erstmals von einer Effektivität der CXL-Behandlung bei progredientem Keratokonus. In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie wurden hierbei 16 Augen von 15 Patienten über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren nachbeobachtet. Bei allen behandelten Augen konnte damals ein Stopp der Progression gezeigt werden [136]. Seitdem wurden zahlreiche weitere Studien publiziert, die eine Effektivität der Therapie zeigen.

Raiskup et al. führten eine unkontrollierte, retrospektive Studie mit 241 untersuchten Augen und einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Jahren durch. Hierbei zeigte sich eine signifikante Abnahme des Astigmatismus und der Krümmungswerte der Hornhaut, sowie eine Verbesserung des bestkorrigierten Visus mit anschließender Stabilisierung. Nur bei zwei Patienten kam es zu einer Progression der Erkrankung. Diese ging in beiden Fällen mit der Exazerbation einer zusätzlich bestehenden Neurodermitis einher [154]. Eine atopische Erkrankung gilt daher als hohes Risiko für ein Therapieversagen [58].

Auch bei einer postoperativen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren konnten sowohl Theuring et al. [57] als auch Raiskup et al. [155] eine jeweils signifikante Verbesserung

der Krümmung, des Astigmatismus und des bestkorrigierten Visus bestätigen. Die Visusverbesserung erklärten die Autoren unter anderem mit der Abnahme der Hornhautkrümmung und einer damit verbundenen Verbesserung der Kontaktlinsentoleranz, durch einen besseren Sitz der Linse. Bei je einem Patienten war postoperativ eine visuslimitierende Hornhautnarbe zu beobachten. 33 % bzw. 38,2% aller Patienten wiesen zudem einen zarten Haze auf, der den Visus aber nicht beeinträchtigte.

Bis heute gibt es nur wenige randomisierte kontrollierte Studien. Diese weisen alle einen signifikanten Effekt auf die keratometrische Hornhautbrechkraft, im Sinne einer Stabilisierung oder Verbesserung, nach [56]. Allerdings konnte bei vielen Patienten innerhalb der Kontrollgruppen ebenfalls keine Progression nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass nicht jeder Keratokonuspatient die Therapie benötigt [156]. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016, die viele Studien bezüglich der Kollagenvernetzung verglich, bestätigt ebenfalls die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung. Sie kam zu dem Ergebnis, dass mittels CXL eine Verbesserung der K-Werte beobachtet werden kann [157]. In einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2015 berichteten die Autoren von einer Reduktion des Progressionsrisikos durch die Behandlung und einer Verbesserung des Visus [158]. Allerdings beklagen beide Arbeiten deutliche Studienmängel und eine dementsprechend unsichere Evidenz der Ergebnisse.

Die Kollagenvernetzung sollte nur bei einer nachweislichen Progredienz des Keratokonus erfolgen [57]. Kommt es nach der Behandlung zu einer Progression, kann die Therapie unter Umständen erneut durchgeführt werden [148]. Zudem gibt es Therapieansätze, bei denen die Kollagenvernetzung mit anderen Behandlungen, wie der Implantation von intrakornealen Ringsegmenten, kombiniert wird. Auch die photorefraktive Keratektomie (PRK), die lange Zeit als kontraindiziert galt, wird inzwischen in einzelnen Zentren simultan mit der Kollagenvernetzung eingesetzt. Allerdings ist hier die aktuelle Studienlage in Bezug auf die Effektivität und Sicherheit der Behandlung noch unzureichend [55]. Ebenso gibt es inzwischen auch Modifikationen des Behandlungsschemas, wie eine transepitheliale Vernetzung oder verkürzte Bestrahlungszeiten bei gleichzeitig erhöhter Strahlenintensität (accelerated Crosslinking, ACXL). Jüngste Studien berichten auch bei einer verkürzten Bestrahlungszeit von 10 Minuten und einer erhöhten Strahlenintensität von 9 mW/cm^2 von einer Effektivität und Sicherheit des Eingriffs. Zudem werden im

Outcome meist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Standard- und dem verkürzten Therapieverfahren beschrieben [159-162]. Durch das beschleunigte Verfahren kann die Dauer des Eingriffs deutlich auf unter die beim Dresdener Protokoll vorgegebenen 60 Minuten gesenkt werden. Allerdings können bei einer Nachbeobachtungszeit von aktuell maximal drei Jahren nur in einem eingeschränkten Maß Aussagen über die Langzeiteffektivität und Sicherheit des accelerated Crosslinkings getroffen werden. Es sind somit weitere Studienergebnisse, insbesondere mit höheren Patientenzahlen und einer mehrjährigen Nachbeobachtungszeit abzuwarten, bevor Empfehlungen hin zum accelerated Crosslinking gegeben werden können.

Deutlich seltener wird die CXL-Behandlung auch bei anderen Erkrankungen wie einer progredienten PMD oder Keratektasie nach LASIK (Laser-in-situ-Keratomileusis) eingesetzt [55]. Zudem macht man sich ihren zytotoxischen Effekt bei der Behandlung einer therapierefraktären infektiösen Keratitis zunutze [60]. Ebenso wird die Therapie bei Formen der bullösen Keratopathie eingesetzt. Hierbei wird durch die Induktion von Querverbindungen die Quellneigung des anterioren Stromas und folglich eine Ödementsteigerung gehemmt [37].

1.3 Fragestellung der Arbeit

Bis heute stellt die Kollagenvernetzung beim Keratokonus die einzige kausale Therapiemethode dar. Durch sie soll die Progression der Erkrankung gestoppt oder zumindest verlangsamt werden. Da diese Methode noch relativ neu ist, gibt es bislang wenige Ergebnisse, die den langfristigen Krankheitsverlauf nach der Therapie dokumentieren. Es ist unklar, ob die Wirkung der Kollagenvernetzung zeitlich begrenzt ist und ihre Wirkung innerhalb eines bestimmten Zeitraums eventuell wieder nachlässt. Im Jahr 2015 veröffentlichten die Arbeitsgruppen um Theuring et al. [57] sowie Raiskup et al. [155] erstmals Ergebnisse, die eine Wirksamkeit der Behandlung im Sinne einer dauerhaften Stabilisierung der Erkrankung auch noch zehn Jahre nach dem Eingriff zeigten.

In der Augenklinik Würzburg wird die CXL-Therapie seit dem Jahr 2006 bei Patienten mit progredientem Keratokonus durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Effektivität der Behandlung anhand der Auswertung der topographischen Daten sowie des Visus in einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren zu eruieren.

Hierzu wurden vorhandene Patientendaten retrospektiv erhoben, beziehungsweise Patienten mit einem bestehenden baseline-Datensatz aber fehlender follow-up Untersuchung telefonisch zur Erhebung der Verlaufsparemeter einbestellt. Im Anschluss sollten die erhobenen Daten unter Beachtung folgender Fragestellungen statistisch ausgewertet werden:

- Inwieweit hat die CXL-Behandlung eine Auswirkung auf den Verlauf der topographisch erhobenen Daten, insbesondere der maximalen Hornhautkrümmung (K_{\max}), des K_2 -Wertes und der Pachymetrie am Apex?
- Inwieweit hat die CXL-Behandlung eine Auswirkung auf den Verlauf der Visuswerte?
- Kann anhand der erhobenen Verlaufsparemeter eine Aussage bezüglich der Effektivität der Behandlung hinsichtlich der Krankheitsprogression auch im Langzeitverlauf getroffen werden?
- Können anhand der Ergebnisse Patientengruppen identifiziert werden, die von einer Behandlung besonders profitieren, bei denen die Therapie nicht nötig ist oder sogar mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergeht?
- Können anhand der Ergebnisse Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Progression der Erkrankung nehmen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von insgesamt 170 Patienten und 224 behandelten Augen retrospektiv erhoben. 87 der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen bestehenden baseline-Datensatz mit unvollständigem Follow-up auf. Einer dieser Patienten war bereits verstorben. Im weiteren Verlauf wurden 39 Patienten und 56 Augen aus der Studie ausgeschlossen. Bei einer Patientin war aufgrund einer eingeschränkten Compliance postoperativ keine topographische Verlaufsuntersuchung möglich, bei einem weiteren Patienten wich die Bestrahlungszeit mit 20 Minuten vom Standardprotokoll ab und bei fünf Patienten lag die Hornhautdicke präoperativ unter 400 μm . Ein Patient war mit der Erhebung seiner Daten nicht einverstanden. Bei einem Patienten wurde die Therapie wegen eines Keratokonusrezidivs auf einer Spenderhornhaut und bei zwei weiteren Patienten aufgrund einer Keratektasie nach LASIK durchgeführt. Bei drei weiteren Patienten lag K_{max} präoperativ bei über 70 dpt. Zudem wurden 25 Patienten ausgeschlossen, da diese einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als einem Jahr aufwiesen. Somit wurden letztlich die Daten von 131 Patienten und 168 Augen in die Studie eingeschlossen.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive klinische Längsschnittstudie. Die zuständige Ethikkommission gab hierzu am 18.06.2008 (Aktenzeichen 89/08) ihr Einverständnis (Anhang 8). In die Datenerhebung wurden Keratokonuspatienten eingeschlossen, die zwischen Februar 2006 und November 2016 an der Universitätsaugenklinik Würzburg eine CXL-Behandlung erhalten hatten und nach einem entsprechenden Aufklärungsgespräch ihr schriftliches Einverständnis zur Verarbeitung ihrer Daten im Rahmen der Studie gaben. Erhoben wurden Patientendaten, die sowohl prä- als auch postoperativ an der Augenklinik Würzburg erfasst wurden und einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr und maximal 10 Jahren aufwiesen. Es wurden die Daten der behandelten Augen sowie die der unbehandelten Partneraugen, im Sinne einer Beobachtungsgruppe, erfasst. Da die Datenerhebung zeitlich konsekutiv erfolgte, nahm die

Patientenanzahl mit zunehmender Nachbeobachtungszeit ab. Zudem wiesen viele Patienten ein lückenhaftes Follow-up auf, wodurch es zu Schwankungen innerhalb der Patientenanzahl zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt kam. Bei insgesamt 44 Patienten betrug der postoperative Nachbeobachtungszeitraum 10 Jahre. Bei 37 der eingeschlossenen Patienten erfolgte innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums zudem eine Kollagenvernetzung auch am Partnerauge. Kampik et al. veröffentlichten im Jahr 2011 bereits erste Ergebnisse. Diese beobachteten insgesamt 56 Patienten konsekutiv nach, die im Zeitraum zwischen Juni 2006 und Januar 2009 an der Universitäts-Augenklinik Würzburg eine CXL-Behandlung erhalten hatten [163].

Die Indikation zur Kollagenvernetzung wurde bei allen Patienten mit progredientem Keratokonus hinsichtlich einer K_{\max} -Zunahme von über 1 dpt innerhalb eines halben Jahres vor der Behandlung gestellt. Des Weiteren galt eine anamnestiche Refraktionsänderung mit einer Zunahme des Zylinders oder einer Myopie um mehr als 1 dpt als Behandlungsindikation. Voraussetzung für die Therapie war zudem eine Hornhautdicke mit Epithel von über 400 μm , sowie das Einverständnis des Patienten.

Ausschlusskriterien der Behandlung waren ein Alter von unter 11 Jahren, eine Hornhautdicke von unter 400 μm , das Bestehen einer Schwangerschaft, Stillzeit oder anderer Augenerkrankungen sowie Voroperationen am betroffenen Auge. Darüber hinaus wurde der Eingriff bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Keratokonus im Sinne eines K_{\max} -Wertes von über 70 dpt sowie einem akuten Keratokonus in der Anamnese nicht durchgeführt.

2.3 Untersuchungsmethoden

Es wurden Daten zusammengetragen, die sowohl 1 bis 3 Jahre als auch 3-9 Monate präoperativ erhoben wurden. Zudem wurden neben dem aktuellsten präoperativen Wert, wenn möglich am Tag der Operation, auch postoperative Daten nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2, 3, 5, 7 und 10 Jahren gesammelt. Bei der Erhebung der prä- und postoperativen Patientendaten wurde der unkorrigierte (UCVA) und bestkorrigierte Fernvisus (BCVA) sowie topographische und tomographische Hornhautwerte erhoben. Auch das Bestehen von Hornhautveränderungen wie Haze, Vogt Striae, einer Eisenlinie oder auch von Hornhautnarben wurde dokumentiert.

2.3.1 Topographische Untersuchung

Die placido-gestützte Hornhauttopographie erfolgte mittels Oculus Keratograph und ab 2007 zusätzlich mittels Pentacam.

Die Erhebung der Hornhauttopographie nach dem Scheimpflug-Prinzip wurde mit der Pentacam HR (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Hierbei erzeugt eine im Gerät enthaltene Spaltbeleuchtung Schnittbilder, die von der Hornhautvorderfläche bis zur Linse reichen. Diese werden von einer digitalen CCD-Kamera, die gemeinsam mit der Beleuchtungseinheit um das Auge rotiert, aufgenommen. Innerhalb von zwei Sekunden entstehen dabei mindestens 50 Segmentaufnahmen des vorderen Augenabschnitts mit über 100.000 Messpunkten [164]. Nach der Untersuchung erfolgt die Übertragung der Messdaten auf einen Computer, der diese verrechnet und hieraus ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts erstellt. Die von einer weiteren Kamera erfassten Augenbewegungen des Patienten werden dabei herausgemittelt [165].



Abb. 9: Pentacam HR mit Computer

Zur Darstellung der Topographiekarten erfolgt zunächst die Berechnung der Höhenwerte der Cornea. Aus diesen können dann die Krümmungsradien abgeleitet werden. Basierend auf der Erfassung der gesamten Hornhautvorder- und -rückfläche wird zudem die Dicke

sowie Gesamtbrechkraft der Cornea ermittelt. Daneben können mit Hilfe der Pentacam die Fläche von Iris und Linse, sowie der Kammerwinkel, die Kammertiefe und auch das Kammervolumen berechnet werden [165].

Vor der Messung wird der Raum abgedunkelt und der Patient gebeten, sich mit aufgelegtem Kinn und angelegter Stirn an das Gerät zu setzen. Der Untersuchungstisch wird auf die Größe des Patienten angepasst. Der Untersucher sitzt dem Patienten am Gerät gegenüber. Unter dem Menüpunkt „Untersuchung“ wird die Messung gestartet und das blaue Spaltlicht aktiviert. Die Pentacam wird auf Position des rechten Auges gebracht, das daraufhin auf dem Monitor zu sehen ist und der Patient gebeten nicht mehr zu blinzeln. Das Gerät unterstützt den Untersucher bei der Feineinstellung auf die Cornea. Dieser fokussiert ein Fadenkreuz auf einen am Monitor angezeigten gelben Punkt innerhalb der Pupille. Zudem muss eine rote Linie auf einen im Scheimpflugbild dargestellten roten Punkt auf der Hornhautvorderfläche gelegt werden. Hierbei wird der Abstand zur Hornhaut justiert. Mit Hilfe eines am Gerät befindlichen Joysticks kann dabei sowohl die Höhe als auch der Abstand zum Auge verändert, sowie die Pentacam nach rechts oder links bewegt werden. Über den Monitor werden die für die Einstellung notwendigen Gerätebewegungen mittels Pfeilen angezeigt. Ist die Pentacam optimal justiert, löst das Gerät in der Regel automatisch aus und die Messung wird durchgeführt. Ist dies, beispielsweise bei einem weit fortgeschrittenen Keratokonus nicht der Fall, muss die Messung manuell ausgelöst werden. Danach wird auf dem Bildschirm ein Schnittbild des vorderen Augenabschnittes sowie dessen 3-D-Modell dargestellt. Zudem werden topographische Daten und eine Karte mit den Krümmungsradien der Hornhaut angezeigt. Im Anschluss wird das Partnerauge auf dieselbe Weise vermessen.

Unter dem Menüpunkt „Darstellung“ wurde der Unterpunkt „2 Untersuchungen“ ausgewählt. Auf der linken Seite des Bildschirms waren daraufhin die Ergebnisse des zuerst vermessenen Auges dargestellt. Im Unterpunkt „Unt B“ wurde anschließend die aktuelle Messung des linken Auges gewählt, sodass letztlich die vom Computer berechneten topographischen Hornhautwerte für beide untersuchten Augen angezeigt wurden. Als darzustellende Topographiekarten wurden die axiale/sagittale Krümmung der Vorderfläche sowie die Dicke der Hornhaut gewählt.

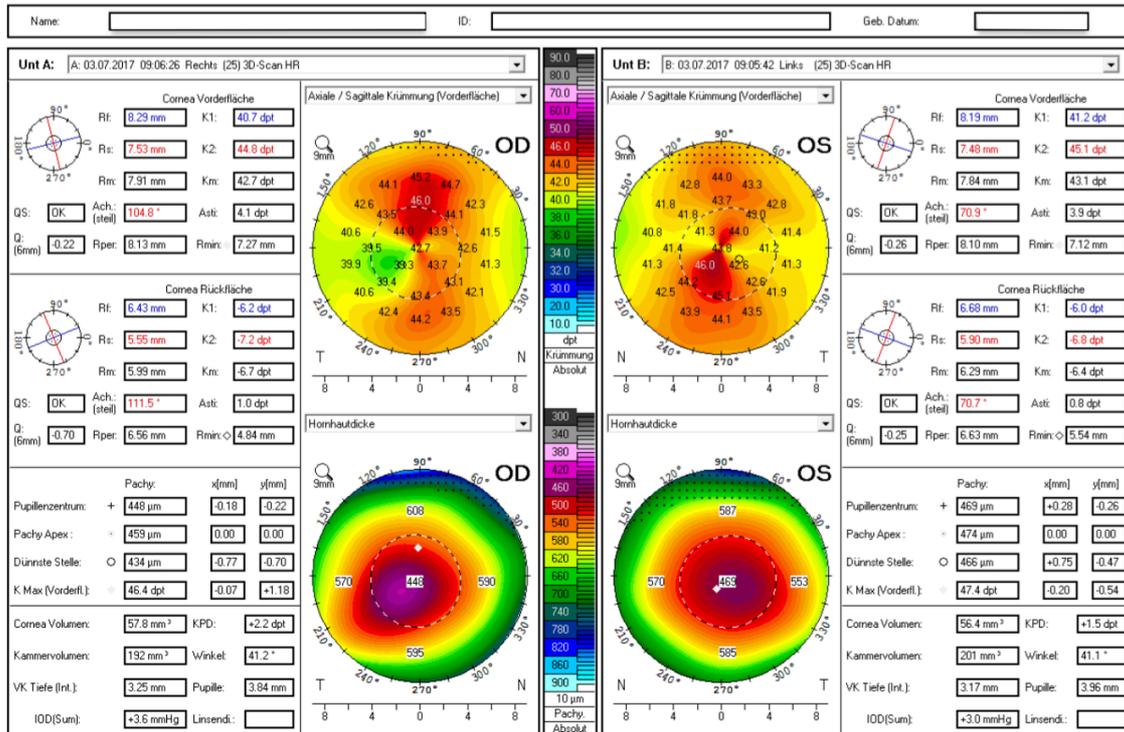


Abb. 10: Farbcodierte Darstellung der sagittalen Vorderflächenkrümmung sowie der Hornhautdicke beider Augen eines Keratokonuspatienten: Gut zu sehen ist die typische Sanduhrform in der Krümmungskarte. Zudem kann eine parazentrale, inferotemporale Verdünnung beobachtet werden.

(Ach (steil): Achslage des steilen Radius, Asti: Astigmatismus, IOD(Sum): Wert, um der der intraokuläre Druck korrigiert werden muss, K1: Hornhautkrümmung im flachsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone, K2: Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone, Km: Mittelwert von K1 und K2, Kmax: maximaler Hornhautkrümmungsradius, KPD: Keratometric Power Deviation, OD: rechtes Auge, OS: linkes Auge, PachyApex: Hornhautdicke am Apex, Q: Asphäritätsquotient, Qs: Qualitätsspezifikation, Rf: flachster Hornhautkrümmungsradius in mm, Rm: Mittelwert von Rf und Rs, Rper: mittlere Radiuszone zwischen dem 7mm und dem 9mm Ring, Rs: steilster Hornhautkrümmungsradius in mm, VK: Vorderkammer) [165]

In dieser Arbeit wurden folgende Pentacamdaten erhoben: Die Krümmungsradien K_1 (Hornhautkrümmung im flachsten Meridian innerhalb der zentralen 3 mm-Zone), K_2 (Hornhautkrümmung im steilsten Meridian innerhalb der zentralen 3 mm-Zone) und K_m (Mittelwert von K_1 und K_2). Zudem wurde der Astigmatismus von Vorder- sowie Rückfläche der Cornea, der höchste Brechkraftwert der gesamten Hornhaut bzw. der kleinste Krümmungsradius (K_{max} –Wert) und die Hornhautdicke am Apex erfasst. Alle Krümmungsradien wurden als sagittale / axiale Daten berechnet.

Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung der Hornhauttopographie mit dem Keratograph LC (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Das Messprinzip des Keratographen beruht auf der Projektion von Placidoringen auf die Hornhaut. Deren Spiegelbild wird mittels einer CCD-Kamera aufgenommen. Die dabei erhaltenen Messpunkte werden

an einen Computer übertragen, der hieraus die Hornhauttopographie berechnet. Dadurch kann die Hornhaut räumlich dargestellt, deren topographische Daten erhoben sowie farbcodierte Topographiekarten erstellt werden [166].

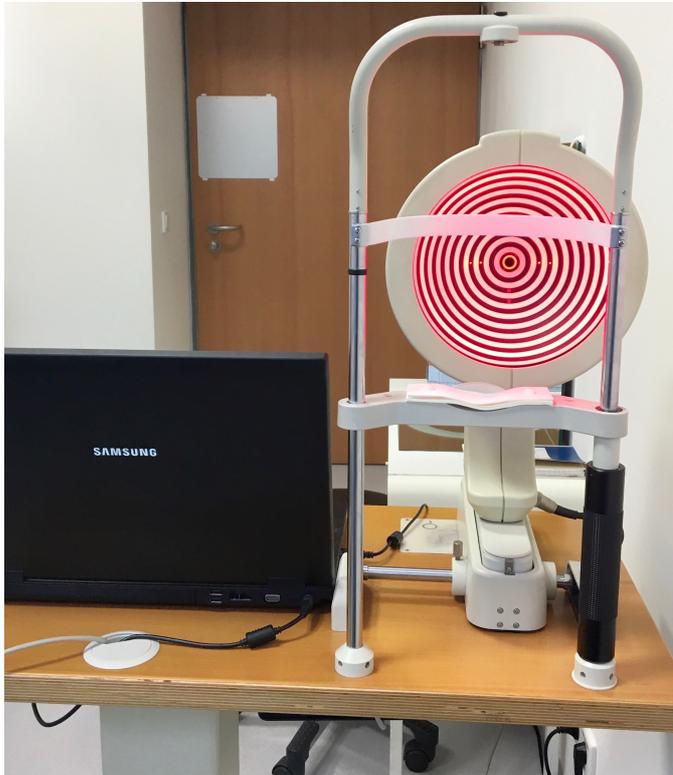


Abb. 11: OCULUS Keratograph LC mit Computer

Der Patient sitzt mit angelegter Stirn und aufgelegtem Kinn am Gerät und der Untersuchungstisch wird auf dessen Größe angepasst. Der Untersucher sitzt dem Patienten gegenüber. Unter dem Menüpunkt „Untersuchung“ wird die Messung gestartet. Die Placidoeinheit leuchtet rot auf. Der Patient wird gebeten einen gelben Lichtpunkt zu fixieren und nicht mehr zu blinzeln. Der Keratograph wird dem rechten Auge des Patienten genähert. Auf dem Monitor ist die Hornhaut mit den reflektierten Placidoringen zu sehen. Der Untersucher muss den Keratographen so einstellen, dass das Bild möglichst mittig und scharf abgebildet wird. Im Anschluss wird ein Fadenkreuz auf einen roten Punkt in der Mitte des Auges zentriert. Zur Feinjustierung werden dabei Pfeile angezeigt, die die Richtung angeben, in die das Gerät mittels Joystick bewegt werden soll. Ist der Auslösepunkt erreicht, startet die Messung automatisch. In einigen Fällen muss auch hier die Untersu-

chung manuell ausgelöst werden. Nach der Messung sind auf dem Monitor die Keratometerdaten sowie ein Bild der Hornhaut mit den reflektierten Placidoringen zu sehen. Darüber hinaus werden die sagittalen Krümmungsradien zum einen farbcodiert und zum anderen als Werte in einer Hornhautkarte abgebildet. Anschließend erfolgt die Messung des linken Auges.

Waren keine Pentacamdaten verfügbar, wurden die vom Keratographen ermittelten sagittalen bzw. tangentialen Radien R_v und R_h in die zugehörigen Brechkraftwerte K_1 und K_2 umgerechnet. Hierzu wurde unter Einbezug des refraktiven Index mit dem Wert 1,3375 folgende Formel verwendet [167]:

$$K_{1,2}(dpt) = \frac{1,3375-1}{R_{v,h}} \cdot 1000$$

Für den Radius ergibt sich: $R_{v,h} = \frac{1,3375-1}{K_{1,2}(dpt)} \cdot 1000$

Bestimmung der mittleren Brechkraft K_m : $K_m = \frac{K_1+K_2}{2}$

Es wurde zudem der Astigmatismus sowie der sagittale K_{\max} -Wert abgelesen. War nur der tangentielle K_{\max} -Wert bestimmt worden, wurde dieser separat erhoben.

2.3.2 Refraktions- und Visusbestimmung

Die objektive Refraktionsbestimmung erfolgte mit dem Autorefraktometer Canon RK-F1. Hierbei wird über eine Linse ein Infrarot-Lichtpunkt auf die Netzhaut projiziert. Das dadurch entstehende Netzhautbild wird reflektiert und über verschiedene Medien sowie eine Ringblende auf eine CCD-Kamera im Gerät gelenkt. Bei einem emmetropen Auge nimmt die Kamera einen unscharfen Lichtkreis mit festgelegtem Durchmesser auf. Liegt eine Fehlsichtigkeit vor, wird bei einer Myopie bzw. Hyperopie der Durchmesser kleiner bzw. größer. Bei einem Astigmatismus wird der Ring verzerrt und in elliptischer Form auf die Kamera abgebildet. Liegt eine Abweichung des Durchmessers, der Form oder Achse des Lichtkreises vor, berechnet der Computer basierend auf Referenzkurven die vorliegende Fehlsichtigkeit bzw. Refraktion [168].



Abb. 12: Im Vordergrund zu sehen ist das Canon Autorefraktometer RK-F1.

Für die Messung sitzt der Patient mit aufgelegtem Kinn und angelegter Stirn am Refraktometer und fixiert das für ihn im Gerät sichtbare Bild. Über den Knopf „Start“ wird die Messung begonnen. Die Zentrierung, Messung und auch der Wechsel auf das Partnerauge werden anschließend vollautomatisch durchgeführt. Bei fortgeschrittenem Keratokonus war die Autorefraktion in einigen Fällen nicht möglich.

Im Anschluss wurde der unkorrigierte Fernvisus mittels Lesetafel erhoben. Diese ist im Abstand von 5 m zur Untersuchungseinheit an der gegenüberliegenden Wand angebracht. Ein Projektor bildet hierauf Optotypen, in diesem Fall Zahlen, ab. Deren Größe verringert sich mit zunehmendem Visus. Neben jeder Zahlenreihe wird der dazugehörige Visuswert in Dezimalen angegeben. Hierbei konnte maximal ein Visus von 1,25 erreicht werden.

Der Patient sitzt im abgedunkelten Raum auf dem Stuhl der Untersuchungseinheit und hält sich zunächst mit der Handfläche der linken Hand das linke Auge zu. Er wird gebeten die vom Projektor abgebildeten Zahlenreihen nacheinander laut vorzulesen. Kann er in einer Zahlenreihe weniger als 60% der Zeichen erkennen, wird der Visuswert erhoben, der neben der letzten noch zu mindestens 60% lesbaren Zahlenreihe angegeben ist. Konnte keine Zahl im Abstand von 5 m erkannt werden, wurde der Metervisus bestimmt. Hierbei hält der Untersucher dem Patienten eine Sehtafel im Abstand von einem Meter vor. Es wird der Visuswert abgelesen, der neben der kleinsten gerade noch erkennbaren Zahlenreihe steht.

Im Anschluss wurden die Refraktion und der bestkorrigierte Visus mit Hilfe des Sehzeichenprojektors und einem Gläserkasten bestimmt. Dieser enthält ein Messgestell, in das Plus-, Minus- sowie Zylindergläser eingesetzt werden können. Zudem sind darin ein Stielkreuzzylinder und eine Abgleichleiste enthalten. Der Kreuzzylinder besteht aus einem Minus- und Pluszylinder, dessen Achsen rechtwinklig aufeinander stehen. Die Achse des Stiels liegt in einem 45°-Winkel zu den Zylinderachsen [101]. Konnten mit dem Autorefraktometer Refraktionswerte ermittelt werden, galten diese als Basis für den subjektiven Feinabgleich. War dies nicht möglich, wurden die Brillen- oder Kontaktlin-senwerte des Patienten als Ausgangswerte verwendet.

Die Messbrille wird an den Kopf des Patienten angepasst. Vor das linke Auge wird zunächst ein undurchsichtiges Glas und vor das rechte Auge die objektiv ermittelten Refraktionswerte eingesetzt. Der Patient wird gebeten eine Zahl anzusehen, die er bei Erhebung des unkorrigierten Visus gut lesen konnte. Daraufhin wird die Abgleichleiste mit dem Wert + 0,25 dpt vorgehalten. Verbessert sich das Sehen hierdurch, wird ein Plusglas mit dem Wert 0,25 dpt in das Gestell eingesetzt. Wenn nicht, wird dasselbe mit dem Wert - 0,25 dpt durchgeführt. Die Stärke wird so lange um 0,25 dpt gesteigert, bis keine weitere Besserung erreicht wird. Anschließend erfolgt der Feinabgleich des Zylinders. Hierzu wird der Kreuzzylinder zunächst so gehalten, dass dessen Stiel parallel zur Achse des objektiven Zylinders liegt und anschließend gedreht. Verbessert sich das Sehen in einer Lage, muss die Achse in Richtung der Kreuzzylinderachse gedreht werden. Dies wird so lange wiederholt, bis der Patient keinen Unterschied mehr zwischen beiden Lagen ausmachen kann. Abschließend muss noch die Zylinderstärke abgeglichen werden. Hierzu wird der Stielkreuzzylinder so gehalten, dass dessen Achse parallel und nach Drehung senkrecht zur Achse des objektiv ermittelten Zylinders liegt. Die Zylinderstärke wird dadurch erhöht beziehungsweise vermindert. Sieht der Patient in einer Zylinderlage besser, muss die Stärke der eingesetzten Zylindergläser entsprechend erhöht oder reduziert werden. Dieser Vorgang wird ebenfalls wiederholt, bis der Patient keine Verbesserung mehr angibt [101]. Dann erfolgte ein erneuter Abgleich der Sphäre. Abschließend wurde der bestkorrigierte Visus für beide Augen bestimmt. Diese Untersuchung entspricht dem Vorgehen der Erhebung des unkorrigierten Visus. Der Patient trägt hierbei allerdings die Messbrille mit den subjektiv erhobenen Refraktionswerten.

2.3.3 Spaltlampendiagnostik

Für die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts wurde die Spaltlampe BM 900 (Haag-Streit AG, Koenitz, Schweiz) verwendet. Diese besteht aus einem binokularen Mikroskop und einer Beleuchtungseinheit, die getrennt voneinander nach rechts und links geschwenkt werden können. An der Spaltlampeneinheit kann die Beleuchtung so eingestellt werden, dass ein Lichtspalt auf die Cornea abgebildet wird. Dieser kann in seiner Höhe und Breite verändert werden. Mit Hilfe des Mikroskops, wird in 10- oder 16-facher Vergrößerung das Auge untersucht [169]. Das einfallende Licht erzeugt ein Schnittbild der transparenten Cornea. Dadurch sind Veränderungen wie Trübungen, Striae oder auch eine Verdünnung detektierbar. Zudem können mit der Spaltlampe die Lider, Bindehaut, Iris, Kammerwinkel sowie die Vorderkammertiefe beurteilt werden. Auch entzündliche Veränderungen in der Vorderkammer oder Trübungen der Augenlinse sind hiermit zu erkennen. Unter Zuhilfenahme einer starken Sammellinse oder eines Kontaktglases kann der Untersucher auch den Glaskörper und die Netzhaut einsehen und beurteilen [3].



Abb. 13: Spaltlampeneinheit (Haag-Streit)

Für die Untersuchung wird der Untersuchungsstuhl auf eine Höhe gebracht, in welcher der Patient mit aufgelegtem Kinn und angelegter Stirn leicht nach vorne gebeugt sitzt.

Der Lichtspalt wird so eingestellt, dass er auf der Hornhaut abgebildet wird. Die Feineinstellung erfolgt unter Verwendung des Mikroskops. Die Spallampeneinheit kann mittels Lenkhebel sowohl in ihrer Höhe verstellt als auch nach rechts und links sowie vor und zurück bewegt werden. Die Fokussierung des Bildes erfolgt durch Vor- und Rückbewegen der Spallampe. Zunächst werden die Lider und Bindehaut beurteilt und im weiteren Verlauf der Lichtspalt durch Hin- und Herschwenken der Beleuchtungseinheit über die gesamte Cornea bewegt. Anschließend erfolgt die Beurteilung der Vorderkammertiefe, der Iris, der Pupille sowie der Linse. In dieser Arbeit wurden Hornhautveränderungen wie das Bestehen von Narben, Haze, einem Fleischerring und auch Vogt Striae erfasst.

Alle Untersuchungen wurden ohne Brille beziehungsweise ohne Kontaktlinse durchgeführt. Um eine Verfälschung der Messwerte zu vermeiden, wurden Kontaktlinsenträger gebeten, ihre Linsen mindestens 48 Stunden vor den Messungen nicht mehr einzusetzen.

2.4 Operationsablauf beim kornealen Crosslinking

Unmittelbar vor dem Eingriff wurde die Hornhautdicke gemessen, um zu gewährleisten, dass diese über 400 μm betrug. Während der Kollagenvernetzung lag der Patient auf dem Rücken. Zunächst erhielt dieser anästhetisch wirksame Augentropfen. Danach erfolgte die Hautdesinfektion im Bereich des OP-Gebiets, das daraufhin steril abgedeckt wurde. Anschließend wurde der Lidsperrer eingesetzt und das Auge mit verdünnter Jod-Polyvidon-Lösung desinfiziert.

Der Eingriff erfolgte, wie schon von der Arbeitsgruppe Kampik et al. [163] beschrieben nach dem von Wollensak et al. etablierten Dresdner Standardprotokoll [136]. Im ersten Schritt der Operation wurde unter Tropfanästhesie das Hornhautepithel in einem Durchmesser von 8 mm mit einem Hockeymesser mechanisch entfernt. Anschließend erfolgte die Applikation von Riboflavin auf die Cornea alle drei Minuten für insgesamt 30 Minuten. Hierbei wurde eine 0,1%ige Riboflavinlösung mit einem 20%igen Dextrananteil verwendet. Zu Beginn musste diese Lösung von der hauseigenen Apotheke hergestellt werden. Sie bestand aus 0,3 ml Riboflavin-5-Phosphat, das in 0,7 ml physiologischer Kochsalzlösung mit 0,25 g Dextran (Molekulargewicht von 500kDa) gelöst war. Ab März 2007 wurde die Lösung dann als Fertigpräparat bezogen (Peschke Medizintechnik und Service GmbH, Waldshut-Tiengen, Deutschland; Bon Optic Vertriebsgesellschaft

GmbH, Lübeck, Deutschland). Vor Beginn der Bestrahlung war zunächst die Diffusion von Riboflavin mittels des Blaufilters der Spaltlampe, als gelbliche Färbung in der Vorderkammer nachzuweisen. Erst dann erfolgte die insgesamt 30-minütige Bestrahlung der zentralen Hornhaut mit UV-A Licht der Wellenlänge 370 nm und einer Intensität von 3 mW/cm^2 . Anfänglich fand hierbei eine eigens hergestellte Apparatur Anwendung. Diese war wie von Wollensak et al. beschrieben aufgebaut. Sie bestand aus zwei Leuchtdioden, mit denen das Auge im Abstand von 1 cm mit UVA-Licht bestrahlt wurde. Die Strahlungsintensität wurde mit Hilfe eines UV-Meters auf 3 mW/cm^2 eingestellt. Der Umfang des Lichtkegels betrug 8 mm. Ab März 2007 erfolgte die Bestrahlung mit dem Gerät UV-X 1000 (IROC Innocross AG, Zug, Schweiz). Der Durchmesser des Lichtkegels betrug hierbei ebenfalls 8 mm. Während der Bestrahlung wurde die Gabe von Riboflavin in einem Intervall von 5 Minuten fortgesetzt und der Patient gebeten eine Leuchtdiode zu fixieren, damit das Auge möglichst zentriert blieb.



Abb. 14: CXL-Behandlung:

Nach Epithelabrasio und Applikation von Riboflavin, welches gut an der gelben Färbung zu erkennen ist, erfolgt die UVA-Bestrahlung. Das Auge wird von einem Lidsperrer offengehalten und der Patient fixiert eine Leuchtdiode, um Augenbewegungen zu vermeiden; Eigentum der Augenklinik Würzburg, gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. D. Kampik (CXL: Corneal collagen crosslinking)

Postoperativ erhielten die Patienten eine weiche Verbandslinse. Zudem wurden bis sieben Tage nach der Operation dreimal täglich Ofloxacin 0,3% und zweimal täglich für zwei Wochen Dexamethason 0,1% jeweils in Form von Augentropfen appliziert. Zusätzlich sollten Natriumhyaluronat 1,7 mg/ml Augentropfen mehrmals täglich für zwei Monate angewendet werden. Zur Schmerztherapie erhielten die Patienten 30 Minuten vor dem

Eingriff sowie als Bedarfsmedikation postoperativ Paracetamol 500 mg in Tablettenform. Bei unzureichender Schmerzlinderung wurde zusätzlich Metamizol 500 mg peroral verabreicht.

2.5 Statistische Datenanalyse

Die Datenerhebung erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel für Mac, Version 15.33. Im Anschluss wurde die statistische Datenauswertung mit dem Programm IBM SPSS Statistics Versionen 24.0 und 25.0 durchgeführt. Dies geschah mit Unterstützung der statistischen Beratung des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie der Medizinischen Fakultät Würzburg.

Zu Beginn der Auswertung wurde das mittlere Patientenalter zum Operationszeitpunkt sowie das Geschlechterverhältnis untersucht. Zudem wurde das mittlere Auftreten einer positiven Familienanamnese, von Nikotinkonsum, atopischen Erkrankungen und Augenreiben erhoben und tabellarisch dargestellt. Hierzu wurden zunächst alle behandelten Patienten in eine Gruppe eingeschlossen. Erfolgte innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Therapie auch am Partnerauge, wurde nur das zeitlich zuerst operierte Auge in die Auswertung aufgenommen. Bei dieser und allen weiteren Auswertungen wurde zu Beginn der Analyse die Anzahl der gültigen Werte zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt, sowie Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsabstand (IQR) der jeweiligen Datenreihen erhoben und tabellarisch dargestellt.

Im Weiteren sollten innerhalb der Patientengruppe prä- sowie postoperative Veränderungen des sagittalen K_2 -Wertes, von K_{\max} , der Pachymetrie und des bestkorrigierten Visus eruiert werden. Als Bezugswert galt dabei der jeweils unmittelbar vor dem Eingriff erhobene Ausgangswert. Zur Untersuchung des präoperativen Verlaufs wurde zunächst die Differenz der jeweiligen Datenpaare gebildet, indem die unmittelbar vor dem Eingriff erhobenen Daten von den Daten der jeweiligen präoperativen Zeitpunkte subtrahiert wurden. Für die Untersuchung des postoperativen Verlaufs wurden die postoperativ erhobenen Werte von den jeweils unmittelbar präoperativ vorliegenden Daten subtrahiert.

Diese Differenzen konnten anschließend statistisch mittels des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung geprüft werden. War der p-Wert kleiner oder gleich 5%, wurde die

Nullhypothese (H_0), die Daten seien normalverteilt, verworfen. Waren die Variablen normalverteilt, erfolgte der Vergleich der prä- und postoperativ erhobenen Variablen mittels des T-Tests für verbundene Stichproben. War dies nicht der Fall, fand der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test, das nicht-parametrische Äquivalent, Anwendung. Lag die Stichprobengröße < 30 Patienten, wurde das exakte Ergebnis angegeben. Bei diesen sowie allen weiteren Testverfahren galt dabei ein Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant.

Des Weiteren erfolgte die Erhebung des prozentualen Anteils der behandelten Augen, die in Bezug auf den Visus eine Verbesserung oder Verschlechterung aufwiesen. Auch das Auftreten von Vogt striae, eines Fleischerrings, Hornhautnarben und Haze wurde sowohl präoperativ als auch zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten erfasst. Hierbei wurden alle zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erhobenen Patientendaten berücksichtigt.

Im nächsten Schritt der Auswertung erfolgte die Unterteilung der Patienten anhand der postoperativen K_{\max} -Änderung in zwei Gruppen: in die Gruppe der Responder, die von der Therapie profitierten und die Gruppe der Non-Responder, bei denen sich trotz Therapie der K_{\max} -Wert postoperativ deutlich verschlechterte. Als Responder galten alle Patienten, bei denen K_{\max} nach dem Eingriff um weniger als 1 dpt abnahm oder sich um weniger als 2 dpt verschlechterte und somit stabil blieb. Zudem zählten Patienten mit einer Abnahme von über 1 dpt und damit deutlichen Verbesserung des Wertes als Responder. Als Non-Responder wurden Patienten mit einer postoperativen K_{\max} -Zunahme von über 2 dpt definiert. Anhand dieser Einteilung sollten mögliche prädiktive Faktoren auf den Ausgang der Therapie eruiert werden. Beide Gruppen sollten hierbei bezogen auf Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Krankheitsstadium, Astigmatismus, BCVA sowie der Pachymetrie zum Operationszeitpunkt verglichen werden. Zur Beurteilung möglicher prädiktiver Risikofaktoren wurde auch das Vorliegen einer atopischen Dermatitis, einer allergischen Rhinitis, einer Hausstauballergie und vermehrtem Augenreiben innerhalb der beiden Gruppen betrachtet. Waren die zu vergleichenden Parameter metrisch, wurden die Daten zunächst auf Normalverteilung innerhalb der beiden Gruppen geprüft. Lag diese vor, wurde zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zunächst die Varianzhomogenität mittels Levene-Test geprüft. Im Anschluss erfolgte dann der

T-Test für unverbundene Stichproben. War keine Normalverteilung gegeben, fand der hierfür korrespondierende nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test Anwendung. War hierbei die Stichprobengröße < 30 , wurde die exakte Signifikanz berichtet. Waren die Daten kategorial, erfolgte der Vergleich beider Gruppen mit Hilfe von Kreuztabellen. Zur Prüfung auf Signifikanz der Häufigkeitsverteilung wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Betrug die zu erwartende Häufigkeit hierbei in mindestens einer Zelle unter 5, fand der exakte Test nach Fisher Anwendung.

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich beider Gruppen in Bezug auf mögliche assoziative Faktoren mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse. Das Vorliegen signifikanter Unterschiede wurde mit dem Wald-Test geprüft. Ein möglicher Einfluss der einzelnen Variablen auf die Effektivität der Therapie sollte durch Betrachtung der jeweiligen Odds Ratio eruiert werden.

Im letzten Schritt der Auswertung sollten auch die nicht behandelten Partneraugen in Hinblick auf Veränderungen von K_2 , K_{\max} , der Pachymetrie und des BCVA im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums untersucht werden. Hierzu wurde ebenfalls die Differenz der jeweiligen Datenpaare gebildet, indem der zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobene Wert vom initial erhobenen Ausgangswert subtrahiert wurde. Diese Differenzen wurden im Anschluss auf Normalverteilung geprüft. Lag diese vor, fand wie bereits oben beschrieben der T-Test für verbundene Stichproben Anwendung. Waren die Daten nicht normalverteilt, erfolgte die Signifikanzprüfung mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Tests.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte innerhalb der zu untersuchenden Gruppen anhand von Boxplots, Balken- sowie Liniendiagrammen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung der Patienten

Insgesamt wurden Daten von 131 Patienten ausgewertet. Es wurden 71 rechte und 60 linke Augen operiert. Unter den Patienten waren, wie aus Tabelle 4 zu entnehmen, 36 Frauen und 95 Männer. Der Anteil weiblicher Patienten lag mit 27,5% deutlich unter dem der männlichen Patienten mit 72,5%. Das durchschnittliche Alter bei der Operation betrug $29,71 \pm 11,37$ Jahre. Das mittlere OP-Alter der männlichen Patienten lag mit $27,22 \pm 9,81$ Jahren unter dem der weiblichen Patienten mit $36,28 \pm 12,66$ Jahren. Das Alter des bei der Operation ältesten Patienten betrug 63 Jahre, das des jüngsten Patienten 11 Jahre.

Tabelle 4: Geschlechterverhältnis und mittleres Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs. Zu entnehmen ist die absolute und relative Häufigkeitsverteilung männlicher und weiblicher Patienten, sowie der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median und Interquartilsabstand (IQR) des Patientenalters sowohl geschlechtsspezifisch als auch des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Eingriffs.

	Geschlecht		Alter [Jahre]			
	Häufigkeit absolut	Häufigkeit [%]	MW	Median	SD	IQR
weiblich	36	27,5	36,28	37,50	12,664	22
männlich	95	72,5	27,22	26,00	9,813	15
Gesamt	131	100,0	29,71	28,00	11,370	17

In Tabelle 5 werden die in Bezug auf Komorbiditäten und das Rauchverhalten erhobenen Patientendaten dargestellt.

Tabelle 5: Komorbiditäten und Rauchverhalten innerhalb der Patientengruppe: Dargestellt ist das Vorliegen von Komorbiditäten (atopische Dermatitis, allergische Rhinitis oder einer Hausstauballergie) sowie das Rauchverhalten bei den untersuchten Patienten anhand der absoluten und relativen Häufigkeiten.

		Häufigkeit absolut	Häufigkeit [%]	Gültig [%]
atopische Dermatitis	negativ	114	87	91,2
	positiv	11	8,4	8,8
	Gültig	125	95,4	100
	Fehlend	6	4,6	-
allergische Rhinitis	positiv	78	59,8	62,4
	negativ	47	35,9	37,6
	Gültig	125	95,4	100
	Fehlend	6	4,6	-
Hausstauballergie	negativ	106	80,9	84,8
	positiv	19	14,5	15,2
	Gültig	125	95,4	100
	Fehlend	6	4,6	-
Rauchen	negativ	89	67,9	86,4
	positiv	14	10,7	13,6
	Gültig	103	78,6	100
	Fehlend	28	21,4	-

Insgesamt 125 Patienten wurden zum Bestehen einer atopischen Dermatitis, allergischen Rhinitis und Hausstauballergie befragt. Bei 11 Personen war eine atopische Dermatitis, bei 47 Patienten eine allergische Rhinitis und bei 19 Patienten eine Hausstauballergie bekannt. Insgesamt 70 der 125 befragten Patienten gaben an, an keiner der drei genannten Erkrankungen zu leiden. 20 Personen waren von zwei der aufgeführten Atopien betroffen und bei einer Person lagen alle drei Erkrankungen vor. 103 Patienten gaben zudem Auskunft zum Rauchverhalten. Hiervon waren zum Zeitpunkt des Eingriffs 14 Raucher und 89 Nicht-Raucher. Von den 29 befragten Frauen rauchten insgesamt 4 und von den 74 befragten Männern insgesamt 10 Patienten.

Die Patientendaten bezüglich der Familienanamnese, des Krumeich-Stadiums zum Zeitpunkt des Eingriffs, sowie des Bestehens von Augenreiben werden in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Familienanamnese, Krankheitsstadium und Augenreiben innerhalb der untersuchten Patienten. Dargestellt sind die erhobene Familienanamnese, die Schweregradeinteilung des Keratokonus nach Krumeich (Tabelle 2) sowie das Auftreten von vermehrtem Augenreiben bei den untersuchten Patienten mittels der absoluten und relativen Häufigkeiten.

		Häufigkeit absolut	Häufigkeit [%]	Gültig [%]
Familienanamnese	negativ	65	49,6	72,2
	positiv	12	9,2	13,3
	fraglich	13	9,9	14,4
	Gültig	90	68,7	100,0
	Fehlend	41	31,3	-
Krumeich-Stadium	1	12	9,2	10,2
	2	28	21,4	23,7
	3	20	15,3	16,9
	4	58	44,3	49,2
	Gültig	118	90,1	100,0
	Fehlend	13	9,9	-
vermehrtes Augenreiben	negativ	18	13,7	54,5
	positiv	15	11,5	45,5
	Gültig	33	25,2	100,0
	Fehlend	98	74,8	-

Die Familienanamnese konnte bei 90 Patienten erhoben werden. Diese war bei 13,3% der Befragten positiv. Bei weiteren 14,4% war sie fraglich und die restlichen 72,2% gaben an, dass kein weiterer Familienangehöriger an einem Keratokonus leidet.

Bei insgesamt 118 Patienten konnte präoperativ der sagittale maximale Krümmungsradius (K_{max}) erhoben werden. Hiervon ausgehend erfolgte die Einteilung in Keratokonusstadien nach Krumeich. Zum OP-Zeitpunkt lag bei 12 Patienten (10,2%) Stadium 1 (≤ 48 dpt), bei 28 Patienten (23,7%) Stadium 2 ([48 dpt; 53 dpt]) und bei 20 Patienten (16,9%) Stadium 3 ([53 dpt; 55 dpt]) vor. Den größten Anteil bildete mit insgesamt 58 Patienten (49,2%) das Stadium 4 (> 55 dpt).

Zudem wurden insgesamt 33 Patienten zum Bestehen von vermehrtem Augenreiben befragt. Hiervon berichteten insgesamt 15 Patienten von einem vermehrten Juckreiz und damit einhergehendem Reiben an den Augen.

3.2 Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Präoperativer Verlauf

Tabelle 7 gibt Auskunft darüber, wie viele Patienten zum jeweiligen präoperativ erhobenen Zeitpunkt erschienen sind und untersucht werden konnten.

Tabelle 7: Anzahl (N) der zum jeweils präoperativen Erhebungszeitpunkt untersuchten Patienten

		Untersuchungszeitpunkte	
		3 bis 1 Jahr präoperativ	9 bis 3 Monate präoperativ
N	Gültig	37	62
	Fehlend	94	69

Nicht alle Patienten wurden zu allen präoperativen Untersuchungszeitpunkten erfasst. Daher wurden im Folgenden jeweils die Patienten berücksichtigt, die sowohl kurz vor dem Eingriff (<3 Monate) als auch 3 bis 1 Jahr präoperativ beziehungsweise kurz vor dem Eingriff und 9 bis 3 Monate vor der Behandlung untersucht wurden.

Im Folgenden werden die für K_2 , K_{\max} , die Pachymetrie sowie die BCVA erhobenen Ergebnisse für Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsbereich sowie des Signifikanztests der oben beschriebenen Datenpaare gezeigt. Die untersuchten Differenzen berechneten sich hierbei aus dem jeweiligen Wert zum Zeitpunkt des Eingriffs (definiert als alle Werte < 3 Monate prä-OP), minus dem entsprechendem Wert im präoperativen Zeitraum von 1 bis 3 Jahren beziehungsweise 9 bis 3 Monaten.

3.2.1.1 Präoperativer Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{\max}

Die untersuchten Differenzen von K_2 und K_{\max} waren zu keinem Zeitpunkt normalverteilt. Daher wurde im Folgenden für beide Parameter der Median näher betrachtet. Dieser ist für Ausreißer weniger anfällig und nahm für K_2 , wie aus Tabelle 8 und den in Abb. 15 dargestellten Boxplots zu entnehmen, bis zur Operation jeweils deutlich zu.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des Wilcoxon-Signifikanztests. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_2 prä-OP sowie zum Zeitpunkt des Eingriffs. (K_2 : Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

K_2 [dpt] im präoperativen Untersuchungszeitraum			
		3-1 Jahr präoperativ	9-3 Monate präoperativ
N	Gültig	35	51
	Fehlend	96	80
Zeitpunkt der OP (< 3 Monate prä-OP)	MW	50,35	49,31
	SD	4,038	4,132
	Median	49,80	49,40
	IQR	4,3	6,0
> 3 Monate prä-OP	MW	48,73	48,64
	SD	3,202	4,111
	Median	48,70	48,00
	IQR	3,9	5,8
Differenz (< 3 Monate - > 3 Monate)	MW	1,62	0,67
	Median	1,1	1,4
Wilcoxon-Test		$p < 0,001$	$p < 0,001$

Der mittlere K_2 -Wert stieg 3 bis 1 Jahr präoperativ bis zum Zeitpunkt der CXL-Behandlung signifikant um rund 1,1 dpt an. Bei den Patienten, die sowohl 9 bis 3 Monate als auch kurz vor dem Eingriff untersucht wurden, nahm er signifikant um etwa 1,4 dpt zu.

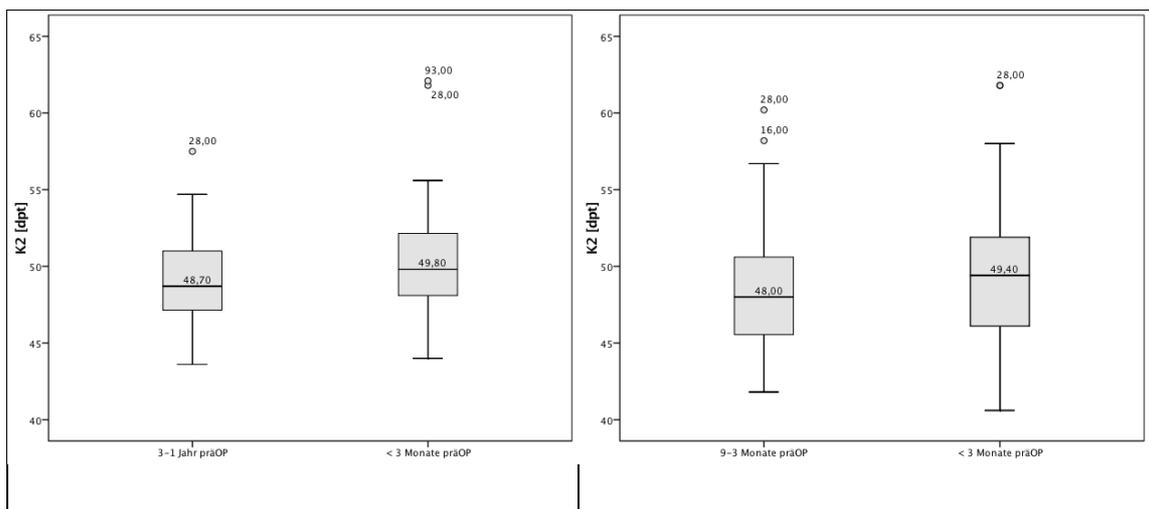


Abb. 15: Präoperative Veränderung von K_2 über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts). Für beide Zeiträume ließ sich eine je signifikante Krümmungszunahme (siehe Tabelle 8) von 1,1 dpt bzw. 1,4 dpt beobachten, passend zu einer Progression. (K_2 : Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

Betrachtet man die in Tabelle 9 angegebenen Ergebnisse des mittleren präoperativen K_{\max} -Wertes, so zeigte sich auch hier eine deutliche Zunahme bis zur Operation.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der präoperativ erhobenen Datenpaare von K_{\max} sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_{\max} prä-OP sowie zum Zeitpunkt des Eingriffs. (K_{\max} : maximaler Hornhautkrümmungsradius)

K_{\max} [dpt] im präoperativen Untersuchungszeitraum			
		3-1 Jahr präoperativ	9-3 Monate präoperativ
N	Gültig	34	47
	Fehlend	97	84
Zeitpunkt der OP (< 3 Monate prä-OP)	MW	56,78	55,66
	SD	6,095	6,082
	Median	55,50	55,60
	IQR	7,6	9,1
> 3 Monate prä-OP	MW	54,52	54,95
	SD	5,273	6,218
	Median	53,95	54,60
	IQR	6,8	10,6
Differenz (< 3 Monate - > 3 Monate)	MW	2,26	0,71
	Median	1,55	1
Wilcoxon-Test		p=0,001	p=0,007

Die präoperativen Veränderungen von K_{\max} sind auch aus Abb. 16 zu entnehmen.

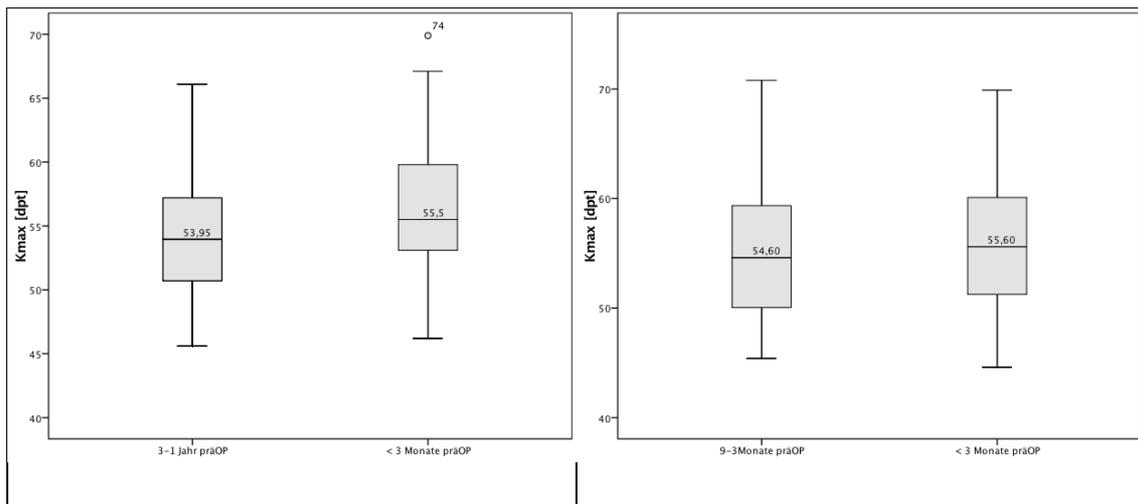


Abb. 16: Präoperative K_{\max} -Veränderung über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts). Es zeigte sich eine je signifikante K_{\max} -Zunahme (siehe Tabelle 9) im Rahmen einer Krankheitsprogression

(K_{\max} : maximaler Hornhautkrümmungsradius)

Der Median von K_{max} war bei Patienten, die 3 bis 1 Jahr vor dem Eingriff untersucht wurden, signifikant um etwa 1,5 dpt niedriger als unmittelbar vor der CXL-Behandlung. Auch im Zeitraum zwischen 9 bis 3 Monaten vor dem Eingriff stieg der mittlere K_{max} -Wert bis zum Eingriff signifikant um rund 1 dpt an.

3.2.1.2 Präoperativer Verlauf der apikalen Hornhautdicke

Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen, konnte präoperativ bei beiden Datenpaaren eine Verdünnung der Cornea beobachtet werden. Die Daten waren zu allen Zeitpunkten normalverteilt. Daher wurde die präoperative Entwicklung der apikalen Hornhautdicke anhand von Veränderungen des Mittelwerts beurteilt.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare der Pachymetrie am Apex sowie Ergebnisse des Signifikanztests (T-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) der Hornhautdicke am Apex prä-OP sowie zum Zeitpunkt des Eingriffs.

Pachy-Apex [μm] im präoperativen Untersuchungszeitraum			
		3-1 Jahr präoperativ	9-3 Monate präoperativ
N	Gültig	22	36
	Fehlend	109	95
Zeitpunkt der OP (< 3 Monate prä-OP)	MW	476,27	482,14
	SD	26,312	35,017
	Median	478,50	476,00
	IQR	34	32
> 3 Monate prä-OP	MW	488,64	486,14
	SD	28,865	31,311
	Median	482,50	479,50
	IQR	38	24
Differenz (< 3 Monate - > 3 Monate)	MW	-12,37	-4
	Median	-4	-3,5
T-Test für verbundene Stichproben		p=0,003	p=0,064

Wie auch aus Abb. 17 zu entnehmen, nahm die mittlere apikale Hornhautdicke 3 bis 1 Jahr präoperativ bis zum Eingriff signifikant um rund 12 μm ab. Auch über den präoperativen Beobachtungszeitraum von 9 bis 3 Monaten, kam es zu einer nicht signifikanten Verdünnung um 4 μm .

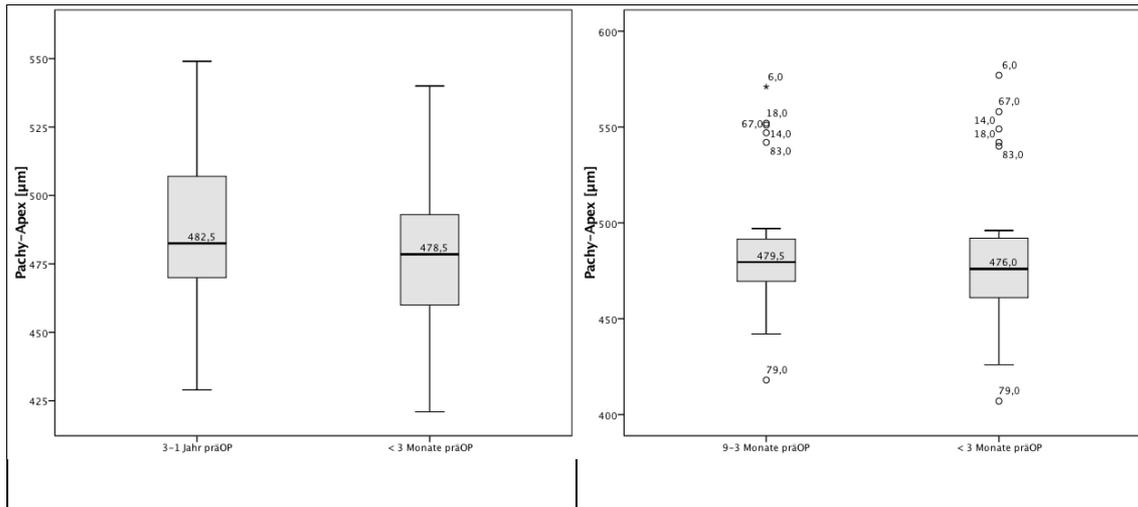


Abb. 17: Präoperative Veränderung der Pachymetrie am Apex über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts). Es zeigte sich für beide Beobachtungszeitpunkte eine Verdünnung der apikalen Hornhaut (Signifikanzen siehe Tabelle 10), wie bei einer Progression zu erwarten.

3.2.1.3 Präoperativer Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA)

Tabelle 11 zeigt die präoperative Entwicklung des bestkorrigierten Visus.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse der Signifikanztests (Wilcoxon-Test bzw. T-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von BCVA prä-OP sowie zum Zeitpunkt des Eingriffs.

BCVA [logMAR] im präoperativen Untersuchungszeitraum			
		3-1 Jahr präoperativ	9-3 Monate präoperativ
N	Gültig	23	42
	Fehlend	108	89
Zeitpunkt der OP (< 3 Monate prä-OP)	MW	0,302	0,331
	SD	0,291	0,272
	Median	0,222	0,261
	IQR	0,30	0,33
> 3 Monate prä-OP	MW	0,286	0,317
	SD	0,243	0,285
	Median	0,222	0,222
	IQR	0,24	0,43
Differenz (< 3 Monate - > 3 Monate)	MW	0,016	0,014
	Median	0	0,039
T-Test für verbundene Stichproben		p=0,951	
Wilcoxon-Test			p=0,579

3 bis 1 Jahre präoperativ waren die untersuchten Daten normalverteilt, 9 bis 3 Monate präoperativ hingegen nicht. Bei keinem der untersuchten Datenpaare zeigte sich eine signifikante Visusveränderung. Wie in Abb. 18 dargestellt, war innerhalb des präoperativen Beobachtungszeitraum von 9 bis 3 Monaten jedoch eine geringe Visusverschlechterung erkennbar.

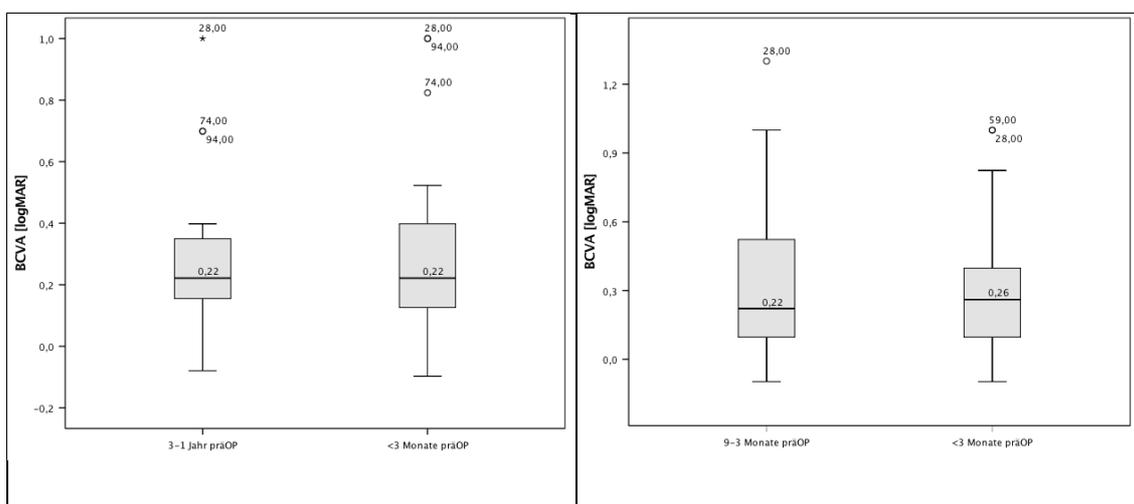


Abb. 18: Präoperative Veränderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts). Dieser zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 11).

3.2.2 Postoperativer Verlauf

Tabelle 12 zeigt, wie viele Patienten zum jeweiligen Nachbeobachtungstermin erschienen sind und untersucht werden konnten.

Tabelle 12: Anzahl (N) der zum jeweiligen post-OP Zeitpunkt untersuchten Patienten

		post-OP Zeitpunkt						
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	72	103	77	66	52	41	44
	Fehlend	59	28	54	65	79	90	87

Nicht jeder Patient war zu allen Nachbeobachtungsterminen anwesend. Daher wurden zur Beurteilung der postoperativen Parameterveränderungen nur die Daten der Patienten einbezogen, die zum prä- und dem jeweiligen postoperativen Zeitpunkt paarig vorlagen.

Im Folgenden werden der Mittelwert, Median, Standardabweichung, Interquartilsbereich sowie die Ergebnisse des Signifikanztests der für K_2 , K_{max} , die apikale Hornhautdicke und den BCVA zum jeweiligen Nachbeobachtungstermin erhobenen Datenpaare gezeigt.

Die Differenzen ergaben sich aus dem zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobenen Wert minus dem präoperativen Ausgangswert.

3.2.2.1 Postoperativer Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{\max}

Tabelle 13 zeigt die Entwicklung von K_2 über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete jeweils prä- und postoperativ erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_2 . Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre. (K_2 : Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

K_2 [dpt] der im Nachbeobachtungszeitraum jeweils paarig vorliegenden Daten		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	68	103	76	64	52	40	44
	Fehlend	63	28	55	67	79	91	87
Prä-OP	MW	49,97	49,63	48,94	49,33	49,23	49,52	49,52
	SD	4,03	4,10	3,54	3,49	3,36	3,21	3,90
	Median	50,00	49,60	49,40	49,55	49,4	49,45	49,75
	IQR	5,2	5,2	4,7	4,4	3,5	3,7	5,1
Post-OP	MW	49,95	49,69	49,28	49,29	49,46	49,88	48,94
	SD	4,39	4,39	4,14	3,93	4,40	4,20	4,90
	Median	49,95	49,70	49,20	49,00	48,60	49,00	48,90
	IQR	5,9	5,1	4,7	5,4	4,4	4,0	4,8
Differenz (postOP- präOP)	MW	-0,02	0,06	0,34	-0,04	0,23	0,36	-0,58
	Median	-0,05	0,1	-0,2	-0,55	-0,8	-0,45	-0,85
Wilcoxon-Test		p=0,803	p=0,561	p=0,601	p=0,253	p=0,485	p=0,955	p=0,021 ¹

¹: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

Da die Differenzen von K_2 und K_{\max} nur jeweils zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt normalverteilt waren, wurde im Weiteren jeweils der Median näher betrachtet. Abb. 19 zeigt die postoperative Entwicklung des Medians von K_2 . Dieser nahm 1 Jahr nach dem Eingriff nicht signifikant um 0,1 dpt zu. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich dann aber eine jeweils nicht signifikante Abnahme von K_2 . 10 Jahre postoperativ lag der Median von K_2 um 0,85 dpt unter dem präoperativ erhobenen Ausgangswert.

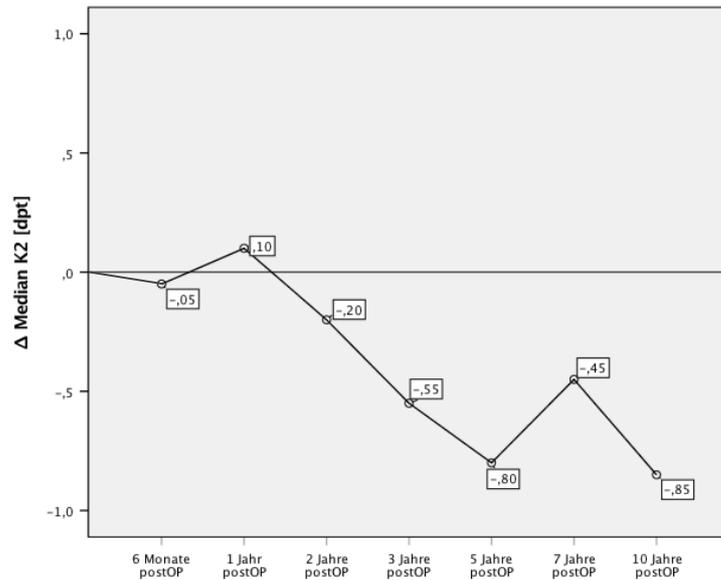


Abb. 19: Entwicklung des K₂-Medians im postoperativen Verlauf. Bis 1 Jahr postoperativ war eine leichte Krümmungszunahme zu beobachten. Im weiteren Verlauf nahm diese dann aber nicht signifikant ab (siehe Tabelle 13). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich. (K₂: Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse des postoperativen Verlaufs von K_{max} dargestellt.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren von K_{max} sowie Ergebnisse des durchgeführten Wilcoxon-Signifikanztests. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) über 10 Jahre berechnete prä- und postoperative Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_{max}. (K_{max}: maximaler Hornhautkrümmungsradius)

K _{max} [dpt] der im Nachbeobachtungszeitraum jeweils paarig vorliegenden Daten								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	64	98	73	60	50	37	33
	Fehlend	67	33	58	71	81	94	98
Prä-OP	MW	55,55	55,58	54,52	55,27	54,46	54,28	53,02
	SD	5,832	5,737	5,377	4,864	5,456	4,595	4,456
	Median	55,15	55,25	54,00	55,25	53,85	53,90	53,30
	IQR	8,7	8,4	7,0	6,5	7,2	6,1	5,1
Post-OP	MW	55,43	55,24	54,73	55,64	54,96	55,41	53,98
	SD	5,897	5,723	6,286	6,013	6,633	7,368	6,051
	Median	55,40	55,40	54,50	54,85	53,60	54,00	53,40
	IQR	8,3	8,33	6,9	6,5	7,1	6,3	7,2
Differenz (postOP-präOP)	MW	-0,12	-0,34	0,21	0,37	0,5	1,13	0,96
	Median	0,25	0,15	0,5	-0,4	-0,25	0,1	0,1
Wilcoxon-Test		p=0,392	p=0,043 ¹	p=0,311	p=0,923	p=0,939	p=0,526	p=0,276

¹: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

Der Median des K_{\max} -Werts stieg bis 6 Monate nach dem Eingriff um 0,25 dpt an und lag nach 1 Jahr um 0,15 dpt über dem präoperativ erhobenen Ausgangswert. Die Veränderungen von K_{\max} waren hierbei über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum nicht signifikant. Nach 2 Jahren lag der Median von K_{\max} eine halbe Dioptrie über dem initial gemessenen Wert. 3 Jahre nach der Behandlung war er rund 0,4 dpt kleiner als der Ausgangswert. Im weiteren Verlauf stieg K_{\max} dann wieder an und lag nach 7 und 10 Jahren etwa 0,1 dpt über dem präoperativ erhobenen Wert. Somit lag nach 7 bzw. 10 Jahren im Mittel nur ein geringer Unterschied zum präoperativen Ausgangswert vor. Dies wird auch in Abb. 20 ersichtlich, in der die postoperative Entwicklung des Medians von K_{\max} dargestellt wird.

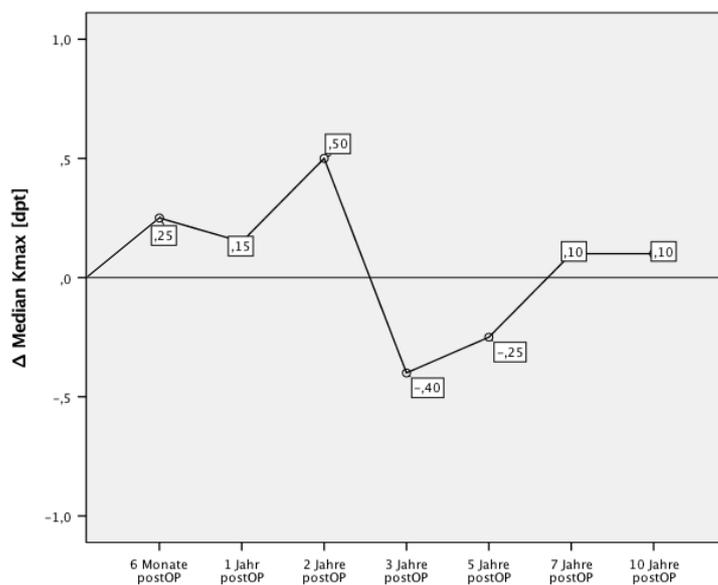


Abb. 20: Entwicklung des K_{\max} -Medians im postoperativen Verlauf. Es zeigten sich über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum Schwankungen ohne signifikante Veränderungen (siehe Tabelle 14). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich. (K_{\max} : maximaler Hornhautkrümmungsradius)

3.2.2.2 Postoperativer Verlauf der apikalen Hornhautdicke

Aus Tabelle 15 können die Ergebnisse der postoperativen Veränderungen der Hornhautdicke am Apex entnommen werden.

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren der apikalen Pachymetrie sowie Ergebnisse der durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete prä- und postoperative Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) der Hornhautdicke am Apex. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre.

Pachymetrie am Apex [μm] der im Nachbeobachtungszeitraum jeweils paarig vorliegenden Daten								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	56	83	62	54	41	30	23
	Fehlend	75	48	69	77	90	101	108
Prä-OP	MW	482,48	483,22	481,40	478,28	481,02	479,27	484,26
	SD	36,11	35,22	31,55	32,47	32,74	34,36	40,21
	Median	478,00	481,00	486,00	478,00	482,00	480,00	486,00
	IQR	43	37	38	38	46	44	59
Post-OP	MW	469,79	476,01	473,97	467,50	474,29	469,97	481,22
	SD	36,05	34,73	32,25	33,43	31,44	34,27	38,27
	Median	463,00	472,00	471,00	464,50	466,00	468,00	482,00
	IQR	55	49	46,5	48	41	51	69
Differenz (postOP-präOP)	MW	-12,69	-7,21	-7,43	-10,78	-6,73	-9,3	-3,04
	Median	-15	-9	-15	-13,5	-16	-12	-4
Wilcoxon-Test		p<0,001 ²	p<0,001 ²	p=0,002 ²	p<0,001 ²	p=0,012 ²	p=0,022 ²	p=0,487

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Da auch hier die meisten Variablen nicht normalverteilt waren, wurde ebenfalls der Median näher betrachtet. Abb. 21 zeigt den postoperativen Verlauf der Hornhautdicke am Apex über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Die Veränderungen des Medians waren, außer 10 Jahre nach dem Eingriff, stets signifikant. 6 Monate nach der Epithelab- rasio lag die mittlere Hornhautdicke 15 μm unter dem präoperativ erhobenen Ausgangs- wert. Nach 2 Jahren betrug diese Differenz noch 9 μm , nahm dann aber wieder zu und lag nach 5 Jahren rund 16 μm unter dem Ausgangswert. Im weiteren Verlauf zeigte sich dann aber jeweils eine Zunahme der Hornhautdicke, sodass diese nach 7 Jahren rund 12 μm und nach 10 Jahren nur noch 4 μm unter dem initialen Wert lag.

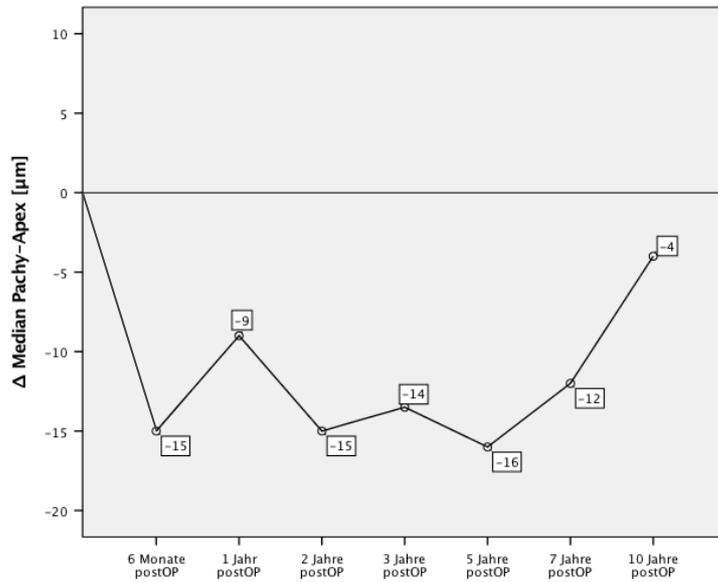


Abb. 21: Entwicklung des Medians der Hornhautdicke am Apex im postoperativen Verlauf. Ab 6 Monaten postOP zeigte sich eine signifikante Stabilisierung und keine weitere Verdünnungstendenz der Hornhaut, wie sie bei einer Krankheitsprogression zu erwarten wäre (siehe Tabelle 15). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich.

3.2.2.3 Postoperativer Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA)

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der postoperativen Entwicklung des BCVA dargestellt. Hierbei kann über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine meist signifikante Visusverbesserung beobachtet werden.

Tabelle 16: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse der durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test). Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) berechnete prä- und postoperativ erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von BCVA. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre.

BCVA [logMAR] der im Nachbeobachtungszeitraum jeweils paarig vorliegenden Daten								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	57	76	60	52	42	35	38
	Fehlend	74	55	71	79	89	96	93
Prä-OP	MW	0,380	0,336	0,325	0,331	0,295	0,295	0,356
	SD	0,301	0,294	0,280	0,313	0,271	0,285	0,250
	Median	0,301	0,222	0,301	0,222	0,222	0,301	0,301
	IQR	0,35	0,24	0,24	0,24	0,24	0,30	0,37
Post-OP	MW	0,328	0,245	0,191	0,205	0,164	0,228	0,237
	SD	0,276	0,279	0,183	0,238	0,176	0,221	0,228
	Median	0,301	0,201	0,155	0,155	0,097	0,201	0,222
	IQR	0,43	0,20	0,26	0,30	0,18	0,26	0,28
Differenz (postOP-präOP)	MW	-0,052	-0,091	-0,134	-0,126	-0,131	-0,067	-0,119
	Median	0	-0,021	-0,146	-0,067	-0,125	-0,1	-0,079
Wilcoxon-Test		p=0,052	p=0,001 ²	p<0,001 ²	p=0,005 ²	p=0,013 ²	p=0,158	p=0,010 ²

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Die untersuchten Daten waren nur 7 Jahre nach dem Eingriff normalverteilt. Daher wurde im Folgenden die postoperative Entwicklung des Medians näher betrachtet. Wie aus Abb. 22 zu entnehmen, war ein halbes Jahr nach dem Eingriff keine Visusveränderung zu beobachten. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich dann aber zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt eine Verbesserung des Visus (in logMAR-Stufen) im Vergleich zum präoperativ erhobenen Ausgangswert. Diese war, außer nach einem halben Jahr und 7 Jahre nach dem Eingriff, stets signifikant. So hatte sich der mittlere BCVA-Wert nach 5 Jahren in logMAR um rund 0,13 verbessert. 7 Jahre nach der CXL-Behandlung betrug die Visusverbesserung etwa 0,1 und nach 10 Jahren rund 0,08.

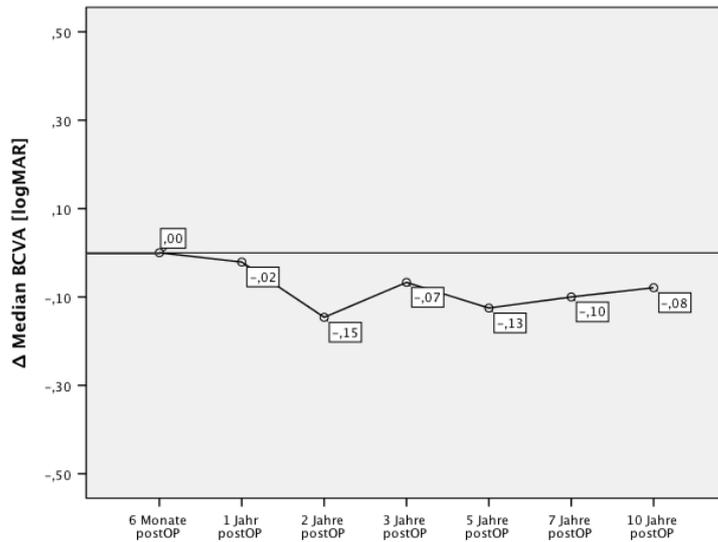


Abb. 22: Entwicklung des Medians des bestkorrigierten Visus (BCVA) im postoperativen Verlauf. Ab 2 Jahren nach der Behandlung war eine meist signifikante Verbesserung des BCVA um rund eine Zeile zu beobachten (siehe Tabelle 16). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich.

Im Folgenden wurde bei den zu den jeweiligen postoperativen Zeitpunkten erhobenen Patientendaten der BCVA betrachtet. Hierbei war, wie aus Abb. 23 (sowie aus Tabelle 33 im Anhang 1) zu entnehmen, der Anteil der Patienten, die eine Visusverbesserung um mindestens eine Zeile aufwiesen, stets deutlich höher als der Anteil mit einer Verschlechterung um mindestens eine Zeile. Ein halbes Jahr nach dem Eingriff wiesen 35,1% aller untersuchten Patienten eine Visusverbesserung auf. Bei etwa 49,1% blieb der Visus stabil. Nach 2 und 3 Jahren war der Anteil der Probanden mit einer Visusverbesserung mit 53,3% bzw. 48,1% ebenfalls deutlich höher als der Anteil mit einer Verschlechterung (13,3% bzw. 15,4%). Auch 7 und 10 Jahre nach dem Eingriff lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung oder Stabilisierung des Visus mit 80% bzw. 84,2% deutlich über dem Anteil der Patienten, die eine postoperative Visusverschlechterung aufwiesen (20% bzw. 15,8%).

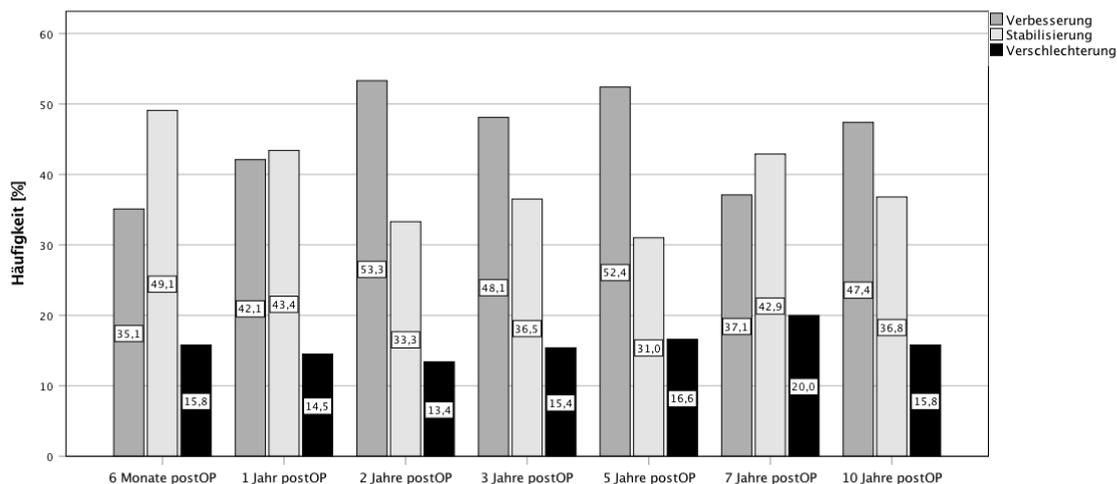


Abb. 23: Postoperative Veränderungen des bestkorrigierten Visus (Verschlechterung: Zunahme um mindestens 0,1 logMAR-Stufen; Verbesserung: Abnahme von mindesten 0,1 logMAR-Stufen). Der Anteil der Patienten, die eine Visusverbesserung um mindestens eine Zeile aufwiesen, war über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum deutlich höher als der Anteil mit einer Verschlechterung um mindestens eine Zeile.

In der bisherigen Analyse wurde jeder postoperative Zeitpunkt einzeln betrachtet. Dies hat zur Folge, dass innerhalb der einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkte unterschiedliche Patienten vertreten waren. Um zu prüfen, ob die bislang beschriebenen Tendenzen auch für Patienten mit durchgängigem Follow-up zutreffen, wurden die graphischen Analysen erneut durchgeführt. Hierzu wurden Patienten ausgewählt, die einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren aufwiesen. Bei diesen Probanden lagen am häufigsten auch Untersuchungsdaten nach 2 und 5 Jahren vor, sodass diese Zeitpunkte für die Analyse gewählt wurden. Wie den jeweiligen Abbildungen (Abb. 33, Abb. 34, Abb. 35 und Abb. 36) im Anhang 2 zu entnehmen, lassen sich hierbei dieselben Tendenzen, in Bezug auf die untersuchten Parameterveränderungen, wie oben beschrieben finden.

3.2.3 Klinische Krankheitszeichen

Im Weiteren wurden alle zum jeweils untersuchten Zeitpunkt erhobenen Patientendaten in Bezug auf das Auftreten von Haze, Hornhautnarben, Vogt-Striae sowie einer Eisenlinie in die Analyse einbezogen, siehe Tabelle 34 im Anhang 3. Ein halbes Jahr nach dem Eingriff zeigte sich bei insgesamt 19,4% der Patienten ein geringer bis milder Haze. Dieser Anteil ging im weiteren postoperativen Verlauf zunächst zurück. Nach 1 Jahr waren noch 13,6% der untersuchten Patienten davon betroffen, nach 5 Jahren noch 5,8%. 7 Jahre nach dem Eingriff wurde bei keinem der zu diesem Zeitpunkt untersuchten Patienten ein

Haze dokumentiert, nach 10 Jahren jedoch bei 9,1% der Patienten. Des Weiteren konnten bereits präoperativ bei 26,7% der Patienten Vogt-Striae beobachtet werden. Nach 3 Jahren wiesen 36,4% der Probanden Vogt-Striae auf, nach 7 Jahren lag der Anteil bei 24,4% und nach 10 Jahren erneut bei 36,4%. Eine Eisenlinie war vor dem Eingriff bei insgesamt 26,7% der Patienten zu finden. Nach 2 Jahren lag der Anteil bei 24,7% und nahm im weiteren Nachbeobachtungsverlauf langsam ab. Nach 7 Jahren konnte bei 19,5% der Patienten und nach 10 Jahren bei 9,1% eine Eisenlinie beobachtet werden. Initial waren zudem bei 7,6% aller Patienten bereits präoperativ Hornhautnarben dokumentiert worden. 1 Jahr nach dem Eingriff waren es 14,6%. Nach 5 Jahren wiesen 19,2% der untersuchten Patienten Hornhautnarben auf, nach 7 Jahren noch 17,1% und nach 10 Jahren letztlich noch 11,4%.

3.3 Responder und Non-Responder

In der weiteren Auswertung wurden die Patienten abhängig von der postoperativen sagittalen K_{\max} -Veränderung in zwei Gruppe eingeteilt. In die Gruppe der Responder, definiert als Patienten mit einer Keratokonus-Stabilisierung (K_{\max} -Veränderung zwischen +2 und -1 dpt) oder Verbesserung (K_{\max} -Reduktion > 1 dpt) und in die Gruppe der Non-Responder, Patienten mit einer K_{\max} -Verschlechterung von über 2 dpt. Tabelle 17 und Tabelle 18 zeigen hierbei die Anzahl sowie die prozentuale Verteilung der Patienten innerhalb der beiden Gruppen.

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten innerhalb der beiden Gruppen. Zu entnehmen ist wie viele Patienten zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt zur Gruppe der Responder bzw. Gruppe der Non-Responder zählten.

		Anzahl der Patienten im postoperativen Verlauf						
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	verbessert	15	36	25	22	14	11	8
	stabil	43	50	37	27	28	19	14
	Gesamt	58	86	62	49	42	30	22
Non-Responder		6	12	11	11	8	7	11
Gesamt		64	98	73	60	50	37	33
Fehlend		67	33	58	71	81	94	98

Tabelle 18: Prozentuale Verteilung der untersuchten Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

		Gültige Prozent [%] im postoperativen Verlauf							
		0,25 a	0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	verbessert	23,4	23,4	36,7	34,2	36,7	28,0	29,7	24,2
	stabil	64,9	67,2	51,0	50,7	45,0	56,0	51,4	42,4
	Gesamt	88,3	90,6	87,8	84,9	81,7	84,0	81,1	66,7
Non-Responder		11,7	9,4	12,2	15,1	18,3	16,0	18,9	33,3
Gesamt		100	100	100	100	100	100	100	100

Wie aus Tabelle 18 und Abb. 24 zu entnehmen ist, stieg der Anteil der Non-Responder mit zunehmender Nachbeobachtungszeit deutlich an.

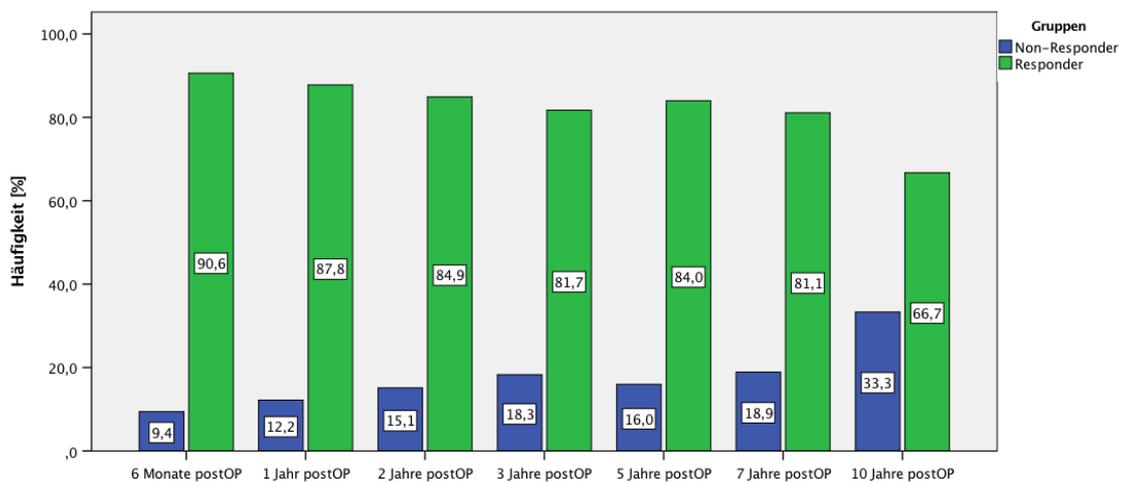


Abb. 24: Häufigkeitsverhältnis Responder/Non-Responder zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Ab 5 Jahren postoperativ war ein deutlicher Anstieg der Non-Responder-Rate zu beobachten.

Ein halbes Jahr nach dem Eingriff waren 9,4% der behandelten Patienten Non-Responder. Dieser Anteil stieg bis 10 Jahre postoperativ deutlich auf 33,3%. Der Anteil der Responder lag 6 Monate nach dem Eingriff bei 90,6%. Im weiteren postoperativen Verlauf nahm dieser allerdings ab. Nach 7 Jahren betrug er noch rund 81,1% und nahm bis 10 Jahre postoperativ weiter auf 66,7% ab. Innerhalb der Gruppe der Responder nahm der Anteil der Patienten, die eine K_{max} -Verbesserung von über 1 dpt zeigte, von 23,4% nach einem halben Jahr auf 36,7% nach 3 Jahren zu. Bis 10 Jahre postoperativ sank dieser dann wieder auf 24,2% ab.

3.3.1 Geschlechterverhältnis

In Tabelle 19 ist das Geschlechterverhältnis innerhalb der beiden Gruppen sowie die Ergebnisse des jeweiligen Signifikanztests zu entnehmen.

Tabelle 19: Anzahl der männlichen- und weiblichen Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt sowie Ergebnisse des Signifikanztests.

Geschlechterverhältnis im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	weiblich	14	20	21	13	15	10	4
	männlich	44	66	41	36	27	20	18
Non-Responder	weiblich	3	4	4	2	1	1	4
	männlich	3	8	7	9	7	6	7
exakter Test nach Fisher		p=0,329	p=0,481	p=1,000	p=0,714	p=0,409	p=0,649	p=0,391

Es zeigten sich diesbezüglich zu keinem postoperativen Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dem Anhang 4 sind, bezogen auf das Geschlechterverhältnis, gruppierte Balkendiagramme für jeden Nachbeobachtungszeitpunkt (Abb. 37) zu entnehmen. Diese zeigen, dass der Anteil der weiblichen Patienten innerhalb der Non-Responder bis 2 Jahre postoperativ stets höher war als der der männlichen Patienten. Dies kann auch 10 Jahre postoperativ beobachtet werden. Allerdings war dieses Verhältnis 3- bis 7 Jahre postoperativ genau umgekehrt. Hier überwogen männliche Patienten in der Gruppe der Non-Responder. In der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 35), deren Ergebnisse für diesen und auch alle weiteren Parameter im Anhang 6 zu finden sind, war ebenfalls keine eindeutige Assoziation bezüglich eines besseren Outcomes in Abhängigkeit des Geschlechts auszumachen. So nahm die relative Chance, zur Gruppe der Responder zu gehören, für weibliche Patienten 3- bis 7 Jahre postoperativ zu, aber sank für alle anderen Nachbeobachtungszeitpunkte.

3.3.2 Krankheitsstadium

In Tabelle 20 wird die Verteilung der Patienten innerhalb der beiden Gruppen, abhängig vom Krankheitsstadium, zum Zeitpunkt des Eingriffs gezeigt. Hierbei wurden Patienten im Stadium 1 und 2 sowie im Stadium 3 und 4 zu je einer Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 20: Anzahl der Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) in Abhängigkeit von dem zum Zeitpunkt des Eingriffs vorliegenden Krankheitsstadiums (Stadium 1 – 2: $K_{max} \leq 53$ dpt bzw. Stadium 3 – 4: $K_{max} > 53$ dpt) sowie Ergebnisse des Signifikanztests.

Krankheitsstadium bei OP im postoperativen Verlauf								
	Stadium	0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	1-2	19	29	20	13	15	11	8
	3-4	39	57	42	36	27	19	14
Non-Responder	1-2	3	4	6	4	3	2	5
	3-4	3	8	5	7	5	5	6
exakter Test nach Fisher		p=0,406	p=1,000	p=0,183	p=0,712	p=1,000	p=1,000	p=0,714

Es fällt auf, dass innerhalb der Gruppe der Non-Responder, außer 6 Monate nach dem Eingriff, die Patienten im Krumeich-Stadium 3-4 stets die Mehrzahl bilden. Dies galt allerdings auch über den gesamten postoperativen Verlauf innerhalb der Gruppe der Responder. Dem Anhang 6 ist für jeden postoperativen Zeitpunkt ein gruppiertes Balkendiagramm zu entnehmen (Abb. 38). Dieses stellt die prozentuale Verteilung aller Patienten im Stadium 1-2 bzw. 3-4 innerhalb der beiden Gruppen dar. Es wird ersichtlich, dass der Anteil aller Patienten im Stadium 3-4 innerhalb der Non-Responder meist deutlich niedriger lag als der Anteil aller Patienten mit Stadium 1-2. Dies wird auch in den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse deutlich (Tabelle 36). So nahm die relative Chance für Patienten im Stadium 1-2 zur Gruppe der Responder zu gehören, außer 1 und 7 Jahre postoperativ, stets nicht signifikant ab. Ein niedriges Krankheitsstadium (1-2) zum Zeitpunkt des Eingriffs war somit über den Großteil des postoperativen Verlaufs nicht mit einem besseren Outcome assoziiert.

Im Folgenden werden der Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Interquartilsbereich für das Alter, den Astigmatismus, BCVA und die Pachymetrie am Apex zum OP-Zeitpunkt für beide Gruppen dargestellt.

3.3.3 Altersverteilung

Die Daten der Altersverteilung waren nur 3 Jahre nach dem Eingriff innerhalb der Gruppen normalverteilt, sodass im Folgenden der Median betrachtet und näher beurteilt wurde.

Tabelle 21: Patientenalter zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests. Zu entnehmen ist der zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median und Interquartilsabstand (IQR) des Patientenalters zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen.

		Alter [Jahre] bei OP im postoperativen Verlauf						
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Gültig	58	86	62	49	42	30	22
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	MW	29,41	28,51	29,16	28,76	31,95	34,83	35,09
	SD	11,161	11,276	11,379	10,205	11,980	12,160	11,109
	Median	27,00	26,00	27,50	27,00	34,00	35,00	37,50
	IQR	17,25	19,00	20,00	19,00	18,00	21,50	15,50
Non-Responder	Gültig	6	12	11	11	8	7	11
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	MW	30,50	29,25	33,64	32,91	28,75	25,86	32,64
	SD	10,426	9,372	11,758	14,795	8,615	9,263	10,424
	Median	29,00	33,00	34,00	32,00	31,00	26,00	34,00
	IQR	13,75	14,75	14,00	24,00	16,00	17,00	15,00
Mann-Whitney-U-Test		p=0,721	p=0,676	p=0,266	p=0,503	p=0,507	p=0,045 ¹	p=0,503

¹: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

Die Ergebnisse aus Tabelle 21 werden zusätzlich in Abb. 25 veranschaulicht.

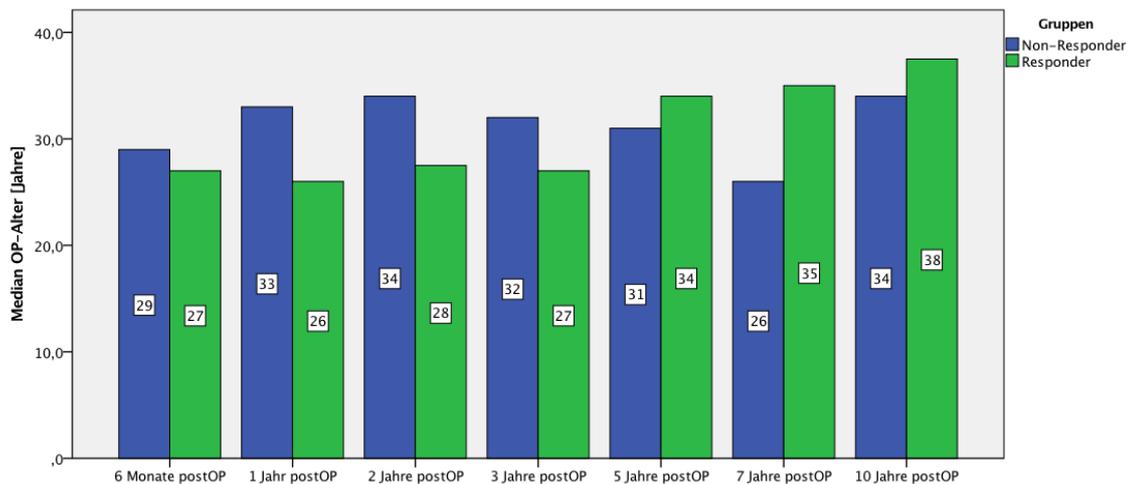


Abb. 25: Mittleres OP-Alter innerhalb der beiden Gruppen im Verlauf. Bis 3 Jahre postoperativ waren die Responder stets jünger als die Non-Responder. Dieses Verhältnis kehrte sich ab 5 Jahren postoperativ um.

Vergleicht man das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt des Eingriffs, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es fällt allerdings auf, dass das

Patientenalter zum Zeitpunkt der Behandlung bis 3 Jahre postoperativ innerhalb der Responder stets niedriger war als innerhalb der Non-Responder. Ab 5 Jahren Nachbeobachtung kehrte sich dieses Verhältnis um. 7 Jahre nach dem Eingriff waren die Patienten in der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt der Behandlung im Mittel um 9 Jahre älter als in der Gruppe der Non-Responder. Nach 10 Jahren betrug dieser Unterschied noch rund 3,5 Jahre.

Dieser Trend zeigte sich auch in der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 37). Hierbei war bis 3 Jahre postoperativ die Chance zur Gruppe der Responder zu gehören nicht signifikant niedriger, wenn das Alter um eine Einheit (10 Jahre) stieg. Ab 5 Jahren postoperativ war es dann genau umgekehrt. So stieg im weiteren Nachbeobachtungszeitraum die relative Chance für eine K_{max} -Verbesserung oder -Stabilisierung mit einer Zunahme des präoperativen Alters um 10 Jahre nicht signifikant an.

3.3.4 Astigmatismus

Tabelle 22: Astigmatismus zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests. Zu entnehmen ist der zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) des erhobenen Astigmatismus zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen.

Astigmatismus [dpt] bei OP im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Gültig	58	86	62	49	42	30	22
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	MW	4,124	4,119	3,881	3,957	3,905	4,453	3,832
	SD	2,387	2,444	2,229	2,262	2,359	3,032	2,289
	Median	3,65	3,75	3,40	3,60	3,50	4,20	3,60
	IQR	2,775	3,325	3,275	3,40	3,475	4,15	3,30
Non-Responder	Gültig	6	12	11	11	8	7	11
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
	MW	4,317	4,392	4,936	5,255	4,588	3,586	3,918
	SD	1,480	2,168	3,713	2,948	2,082	1,317	1,770
	Median	4,95	4,25	3,20	5,30	4,50	3,40	3,10
	IQR	2,65	2,675	4,50	2,70	3,85	2,30	2,90
Mann-Whitney-U-Test		p=0,534	p=0,588	p=0,600	p=0,160	p=0,334	p=0,561	p=0,863

Da die Daten des Astigmatismus zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt normalverteilt waren, wurde im Folgenden der Median betrachtet. Aus Tabelle 22 sowie Abb. 26 ist zu

entnehmen, dass dieser außer 2 Jahre nach dem Eingriff, bis 5 Jahre postoperativ in der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt des Eingriffs niedriger war als bei den Non-Respondern. Im weiteren postoperativen Verlauf setzte sich dieser Trend allerdings nicht fort, denn 7 Jahre nach dem Eingriff lag der mittlere Astigmatismus zum OP-Zeitpunkt in der Gruppe der Non-Responder um 0,8 dpt und nach 10 Jahren um 0,5 dpt unter dem der Responder. Die hierbei beobachteten Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

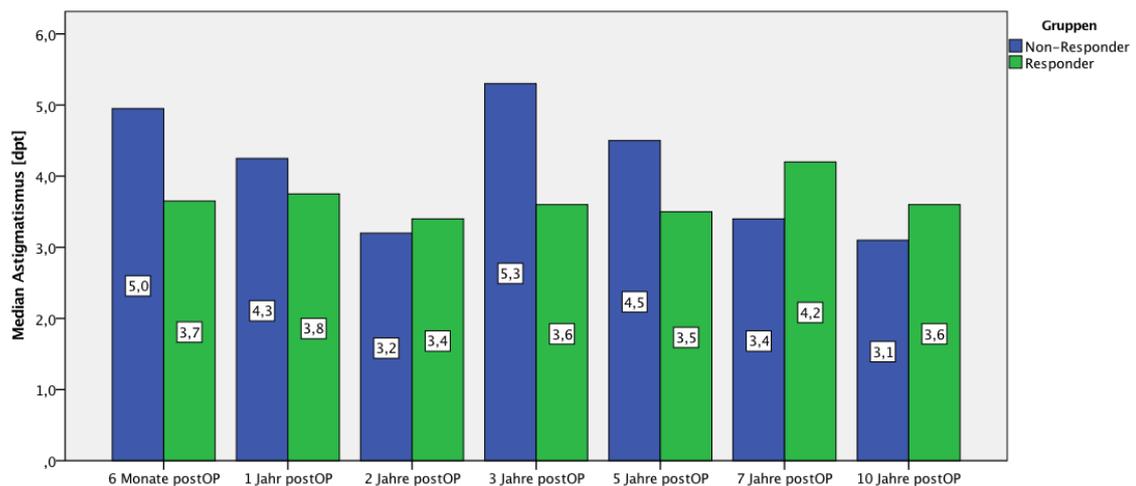


Abb. 26: Mittlerer präoperativ erhobener Astigmatismus innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Bis 5 Jahre postoperativ war dieser in der Gruppe der Responder meist niedriger (nicht signifikant) als innerhalb der Non-Responder. Nach 7 und 10 Jahren war der Median in der Gruppe der Responder jedoch nicht signifikant höher als bei den Non-Respondern (siehe Tabelle 22).

In der logistischen Regressionsanalyse nahm die Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Responder zu gehören, außer 7 Jahre postoperativ, mit Zunahme des präoperativ erhobenen Astigmatismus um 1 Einheit (1 dpt) nicht signifikant ab (Tabelle 38). So sank sie beispielsweise nach 3 Jahren um 18,7% und nach 10 Jahren um 2%. Somit war ein höherer präoperativer Astigmatismus fast im gesamten postoperativen Verlauf mit einer verminderten Chance auf einen positiven Outcome assoziiert.

3.3.5 Bestkorrigierter Fernvisus (BCVA)

Tabelle 23: Bestkorrigierter Visus (BCVA) zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests. Zu entnehmen ist der zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) des BCVA zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen.

BCVA [logMAR] bei OP im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Gültig	54	74	56	42	38	30	20
	Fehlend	4	12	6	7	4	0	2
	MW	0,378	0,340	0,338	0,287	0,265	0,292	0,342
	SD	0,288	0,306	0,283	0,270	0,214	0,296	0,263
	Median	0,301	0,222	0,301	0,222	0,222	0,222	0,261
	IQR	0,32	0,27	0,18	0,17	0,24	0,30	0,24
Non-Responder	Gültig	6	10	11	11	8	7	10
	Fehlend	0	2	0	0	0	0	1
	MW	0,234	0,385	0,186	0,373	0,428	0,380	0,283
	SD	0,173	0,285	0,121	0,416	0,470	0,348	0,184
	Median	0,211	0,301	0,155	0,301	0,301	0,301	0,301
	IQR	0,24	0,35	0,15	0,35	0,77	0,54	0,17
Mann-Whitney-U-Test		p=0,205	p=0,432	p=0,043	p=0,723	p=0,510	p=0,682	p=0,824

[†]: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

Im Weiteren sollte der mittlere, präoperativ erhobene BCVA im Hinblick auf die Gruppenzugehörigkeit näher betrachtet werden. Da die untersuchten Daten zu keinem Beobachtungszeitpunkt innerhalb beider Gruppen normalverteilt waren, wurde der Median näher betrachtet. Wie aus Tabelle 23 zu entnehmen, war der mittlere präoperativ erhobene Visus der Responder zum Zeitpunkt der Operation meist besser als in der Gruppe der Non-Responder. Nur nach einem halben und nach 2 Jahren lag dieser bei den Non-Respondern um 0,09 bzw. 0,15 logMAR-Stufen unter dem der Responder. Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten war der Median in der Gruppe der Responder um rund 0,08 bzw. nach 10 Jahren um 0,04 logMAR-Stufen besser als bei den Non-Respondern. Die Visusdifferenz zwischen den beiden Gruppen war allerdings zu keinem Zeitpunkt nach dem Eingriff statistisch signifikant. In Abb. 27 werden die beschriebenen Ergebnisse veranschaulicht.

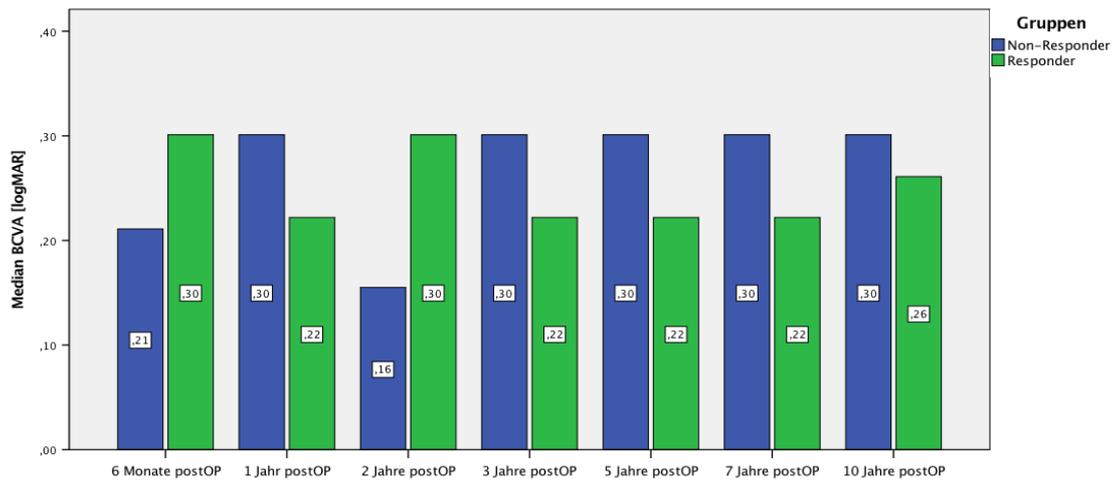


Abb. 27: Median des bestkorrigierten Visus (BCVA) innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Hierbei war zu beobachten, dass außer nach 6 Monaten und nach 2 Jahren der BCVA in der Gruppe der Responder nicht signifikant besser war als in der Gruppe der Non-Responder (siehe Tabelle 23).

In der logistischen Regressionsanalyse sank die relative Chance zur Gruppe der Responder zu gehören, mit einem Anstieg des präoperativ erhobenen Visus um 1 Einheit, nach 1, 3, 5 und 7 Jahren (Tabelle 39). Zu den anderen Zeitpunkten nahm sie zu. Es lässt sich vermuten, dass ein höherer Ausgangsvisus mit einem besseren Outcome assoziiert ist.

3.3.6 Apikale Hornhautdicke

Tabelle 24: Apikale Hornhautdicke zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests. Zu entnehmen ist der zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt erhobene Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) der apikalen Hornhautdicke zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen.

Pachymetrie [μm] bei OP im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Gültig	52	76	54	45	36	25	14
	Fehlend	6	10	8	4	6	5	8
	MW	483,54	484,58	481,61	480,58	486,69	486,32	487,79
	SD	36,92	34,983	31,588	32,895	30,009	31,259	40,431
	Median	480,5	477,5	486,0	481,0	489,0	488,0	487,0
	IQR	43,75	38	36,5	39,0	36,0	45,0	53,5
Non-Responder	Gültig	5	10	8	9	6	4	7
	Fehlend	1	2	3	2	2	3	4
	MW	472,2	466,6	480,0	466,78	448,5	450,0	481,71
	SD	20,216	29,262	33,398	29,239	28,055	29,462	44,899
	Median	474,0	474,0	476,5	471,0	442,0	461,0	471,0
	IQR	34,5	49,0	62,0	35,5	45,25	51,0	64,0
T-Test für unabhängige Stichproben		p=0,504		p=0,894	p=0,248	p=0,006 ²	p=0,039 ¹	p=0,758
Mann-Whitney-U-Test			p=0,293					

¹: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Die Daten der apikalen Hornhautdicke waren innerhalb der beiden Gruppen bis auf 1 Jahr nach der Behandlung über den gesamten postoperativen Verlauf normalverteilt. Daher werden im Folgenden Unterschiede bezüglich des Mittelwertes beurteilt. Betrachtet man in Tabelle 24 die mittlere apikale Hornhautdicke zum OP-Zeitpunkt, so fällt auf, dass diese in der Gruppe der Responder zu allen Zeitpunkten höher war als bei den Non-Respondern. Dies wird auch in Abb. 28 verdeutlicht. So war der präoperativ erhobene mittlere Ausgangswert ein halbes Jahr nach der Operation in der Gruppe der Non-Responder nicht signifikant rund 11 μm dünner. Nach 5 und 7 Jahren lag dieser teils signifikant mit mehr als 36 μm unter dem der Responder. Auch 10 Jahre postoperativ betrug der Unterschied nicht signifikant noch etwa 6 μm .

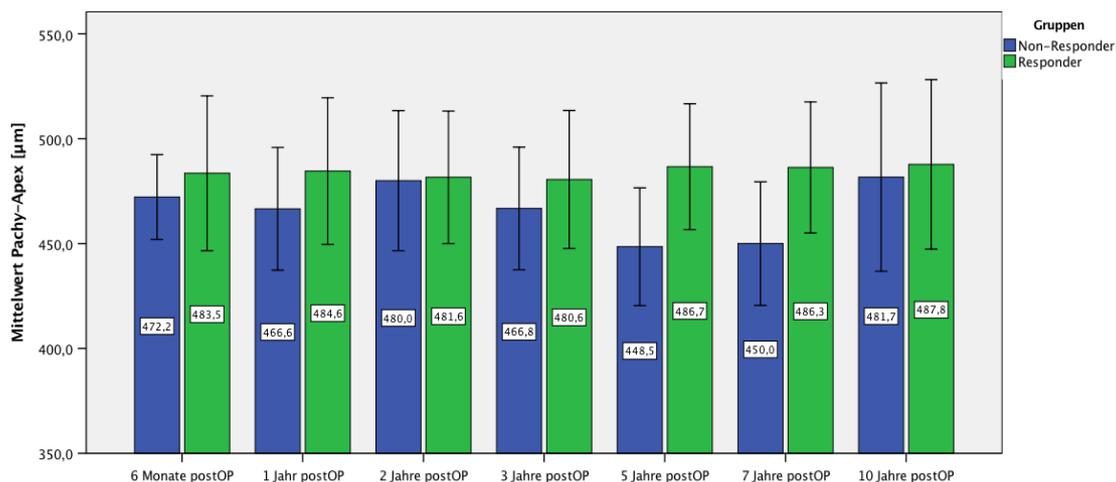


Abb. 28: Mittelwert der präoperativ gemessenen apikalen Hornhautdicke innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt (Fehlerbalken: +/- 1 SD). Dieser war innerhalb der Responder stets höher als bei den Non-Respondern. Außer nach 5 Jahren waren die Differenzen zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 24).

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich über die gesamte postoperative Entwicklung eine Odds Ratio größer als 1 (Tabelle 40). Somit stieg die relative Chance zur Gruppe der Responder zu gehören mit Zunahme der präoperativ erhobenen apikalen Hornhautdicke um 1 Einheit (10 µm) an. 3 Jahre postoperativ nahm sie um 15%, nach 5 Jahren signifikant um 57,3% und nach 7 Jahren um 53,3% zu. Auch 10 Jahre nach dem Eingriff ließ sich eine Zunahme von 3,9% beobachten. Somit hatten Patienten mit einem höheren Ausgangswert stets auch eine größere Chance für einen besseren Outcome.

3.3.7 Komorbiditäten

Tabelle 25 zeigt die Anzahl der von den jeweils erhobenen Komorbiditäten betroffenen Patienten innerhalb der beiden Gruppen. In Tabelle 26 werden zudem die Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gezeigt.

Tabelle 25: Auftreten von Komorbiditäten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder). Zu entnehmen ist die Verteilung der Patienten (Anzahl (N) und relative Häufigkeit) innerhalb der beiden Gruppen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs an einer atopischen Dermatitis, allergischen Rhinitis oder einer Hausstauballergie erkrankt waren.

Neurodermitis/Heuschnupfen/Hausstauballergie im postoperativen Verlauf			0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	N	Gesamt	55	81	59	44	41	30	22
		Fehlend	3	5	3	5	1	0	0
	atopische Dermatitis	positiv	7	9	3	2	1	3	1
		Häufigkeit %	87,5	90	75	66,7	100	75	50
	allergische Rhinitis	positiv	20	29	21	15	13	11	6
		Häufigkeit %	83,3	82,9	87,5	83,3	86,7	84,6	66,7
	Hausstauballergie	positiv	8	11	8	6	5	4	3
		Häufigkeit %	88,9	84,6	100	85,7	83,3	80	75
Non-Responder	N	Gesamt	6	12	10	11	8	7	10
		Fehlend	0	0	1	0	0	0	1
	atopische Dermatitis	positiv	1	1	1	1	0	1	1
		Häufigkeit %	12,5	10	25	33,3	0	25	50
	allergische Rhinitis	positiv	4	6	3	3	2	2	3
		Häufigkeit %	16,7	17,1	12,5	16,7	13,3	15,4	33,3
	Hausstauballergie	positiv	1	2	0	1	1	1	1
		Häufigkeit %	11,1	15,4	0	14,3	16,7	20	25

Tabelle 26: Chi²-Tests bezüglich des Auftretens von Komorbiditäten innerhalb der zwei Gruppen (Responder vs. Non-Responder) im postoperativen Verlauf

exakter Test nach Fisher im postoperativen Verlauf							
	0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
atopische Dermatitis	p=1,000	p=1,000	p=0,474	p=0,495	p=1,000	p=1,000	p=0,534
allergische Rhinitis	p=0,200	p=0,357	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000
Hausstauballergie	p=1,000	p=0,673	p=0,592	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000

In Bezug auf das Vorliegen von Neurodermitis, Heuschnupfen und eine Hausstauballergie konnten im gesamten postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden. Wie aus Tabelle 25 zu entnehmen ist, war der Anteil der betroffenen Patienten in der Gruppe der Non-Responder zu keinem postoperativen Zeitpunkt höher als innerhalb der Responder. Allerdings stieg dieser bei allen drei Erkrankungen im postoperativen Verlauf an. So waren 1 Jahr nach dem Eingriff insgesamt 4 Patienten an einer atopischen Dermatitis erkrankt, von denen einer zur Gruppe der

Non-Responder zählte. 10 Jahre postoperativ zeigte von insgesamt 2 Betroffenen einer eine K_{max} -Verschlechterung von über 2 dpt. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zeigten 6 Monate, 2, 3, 7 und 10 Jahre nach dem Eingriff für Patienten, die nicht an einer atopischen Dermatitis erkrankt waren, eine erhöhte Chance, der Gruppe der Responder anzugehören (Tabelle 41). Es fand sich also meist eine Assoziation zwischen dem Nichtbestehen einer atopischen Dermatitis und einem besseren Outcome. Bei Patienten, die an einer allergischen Rhinitis erkrankt waren, stieg der Anteil in der Gruppe der Non-Responder von 16,7% nach 1 Jahr auf ein Maximum von 33,3% nach 10 Jahren an. Auch bei Patienten mit einer Hausstauballergie lag der Anteil aller Betroffenen innerhalb der Non-Responder nach 1 Jahr bei 15,4% und nach 10 Jahren bei 25%. In Bezug auf das Vorliegen einer allergischen Rhinitis sowie einer Hausstauballergie zeigte die Odds Ratio jedoch keine klare Tendenz (Tabelle 42 und Tabelle 43). Es ergab sich keine eindeutige Assoziation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und einem negativen Befund für eine der beiden Erkrankungen.

3.3.8 Rauchverhalten

Tabelle 27 zeigt das Rauchverhalten der Patienten innerhalb der beiden Gruppen.

Tabelle 27: Rauchverhalten der Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) und Ergebnisse des Signifikanztests.

Rauchverhalten der Patienten im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Raucher	6	9	8	5	4	3	3
	Nichtraucher	39	56	40	32	29	23	17
Non-Responder	Raucher	0	0	0	1	0	0	0
	Nichtraucher	5	8	6	8	5	4	8
Anzahl (N)	Gesamt	50	73	54	46	38	30	28
exakter Test nach Fisher		p=1,000	p=0,584	p=0,575	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=0,536

Es fiel auf, dass sich, außer 3 Jahre nach dem Eingriff, alle Patienten, die angaben zu rauchen, in der Gruppe der Responder befanden. 3 Jahre postoperativ galt nur einer der insgesamt 6 Raucher als Non-Responder. Diese Unterschiede waren allerdings zu keinem Nachbeobachtungzeitpunkt signifikant. Die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse waren bis auf 3 Jahre postoperativ aufgrund einer Quasi-Separation (0 in der Kreuztabelle) nicht verwertbar (Tabelle 44). 3 Jahre nach dem Eingriff nahm jedoch für

Patienten, die nicht rauchten, die relative Chance der Gruppe der Responder anzugehören, ab.

3.3.9 Augenreiben

Abschließend wurde eine mögliche Assoziation von Augenreiben bezüglich postoperativer K_{max} -Veränderungen untersucht. Hierbei lagen zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten nur wenige Patientenangaben vor. Tabelle 28 zeigt die Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Patienten mit vermehrtem Augenreiben.

Tabelle 28: Vorkommen von vermehrtem Augenreiben innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) und Ergebnisse des Signifikanztests.

Augenreiben im postoperativen Verlauf								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
Responder	Gesamt	10	13	10	8	8	7	9
	Fehlend	48	73	52	41	34	23	13
	vermehrt	5	5	3	4	5	5	4
	Häufigkeit %	71,4	83,3	60,0	80,0	100,0	83,3	66,7
Non-Responder	Gesamt	2	2	3	2	1	1	5
	Fehlend	4	10	8	9	7	6	8
	vermehrt	2	1	2	1	0	1	2
	Häufigkeit %	28,6	16,7	40,0	20,0	0,0	16,7	33,3
exakter Test nach Fisher		p=0,470	p=1,000	p=0,510	p=1,000	p=0,444	p=1,000	p=1,000

Es zeigte sich dabei zu keinem Nachbeobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Anteil der betroffenen Patienten war innerhalb der Responder stets höher als in der Gruppe der Non-Responder. Allerdings gaben unter den zum Augenreiben befragten Non-Respondern, außer 5 und 10 Jahre nach dem Eingriff, mindestens 50% an darunter zu leiden. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse konnten aufgrund der geringen Fallzahl ein halbes Jahr sowie 5 und 7 Jahre nach dem Eingriff nicht verwertet werden (Quasi-Separation) (Tabelle 45). 3 Jahre postoperativ konnte bei Patienten mit vermehrtem Augenreiben, keine Veränderung der relativen Chance, zur Gruppe der Responder zu gehören, gefunden werden. Nach 10 Jahren nahm die Chance ab und zu den restlichen postoperativen Zeitpunkten zu. Somit ließ sich zwischen dem Auftreten von Augenreiben und dem postoperativen Ergebnis kein klarer assoziativer Zusammenhang finden.

3.4 Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse der nicht operierten Partneraugen

Abschließend sollten die Parameterveränderungen der nicht operierten Partneraugen im Nachbeobachtungszeitraums erhoben werden. Es wurden ebenfalls nur die Patientendaten einbezogen, die sowohl vor dem Eingriff als auch zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt paarig vorlagen. Im Folgenden werden die für K_2 , K_{max} , die Pachymetrie sowie den BCVA erhobenen Ergebnisse für Mittelwert, Median, Standardabweichung, Interquartilsabstand, sowie des Signifikanztests der jeweiligen Datenpaare gezeigt.

3.4.1 Verlauf der Krümmungsradien K_2 und K_{max}

Tabelle 29: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) jeweils berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_2 . Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre. (K_2 : Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

K_2 [dpt] der Datenpaare im Nachbeobachtungszeitraum								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	50	71	46	32	25	20	27
	Fehlend	81	60	85	99	106	111	104
Prä-OP	MW	45,71	46,62	46,09	47,11	46,68	46,43	46,47
	SD	3,129	5,353	3,369	4,898	3,589	3,247	3,369
	Median	44,95	45,50	45,10	45,80	45,50	45,65	45,60
	IQR	4,35	4,80	4,50	5,75	4,00	5,00	4,00
Post-OP	MW	45,91	46,93	46,64	47,66	47,42	48,00	47,43
	SD	3,261	5,579	3,889	5,048	4,272	4,971	5,013
	Median	45,25	45,40	45,50	46,05	45,70	46,10	46,10
	IQR	4,50	5,00	4,60	5,90	4,80	4,70	4,90
Differenz (postOP- präOP)	MW	0,2	0,31	0,55	0,55	0,74	1,57	0,96
	Median	0,3	-0,1	0,4	0,25	0,2	0,45	0,5
Wilcoxon-Test		p=0,107	p=0,035 ¹	p=0,014 ²	p=0,043 ¹	p=0,001 ²	p=0,003 ²	p=0,039 ¹

¹: Nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg nicht signifikant

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Da die untersuchten Daten von K_2 zu keinem Zeitpunkt normalverteilt waren, wurde im Folgenden der Median näher betrachtet. Wie aus Tabelle 29 und Abb. 29 zu entnehmen ist, war dieser außer 1 Jahr nach dem Eingriff stets höher als präoperativ gemessen. Der

Unterschied innerhalb der Datenpaare war hierbei nach 2, 5 und 7 Jahren nach dem Eingriff signifikant. Nach einem halben Jahr Beobachtung lag der Median von K_2 um 0,3 dpt über dem Ausgangswert. Nach 1 Jahr sank er um 0,1 dpt unter den präoperativ gemessenen Wert. Nach 2 Jahren war eine Zunahme um 0,4 dpt und nach 3 Jahren um 0,25 dpt zu beobachten. Im weiteren Nachbeobachtungsverlauf nahm der Median von K_2 weiter zu und lag nach 10 Jahren nicht signifikant um 0,5 dpt über dem präoperativ gemessenen Wert.

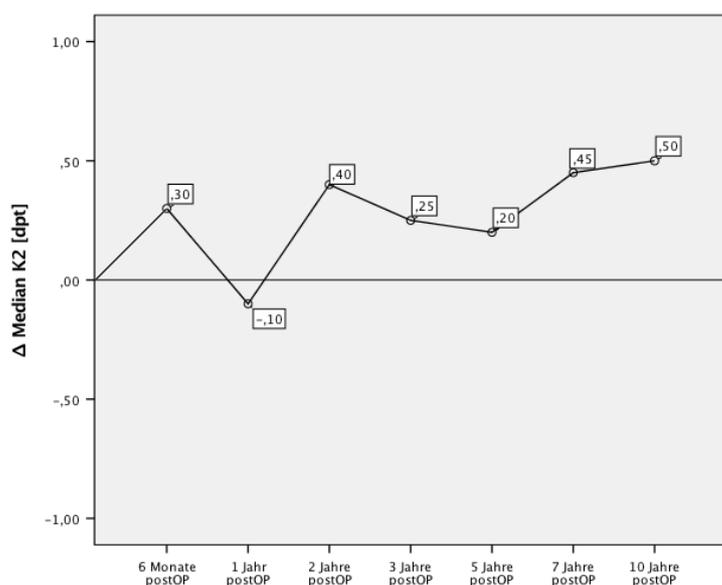


Abb. 29: Entwicklung des K_2 Medians im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen). Im Verlauf zeigte sich hierbei eine teils signifikante Tendenz zur Zunahme der Krümmung (siehe Tabelle 29), passend zu einem Fortschreiten der Krankheitsprogression. Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich.

(K_2 : Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone)

In Tabelle 30 sind die für K_{max} erhobenen Ergebnisse dargestellt. Die untersuchten Differenzen waren nur zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt normalverteilt, daher wurde im Folgenden ebenfalls der Median näher betrachtet. Die Unterschiede zwischen den Erhebungszeitpunkten waren, außer 7 Jahre nach dem Eingriff, stets signifikant.

Tabelle 30: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_{\max} sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) jeweils berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) von K_{\max} . Der Nachbeobachtungszeitpunkt betrug bis zu 10 Jahre. (K_{\max} : maximaler Hornhautkrümmungsradius)

K_{\max} [dpt] der Datenpaare im Nachbeobachtungszeitraum								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	47	68	44	28	24	18	21
	Fehlend	84	63	87	103	107	113	110
Prä-OP	MW	49,34	50,68	49,58	51,58	49,55	49,38	50,20
	SD	5,004	8,943	5,980	9,571	5,533	5,119	6,295
	Median	48,00	47,95	47,80	48,20	47,85	47,90	47,90
	IQR	6,5	6,7	6,5	11,9	9,4	6,8	11,6
Post-OP	MW	49,71	51,11	50,44	53,63	51,52	50,76	51,26
	SD	4,710	8,492	5,5322	10,279	7,913	6,246	7,116
	Median	48,30	48,25	48,50	49,80	48,25	48,25	47,70
	IQR	6,6	6,8	6,7	9,9	11,2	6,8	9,5
Differenz (postOP-präOP)	MW	0,37	0,43	0,86	2,05	1,7	1,38	1,06
	Median	0,3	0,3	0,7	1,6	0,4	0,35	-0,2
Wilcoxon-Test		p=0,002 ²	p=0,001 ²	p=0,001 ²	p<0,001 ²	p=0,001 ²	p=0,125	p=0,042 ²

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Der mittlere K_{\max} -Wert der nicht behandelten Partneraugen war, wie aus Abb. 30 und Tabelle 30 ersichtlich, über 7 Jahre Nachbeobachtung stets höher als der jeweils erhobene Ausgangswert. Nach 3 Jahren war der Median in der untersuchten Gruppe um 1,6 dpt angestiegen. Nach 5 und 7 Jahren lag er noch rund 0,4 dpt über dem Ausgangswert. 10 Jahre postoperativ hatte der Median der nicht operierten Augen im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert allerdings um 0,2 dpt abgenommen.

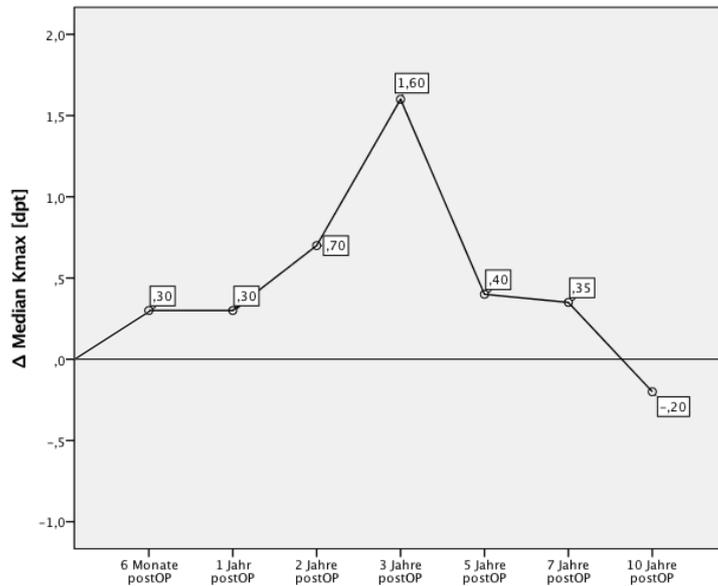


Abb. 30: Entwicklung des K_{\max} Medians im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen). K_{\max} zeigte bis 3 Jahre postOP eine jeweils signifikante Zunahme. Im weiteren Verlauf nahm diese allerdings ab und nach 10 Jahren lag K_{\max} signifikant um 0,2dpt unter dem Ausgangswert (siehe Tabelle 30). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich.

(K_{\max} : maximaler Hornhautkrümmungsradius)

3.4.2 Verlauf der apikalen Hornhautdicke

Die Ergebnisse bezüglich Veränderungen der apikalen Hornhautdicke sind in Tabelle 31 dargestellt. Da die Daten nur zu wenigen Zeitpunkten normalverteilt waren, wurde auch hier der Median näher beurteilt. Betrachtet man den Verlauf der apikalen Hornhautdicke, so waren starke Schwankungen zwischen den erhobenen Datenpaaren zu beobachten. Die Differenz zum Ausgangswert war dabei lediglich 2 und 3 Jahre postoperativ signifikant. Außer nach 3 und 10 Jahren war die Pachymetrie am Apex stets niedriger als der initiale Ausgangswert.

Tabelle 31: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare der Hornhautdicke am Apex sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) jeweils berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) der apikalen Hornhautdicke. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre.

Pachy-Apex [dpt] der Datenpaare im Nachbeobachtungszeitraum								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	39	61	38	25	18	14	15
	Fehlend	92	70	93	106	113	117	116
Prä-OP	MW	513,85	504,72	500,58	493,92	503,83	505,93	512,47
	SD	35,039	40,687	33,778	37,740	34,434	35,363	36,688
	Median	517,00	502,00	496,50	494,00	504,50	500,00	514,00
	IQR	47,00	53,50	42,50	52,50	44,25	47,50	62,00
Post-OP	MW	511,85	499,20	492,53	488,68	503,17	500,07	513,60
	SD	35,278	42,203	40,065	38,685	32,609	33,806	39,504
	Median	510,00	500,00	495,00	495,00	501,00	492,00	521,00
	IQR	45,00	60,00	50,00	57,00	57,00	44,00	44,00
Differenz (postOP-präOP)	MW	-2	-5,52	-8,05	-5,24	-0,66	-5,86	1,13
	Median	-7	-2	-1,5	1	-3,5	-8	7
Wilcoxon-Test		p=0,124	p=0,011 ²	p=0,004 ²	p=0,221	p=0,709	p=0,432	p=0,498

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

In Abb. 31 wird die Entwicklung der apikalen Hornhautdicke veranschaulicht. Ein halbes Jahr nach dem Eingriff war die Hornhaut bei den untersuchten Patienten um 7 µm dünner geworden. Diese Differenz verringerte sich im weiteren Verlauf. Nach 3 Jahren zeigte sich sogar eine geringe Zunahme der Hornhautdicke um 1 µm. Bis nach 7 Jahren war dann innerhalb der untersuchten Datenpaare erneut jeweils eine Abnahme der Pachymetrie von bis zu 8 µm nach 7 Jahren erkennbar. Dieser Trend setzte sich allerdings nicht fort, denn 10 Jahre nach der Behandlung war die Hornhaut innerhalb der untersuchten Partneraugen um 7 µm dicker als initial gemessen.

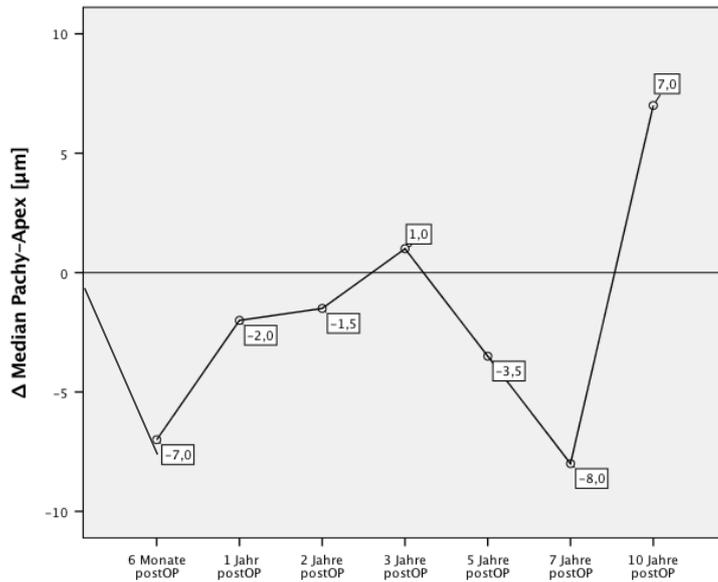


Abb. 31: Entwicklung des Medians der apikalen Hornhautdicke im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen). Es zeigten sich im Verlauf Schwankungen ohne eine weitere Verdünnungstendenz (Signifikanz siehe Tabelle 31). Da hier die Differenzen der Mediane im jeweils paarweisen Vergleich (postOP-präOP) dargestellt sind, ist eine Darstellung für die Maßzahlen der Streuung (Standardabweichung) nicht möglich.

3.4.3 Verlauf des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA)

Abschließend wurde auch die Entwicklung des BCVA der nicht operierten Partneraugen untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 32 veranschaulicht. Die erhobenen Differenzen waren hierbei außer nach 0,5, 1 und 5 Jahren normalverteilt. Daher wurden im Folgenden die Veränderungen des Mittelwerts von BCVA über den Nachbeobachtungszeitraum näher betrachtet. Die Differenzen der jeweils erhobenen Datenpaare waren dabei lediglich nach 3 Jahren statistisch signifikant.

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test bzw. T-Test) der nicht operierten Partneraugen. Dargestellt sind der aus der Datenpaar-Anzahl (N) jeweils berechnete Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie der Median und Interquartilsabstand (IQR) des BCVA. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 10 Jahre.

BCVA [logMAR] der Datenpaare im Nachbeobachtungszeitraum								
		0,5 a	1 a	2 a	3 a	5 a	7 a	10 a
N	Gültig	37	52	36	27	21	18	20
	Fehlend	94	79	95	104	110	113	111
Prä-OP	MW	0,082	0,108	0,105	0,187	0,121	0,042	0,153
	SD	0,178	0,193	0,154	0,253	0,207	0,137	0,170
	Median	0,046	0,046	0,046	0,097	0,097	0	0,097
	IQR	0,10	0,15	0,15	0,30	0,13	0,10	0,30
Post-OP	MW	0,072	0,096	0,063	0,118	0,093	0,152	0,094
	SD	0,147	0,280	0,161	0,309	0,231	0,291	0,146
	Median	0	0,046	0,023	0	0	0,071	0,071
	IQR	0,10	0,10	0,24	0,25	0,1	0,25	0,19
Differenz (postOP-präOP)	MW	-0,01	-0,012	-0,042	-0,069	-0,028	0,11	-0,059
	Median	-0,046	0	-0,023	-0,097	-0,097	0,071	-0,026
T-Test für verbundene Stichproben				p=0,058	p=0,005 ²		p=0,190	p=0,147
Wilcoxon Test		p=0,979	p=0,568			p=0,586		

²: Auch nach Anpassen für multiples Testen nach Benjamini-Hochberg signifikant

Wie auch aus Abb. 32 zu entnehmen, zeigte sich, außer 7 Jahre nach dem Eingriff, stets eine geringe Visusverbesserung im Vergleich zum jeweils initial erhobenen Ausgangswert. Nach einem 0,5 sowie 1 Jahr war der Mittelwert um rund 0,01 logMAR-Stufen geringer und damit kaum verändert. 3 Jahre nach dem Eingriff war der bestkorrigierte Visus signifikant um rund 0,07 logMAR-Stufen besser, als der initial erhobene Wert. Auch nach 10 Jahren zeigte sich bei den nicht operierten Augen eine Visusverbesserung von etwa 0,06 logMAR. Lediglich nach 7 Jahren konnte innerhalb der zu diesem Zeitpunkt paarig vorliegenden Patientendaten eine Verschlechterung des BCVA um rund 0,11 logMAR beobachtet werden.

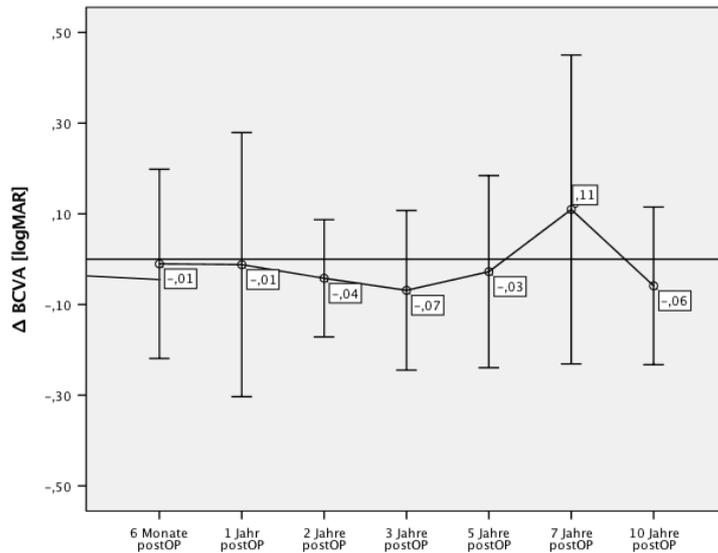


Abb. 32: Entwicklung des Mittelwerts des bestkorrigierten Visus (BCVA) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums (Partneraugen). Außer nach 7 Jahren war stets eine geringe und außer nach 5 Jahren nicht signifikante Visusverbesserung im Vergleich zum jeweils initial erhobenen Ausgangswert zu beobachten (siehe Tabelle 32).

Zur Erhöhung der Sensitivität wurden die Parameter erneut erhoben und auf die Patienten beschränkt, die sowohl unmittelbar vor dem Eingriff als auch 2, 5 und 10 Jahren nach der Behandlung Messungen des nicht operierten Auges aufwiesen. Die graphischen Darstellungen sind dem Anhang 7 zu entnehmen (Abb. 39, Abb. 40, Abb. 41 und Abb. 42). Hierbei reduzierte sich die Probandenzahl drastisch. Für K_{\max} und BCVA konnten insgesamt 7 Patienten, für K_2 8 und für die Pachymetrie lediglich 4 Patienten ausgewertet werden. In Bezug auf den mittleren K_{\max} -Wert zeigte sich hierbei in der Gruppe der nicht operierten Partneraugen eine kontinuierliche Zunahme des Medians um etwa 4 dpt innerhalb von 10 Jahren. Auch der Median von K_2 nahm über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu. So lag dieser präoperativ bei 47 dpt (IQR=6,2), nach 2 Jahren hatte er auf 47,55 dpt (IQR=8,4) zugenommen. Nach 5 und 10 Jahren war ein weiterer Anstieg auf 48,74 dpt (IQR=7,0) beziehungsweise 48,8 dpt (IQR=9,9) zu beobachten. Der Median der apikalen Hornhautdicke zeigte hingegen Schwankungen. So hatte dieser bis 2 Jahre nach dem Eingriff mit rund 11 μm deutlich abgenommen. Danach stieg sie jedoch wieder an und lag nach 10 Jahren mit 0,5 μm sogar knapp über dem initialen Ausgangswert. Der bestkorrigierte Visus hatte sich nach 2 und 5 Jahren um rund 0,2 logMAR-Stufen verbessert. Auch nach 10 Jahren konnte eine Visusverbesserung von rund 0,15 logMAR-Stufen beobachtet werden.

3.5 Komplikationen

Insgesamt zeigten sich bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten keine schweren Komplikationen. Ausschließlich bei Patienten die nicht in die Studie eingeschlossen wurden, kam es zu schweren postoperativen Komplikationen. So kam es bei einem Patienten nach der CXL-Behandlung zu einer Hornhautperforation, die eine Keratoplastik notwendig machte. Bei diesem Patienten lag die präoperativ gemessene Hornhautdicke am Apex mit 371 μm deutlich unter dem für diese Studie deklarierten Mindestwert von 400 μm . Bei zwei weiteren Patienten waren postoperativ zentrale Narben zu beobachten, die zu einer deutlichen und anhaltenden Visusminderung führten. Bei einem der beiden Patienten erfolgte deswegen 9 Monate nach der Behandlung eine Keratoplastik. Dieser Patient wurde nicht in die Studie eingeschlossen, da der präoperativ erhobene K_{max} -Wert über 70 dpt lag. Der andere Patient konnte nicht eingeschlossen werden, da er mit der Auswertung seiner Daten in dieser Studie nicht einverstanden war.

Bei einem die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten kam es nach der CXL-Behandlung des Partnerauges am vierten postoperativen Tag zu oberflächlichen Trübungen und Infiltraten. Da es sich hierbei um das zeitlich später behandelte Auge handelte, wurde auch dieses nicht in die Studie eingeschlossen. Verursachend war hierbei eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis*. Nach einer stationären Behandlung mit Vigamox®, Dexa-sine®- und Voltaren ophta®-Augentropfen kam es zu einem Infiltratrückgang unter Bildung von zwei peripheren, nicht visuslimitierenden Narben.

4 Diskussion

Wie bereits beschrieben handelt es sich beim Keratokonus um eine Erkrankung, die mit einer schubweise progredienten Verdünnung und kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut einhergeht. Hierdurch kommt es zu einem progredienten Astigmatismus sowie einer Myopisierung, woraus eine zunehmende Visusverschlechterung resultiert. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend bei jungen Menschen und damit meist im erwerbsfähigen Alter. Lange Zeit gab es keine Möglichkeit, die Progression des Keratokonus zu verlangsamen oder gar aufzuhalten, sodass letztlich die einzige effektive Therapiemöglichkeit eine Hornhauttransplantation darstellte. Therapieverfahren, wie eine Brillenanpassung oder Kontaktlinsenversorgung führen ebenso wie die Implantation intrakornealer Ringsegmente lediglich zu einer vorübergehenden Symptomlinderung im Sinne einer Visusverbesserung. Seit einigen Jahren wird jedoch ein minimalinvasiver und vielversprechender Therapieansatz verfolgt. Die CXL-Therapie, inzwischen als Routineverfahren eingesetzt, bei der mit Hilfe von UVA-Strahlung in Kombination mit Riboflavin eine mechanische Stabilisierung der Cornea induziert wird. Viele bereits publizierte Arbeiten zeigen die Wirksamkeit des Eingriffs im Sinne einer Stabilisierung von K_{\max} , K_2 sowie des BCVA. Bislang gibt es aber nur wenige Studien, die einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren untersuchen [57, 155, 170]. Diese Arbeit soll nun weitere Langzeitergebnisse hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit des Eingriffs liefern. Zudem werden mögliche Risikofaktoren für ein Therapieversagen detektiert.

4.1 Verlauf der behandelten Augen

4.1.1 Präoperativer Verlauf

Betrachtet man die präoperative Entwicklung der untersuchten Parameter K_2 , K_{\max} , sowie der Pachymetrie am Apex, zeigt sich im Mittel eine deutliche Tendenz zur Verschlechterung und damit Progression des Keratokonus bis zum Eingriff. Sowohl K_2 als auch K_{\max} nahmen im präoperativen Beobachtungszeitraum im Mittel signifikant um über 1 dpt zu, während die Hornhautdicke bis zur Operation ebenfalls deutlich um bis zu $12\mu\text{m}$ abnahm. Somit war bei den untersuchten Patienten ein Voranschreiten der Erkrankung zu beobachten und damit die Notwendigkeit der CXL-Behandlung gegeben.

4.1.2 Postoperativer Verlauf

In Bezug auf die Keratometriewerte soll im postoperativen Verlauf besonders die K_2 -Entwicklung näher betrachtet werden, da K_{\max} alle Extremwerte und somit auch mögliche Ausreißer enthält. Hierbei zeigte sich im ersten Jahr nach der Behandlung in keiner der untersuchten Patientengruppen eine Verbesserung. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum konnte dann aber, bei jeder der jeweils untersuchten Gruppen, eine Abnahme des mittleren K_2 -Wertes von bis zu 0,85 dpt nach 10 Jahren beobachtet werden. Es kam also zu einer Stabilisierung der Erkrankung auch im Langzeitverlauf. Hoyer et al. untersuchten in einer unkontrollierten, retrospektiven Studie eine Fallserie aus 153 Augen von 111 Patienten mit einem maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 7,5 Jahren. Auch hier konnte über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine statistisch signifikante Abnahme von K_2 , nach 6 Jahren um 2,93 dpt, gezeigt werden [59]. 2015 veröffentlichten die Dresdener Arbeitsgruppen (Theuring et al. [57] und Raiskup et al. [155]) 10 Jahresergebnisse an je einer kleinen Fallserie aus 30 Augen von 20 Patienten bzw. 34 Augen von 24 Patienten. Verglichen mit unseren Ergebnissen war hier eine signifikante, deutlich höhere Abnahme von K_2 um 4 dpt bzw. 3,6 dpt zu beobachten. Außerdem kam es zu einer signifikanten Abnahme von K_{\max} um 7 dpt bzw. 6,2 dpt. Auch Nicula et al. berichteten in ihren 10 Jahres Ergebnissen von einer signifikanten Abnahme des mittleren K_2 -Wertes um 2,4 dpt bei 113 untersuchten Augen von 90 Patienten [170]. Zahlreiche weitere Studien berichten ebenfalls von einer postoperativen Abnahme des K_{\max} -Wertes nach CXL-Behandlung. So sank dieser in einer prospektiven, randomisierten Studie von O’Brart et al. mit 36 Augen von 36 Patienten nach 1, 5 und 7 Jahren um 0,4 dpt, 0,9 dpt und 0,9 dpt [171]. Lang et al. berichteten 2015 in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie von insgesamt 29 Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus, von denen 15 Patienten in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Bei diesen zeigte sich nach 3 Jahren, ähnlich wie bei unseren Ergebnissen, eine Verminderung von K_{\max} um 0,35 dpt (bei uns 0,4 dpt). Bei 4 Patienten nahm K_{\max} zu, wobei ein Patient die Kriterien einer Progression erfüllte [172]. Wittig-Silva et al. publizierten 2014 abschließende Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie. Hierbei wurden insgesamt 100 Augen mit progredientem Keratokonus in je eine Behandlungs- und Kontrollgruppe randomisiert und über 3 Jahre nachbeobachtet. Innerhalb der Behandlungsgruppe nahm K_{\max} hierbei um rund 1 dpt ab. Bei einem der behandelten Augen kam es zu einer weiteren

Progression im Sinne eines K_{\max} -Anstiegs von über 2 dpt [173]. Caporossi et al. beobachteten in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie 44 Augen von 44 Patienten mit progredientem Keratokonus über einen Zeitraum von mindestens 48 Monaten. Nach 4 Jahren hatte die mittlere Hornhautbrechkraft (K-Wert) hierbei um rund 2,3 dpt abgenommen [174]. Unsere Ergebnisse zeigten nach 3 und 5 Jahren ebenfalls eine nicht signifikante Abnahme des K_{\max} -Medians um rund 0,4 bzw. 0,3 dpt. Allerdings war nach 7 und 10 Jahren eine nicht signifikante Zunahme um 0,1 dpt zu beobachten. Das kann zum einen auf ein erhöhtes Risiko zur erneuten Progression ab 5 Jahren nach dem Eingriff hindeuten. Zum anderen nahm in unserer Arbeit aber auch die Wahrscheinlichkeit für ein Bias durch Extremwerte besonders zu späteren Beobachtungszeitpunkten zu, da sich die Patientenzahl im Verlauf deutlich verringerte.

Die apikale Hornhautdicke war aufgrund der Epithelentfernung nach dem Eingriff zunächst deutlich dünner als präoperativ gemessen. Allerdings verringerte sich im weiteren Verlauf die Differenz zum präoperativen Ausgangswert in den jeweils untersuchten Gruppen kontinuierlich. So lag die apikale Pachymetrie kurz nach dem Eingriff im Mittel noch 16 μm unter dem präoperativ erhobenen Wert. Nach 7 Jahren lag sie 11 μm und nach 10 Jahren nur noch 3 μm unter dem initialen Ausgangswert. Es ergab sich über die gesamte Nachbeobachtungszeit in keiner der untersuchten Patientengruppen eine Tendenz zur weiteren Verdünnung und damit kein Hinweis für ein erneutes Voranschreiten der Erkrankung. Caporossi et al. berichteten ebenfalls von einer Zunahme der Hornhautdicke nach Epithelabrasio. Nach 48 Monaten lag diese sogar knapp über dem präoperativ gemessenen Wert [174]. Bei O’Brart et al. zeigte die mittlere apikale Hornhautdicke hingegen keine signifikanten postoperativen Veränderungen [171]. Lediglich Theuring et al. berichteten von einer postoperativen signifikanten Abnahme der Hornhautdicke im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Diese hatte nach 10 Jahren um rund 46 μm abgenommen. Allerdings berichten die Autoren von einem Wechsel des Messverfahrens und einer hieraus resultierenden möglichen Verzerrung des Ergebnisses [57].

Der Median des bestkorrigierten Visus lag in unserer Arbeit meist signifikant, nach 10 Jahren rund 0,08 logMAR-Stufen, unter dem präoperativ erhobenen Ausgangswert. Nach 1, 2 und 3 Jahren zeigte sich bei 42,1%, 53,3% und 48,1% der Patienten eine Visusver-

besserung um mindestens eine Zeile, bei 43,4%, 33,3% und 36,5% zeigte sich eine Stabilisierung. Hoyer et al. berichteten in ihren Ergebnissen nach 1, 2 und 3 Jahren von einer Visusverbesserung oder Stabilisierung bei 72,7%, 79,6% und 97% der Patienten [59]. Bei Wittig-Silva et al. zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung des BCVA nach 1, 2 und 3 Jahren um jeweils 0,09 logMAR [173]. Auch O'Brart et al. [171] und Caporossi et al. [174] konnten nach 1, 5 und 7 Jahren bzw. nach 4 Jahren eine signifikante Verbesserung des BCVA im Vergleich zum präoperativ erhobenen Ausgangswertes zeigen. 10 Jahre nach dem Eingriff zeigte sich bei 48,1% der von uns untersuchten Patienten eine Visusverbesserung. Bei insgesamt 36,8% war der Visus auch nach 10 Jahren stabil geblieben. Theuring et al beobachteten 10 Jahre nach dem Eingriff eine statistisch signifikante Abnahme des BCVA um 0,13 logMAR. Ähnlich wie bei unseren Ergebnissen zeigten 50% der Patienten eine Verbesserung und 37% eine Stabilisierung des BCVA [57]. Auch Raiskup et al. berichteten nach 10 Jahren von einer signifikanten Visusverbesserung um 0,14 logMAR-Stufen [155]. Eine postoperative Verbesserung des Visus kann durch die Abnahme der Hornhautkrümmung und damit verbundenen Abnahme des Astigmatismus nach dem Eingriff bedingt sein. Ab 5 Jahren nach dem Eingriff nahm in unserer Arbeit der Anteil der Patienten mit einer Visusverbesserung leicht ab. Der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Visusverschlechterung kam, stieg hingegen ab 2 Jahren postoperativ kontinuierlich von 13,3% auf 20% nach 7 Jahren an. Nach 10 Jahren lag dieser bei 15,8%. Eine Progression des Keratokonus geht häufig mit einer Visusverschlechterung einher. Wird dies beobachtet sollten zusätzliche Parameter wie K_2 , K_{max} sowie die Pachymetrie am Apex erhoben werden, um ein erneutes Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Vergleicht man die prä- und postoperative Parameterentwicklung, wird eine Stabilisierung der Erkrankung durch den Eingriff deutlich. So stiegen über 3 Jahre bis 1 Jahr präoperativ sowohl K_2 deutlich um 1,1 dpt als auch K_{max} um 1,6 dpt signifikant an, während 1 Jahr postoperativ K_2 nur um 0,1 dpt und K_{max} um 0,2 dpt anstiegen. 3 Jahre nach der Behandlung hatte K_2 in der untersuchten Gruppe dann sogar um 0,6 dpt, K_{max} um 0,4 dpt abgenommen. Auch nach 10 Jahren zeigte sich für K_2 eine Abnahme um 0,85 dpt. K_{max} hingegen hatte sich nach 7 und 10 Jahren um 0,1 dpt verschlechtert und lag damit geringfügig über dem präoperativ erhobenen Ausgangswert. Da dieser aber wie bereits beschrieben alle Extremwerte enthält, ist in Bezug auf postoperative Veränderungen der

Hornhautbrechkraft zu empfehlen, das Hauptaugenmerk auf die Entwicklung von K_2 zu legen. Auch die mittlere Hornhautdicke nahm bis zur Operation ab und zeigte nach Epithelabrasio keine weitere Verdünnungstendenz. So kann in Anbetracht der Abnahme von K_2 , einer Zunahme der Hornhautdicke nach Epithelabrasio sowie einer mehrheitlichen Visusverbesserung oder -stabilisierung über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum, von einer langfristigen Effektivität der Behandlung bei der Mehrheit der behandelten Patienten ausgegangen werden. Dennoch sollte auf regelmäßige Nachkontrollen besonders auch im Langzeitverlauf geachtet werden, um Patienten mit einer erneuten Krankheitsprogression so früh wie möglich zu detektieren.

4.2 Responder und Non-Responder

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden die zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum untersuchten Patienten bezüglich des Outcomes der CXL Behandlung genauer betrachtet. Hierzu erfolgte eine Unterteilung in Responder und Non-Responder. Es ist auffallend, dass ab einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren der Anteil der Responder von 84,0 % auf 66,7 % nach 10 Jahren deutlich sank. Dies kann darauf hinweisen, dass besonders im Langzeitverlauf eine erneute Progression der Erkrankung wieder wahrscheinlicher wird. Darüber hinaus ist aber auch eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse besonders im Langzeitverlauf zu berücksichtigen. Neben der abnehmenden Patientenzahl ist dabei auch eine ungewollte Patientenselektion zu bedenken. Es ist zu vermuten, dass vor allem Patienten mit weiterhin bestehenden Beschwerden die Untersuchungstermine auch längere Zeit nach dem Eingriff noch wahrnahmen. Anders könnte dies bei besonders zufriedenen Patienten sein, bei denen es zu einer Stabilisierung der Erkrankung kam. Es ist gut vorstellbar, dass diese Patienten vor allem mit zunehmendem Follow-up, etwa zur Vermeidung von Wartezeiten oder wegen eines längeren Anfahrtsweges, nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen.

Des Weiteren wurde auch der Einfluss bestimmter Faktoren auf den Therapieerfolg untersucht. Hierbei waren, bezogen auf das Patientenalter, die Patienten bis 3 Jahre nach dem Eingriff in der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt der Operation stets jünger als in der Gruppe der Non-Responder. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer prospektiven, nicht randomisierten Studie von Caporossi et al. an insgesamt 516 Augen von

413 Patienten. Über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren profitierten hierbei besonders junge Patienten (< 19 Jahren) von der Behandlung [175]. In unseren Ergebnissen kehrte sich dieses Verhältnisses ab 5 Jahren postoperativ um. Im verbleibenden Nachbeobachtungszeitraum waren nun die Non-Responder zum Zeitpunkt der Operation im Mittel jünger als die Responder. Dies kann durch eine Stabilisierung der Erkrankung mit zunehmendem Alter erklärt werden. Wie bereits beschrieben, manifestiert sich der Keratokonus im jungen Patientenalter, zeigt besonders im jungen Alter ein hohes Progressionsrisiko und sistiert typischerweise in der dritten bis vierten Lebensdekade [46]. Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter waren, hatten mit zunehmendem Alter und daher besonders im Langzeitverlauf nach 5 bis 10 Jahren unabhängig vom Eingriff eine höhere Chance auf eine langfristige Stabilisierung der Erkrankung. Dagegen scheinen jüngere Patienten zunächst besonders von der Therapie zu profitieren, weisen mit zunehmendem Follow-up aber ein erhöhtes Risiko für eine erneute Progression der Erkrankung auf.

Der mittlere präoperativ erhobene Astigmatismus lag in der Gruppe der Non-Responder meist über dem präoperativen Ausgangswert der Responder. In der binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, außer nach 7 Jahren, eine deutliche Assoziation zwischen einem präoperativ hohen Astigmatismus und einer erneuten Progression trotz CXL-Behandlung. Auch Tuft et al. berichteten, dass ein hoher Astigmatismus mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden ist [100].

Im Weiteren wurde die präoperativ erhobene Pachymetrie am Apex näher betrachtet. Diese war in der Gruppe der Responder zu allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten höher als in der Gruppe der Non-Responder. Die Annahme, dass eine höhere Ausgangsdicke der Hornhaut mit einem Gelingen der Therapie assoziiert ist, wird von den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse über den gesamten postoperativen Verlauf bestätigt. Die Einhaltung einer ausreichenden Hornhautdicke ist somit wichtige Voraussetzung für ein gutes Outcome der CXL-Behandlung. Theuring et al. berichteten in ihren Ergebnissen von zwei Patienten mit einer postoperativen fulminanten Progression, die eine erneute CXL-Behandlung notwendig machte. Bei beiden war zum Zeitpunkt des Eingriffs die zentrale Hornhautdicke mit $400 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$ sehr dünn gewesen [57]. Um

Komplikationen und toxische Endothelschäden zu verhindern, sollte, wie bereits beschrieben, die Hornhautdicke zum Zeitpunkt des Eingriffs nicht unter 400 μm liegen. In unserer Arbeit lag diese in der Gruppe der Responder im Mittel über 480 μm , in der Gruppe der Non-Responder im Mittel dagegen meist deutlich unter 480 μm . Bei Patienten mit einer dünnen Hornhaut ist die Indikation zur Operation streng zu stellen, da bei diesen das Risiko nicht von der Behandlung zu profitieren erhöht ist.

Auch der präoperativ erhobene Median des bestkorrigierten Visus lag außer nach einem halben und 2 Jahren in der Gruppe der Responder stets unter dem der Non-Responder. Es lässt sich also vermuten, dass Patienten mit einem besseren Ausgangsvisus eine höhere Chance auf einen Therapieerfolg aufweisen. Die logistische Regressionsanalyse konnte eine Assoziation zwischen einem besseren präoperativen BCVA und einer langfristigen Stabilisierung der Erkrankung nach 1, 3, 5 und 7 Jahren bestätigen. Koller et al. untersuchten in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie 117 Augen von 99 Patienten über einen postoperativen Zeitraum von einem Jahr. Bei 2,9% der Patienten kam es zu postoperativen Komplikationen. Ein präoperativer BCVA-Wert von über 20/25 Snellen-Linien galt dabei als signifikanter Risikofaktor [153]. In unserer Studie wiesen die Responder zwar meist einen besseren initialen Visus auf als die Non-Responder, dieser lag im Mittel aber stets unter diesem postulierten Risikowert.

Wir vermuteten, dass nicht nur ein hoher präoperativer Astigmatismus, eine geringe Hornhautdicke sowie schlechter Ausgangsvisus mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen einhergehen. Auch ein hoher K_{max} , im Sinne eines höheren Krankheitsstadiums nach Krumeich wurde im Zusammenhang mit einer verminderten Chance auf ein erfolgreiches Resultat diskutiert. Koller et al. berichteten bei 7,6 % der Patienten trotz Therapie von einer weiteren Progression der Erkrankung. Ein präoperativer K_{max} -Wert von über 58 dpt wurde hierbei als wesentlicher Risikofaktor für ein Therapieversagen gewertet [153]. Unsere Untersuchungen konnten dies allerdings nicht bestätigen. So war in der logistischen Regressionsanalyse, anders als erwartet, ein niedriges präoperatives Krankheitsstadium ($K_{\text{max}} \leq 53$ dpt) über den Großteil des postoperativen Verlaufs nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Stabilisierung der Erkrankung assoziiert.

Dagegen zeigte sich in unseren Ergebnissen, wie unter anderem auch von Spoerl et al. beschrieben [93], ein protektiver Effekt von Zigarettenkonsum auf ein erneutes Vorschreiten der Erkrankung nach der CXL-Behandlung. So waren unter allen Patienten, die Auskunft zum Rauchverhalten gaben, Raucher im gesamten postoperativen Verlauf größtenteils unter den Respondern zu finden. Durch den Konsum von Zigaretten kommt es, wie bereits beschrieben, zu einer mechanischen Erhöhung der Hornhautsteifigkeit. Durch diesen Effekt wird die durch den Eingriff induzierte mechanische Stabilisierung der Cornea zusätzlich unterstützt. Dies wird auch in den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse ersichtlich. Nichtraucher wiesen hierbei im Vergleich zu Rauchern über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine geringere Chance auf eine Stabilisierung der Erkrankung auf.

Auch die häufig in Zusammenhang mit dem Keratokonus diskutierte atopische Dermatitis, allergische Rhinitis und Hausstauballergie wurden in Bezug auf eine Assoziation zum Outcome näher betrachtet. Hierbei zeigte sich für Patienten mit einer atopischen Dermatitis, außer nach 1 und 5 Jahren, im postoperativen Verlauf eine Assoziation zwischen dem Vorliegen der Erkrankung und einer geringeren Chance auf einen Therapieerfolg. Raiskup et al. definieren in ihrer Studie das Vorliegen einer atopischen Erkrankung als Hochrisiko im Hinblick auf postoperative Komplikationen und empfehlen hierbei engmaschige Nachkontrollen [58]. Hoyer et al. berichteten von insgesamt 3 Patienten, bei denen es innerhalb des ersten postoperativen Jahres zu einer so massiven Progression der Erkrankung kam, dass eine Re-Vernetzung notwendig wurde. Alle 3 Patienten wiesen eine exazerbierte Neurodermitis auf [59]. Auch Wittig-Silva et al. berichteten von zwei Patienten mit postoperativen Komplikationen, von denen einer in der Vergangenheit atopische Erkrankungen aufwies [173]. Für das Vorliegen einer allergischen Rhinitis oder Hausstauballergie ergab sich in unserer Arbeit hingegen keine Assoziation zum Outcome der Therapie.

Gewichtiger Risikofaktor für eine Krankheitsprogression ist zudem Augenreiben [39]. In unserer Studie wurden nur wenige Patienten zum Bestehen von Augenreiben befragt. Allerdings war der Großteil der Probanden, die ein vermehrtes Augenreiben angaben, über den gesamten postoperativen Verlauf in der Gruppe der Responder zu finden. In der logistischen Regressionsanalyse fand sich ebenfalls kein Hinweis darauf, dass Patienten

ohne Augenreiben ein geringeres Risiko für ein Therapieversagen aufweisen. Eine abschließende Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Befragten in unserer Arbeit nicht zu treffen.

Bezüglich der Geschlechterzugehörigkeit konnten wir keinen Hinweis auf eine mögliche Assoziation zum Outcome der Therapie feststellen.

Zusammenfassend scheinen ein zum Zeitpunkt des Eingriffs hoher Astigmatismus, ein schlechter Ausgangsvisus, eine dünne Hornhaut, eine atopische Dermatitis sowie im Langzeitverlauf junges Patientenalter Risikofaktoren für ein Therapieversagen darzustellen. Bei Patienten, die diese Risikofaktoren aufweisen, sollte ein möglicher Nutzen der Therapie mit den bestehenden Operationsrisiken gut abgewogen werden. Die Indikationsstellung sollte streng erfolgen und es sollten zudem engmaschige Nachkontrollen auch im Langzeitverlauf durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie kam es bei insgesamt 4 Patienten zu einer postoperativen Progression der Erkrankung, die eine Re-Vernetzung nach 3 und jeweils 4 Jahren notwendig machte. Zwei der Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs unter 20 Jahren alt. Zusätzlich zeigte einer der beiden ebenso wie ein weiterer Patient einen präoperativ hohen Astigmatismus von über 5 dpt. Bei zwei der Patienten betrug der präoperativ erhobene K_{\max} -Wert zudem über 56 dpt. Damit lag dieser jedoch bei beiden jeweils unter dem von Koller et al. postulierten Risikowert von mindestens 58 dpt [153]. Die apikale Hornhautdicke war mit Werten zwischen 449 μm und 531 μm bei keinem der vier Patienten auffallend dünn. Die Re-Vernetzung gestaltete sich jeweils komplikationslos. Im weiteren Verlauf zeigte sich bei allen vier Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung.

4.3 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen treten selten auf. In der Literatur wird eine niedrige Komplikationsrate von im Mittel 3% angegeben [60] [153]. Bei uns zeigte keiner der eingeschlossenen Patienten schwerwiegende Komplikationen. Bei insgesamt 10,7% der Patienten traten kurz nach dem Eingriff subepitheliale Trübungen im Sinne von Haze auf. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Caparossi et al., hier lag der Anteil bei 9,8% [174]. 10 Jahre nach der Therapie konnten wir noch bei 9,1% der Patienten Haze beobachten. Auch Theuring et al. berichteten 10 Jahre nach dem Eingriff noch bei 33%

ihrer Probanden von persistierendem Haze im Sinne subepithelialer Trübungen [57]. Eine Prädisposition wird bei einer steilen Hornhautkrümmung sowie einer dünnen Hornhaut im Sinne eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums angenommen [176]. Darüber hinaus lagen 10 Jahre postoperativ bei 11,4% unserer Patienten Hornhautnarben vor. Der Visus wurde hierdurch aber nicht negativ beeinflusst. Theuring et al. berichteten bei einem der behandelten Patienten von einer visuslimitierenden Hornhautnarbe. Als prädisponierende Faktoren galten ein hoher apikaler Keratometriewert sowie eine dünne Hornhaut [57]. Koller et al. berichteten nach 1 Jahr bei 3 Patienten (2,9%) von zentralen Hornhautnarben, die den Visus aber ebenfalls nicht beeinflussten [153].

Schwere Komplikationen traten wie bereits beschrieben, ausschließlich bei Augen auf, die nicht in diese Studie eingeschlossen wurden. Hoyer et al. berichteten bei einem Patienten von einer postoperativen Keratitis, die unter medikamentöser Therapie komplikationslos ausheilte [59]. Bei Wittig-Silva et al. kam es bei zwei Patienten zu postoperativen Komplikationen. So trat zum einen ein mildes Hornhautödem mit parazentralen Infiltraten auf, das unter Narbenbildung ausheilte. Der Visus wurde hiervon nicht beeinträchtigt. Bei dem zweiten Patienten zeigte sich eine Entzündungsreaktion der Vorderkammer mit subepithelialen Infiltraten, die ebenfalls folgenlos ausheilte [173].

4.4 Verlauf der nicht operierten Partneraugen

Abschließend wurden in dieser Arbeit auch Parameterveränderungen der nicht operierten Partneraugen untersucht. Hierzu wurden 131 Augen eingeschlossen und über einen maximalen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. Kam es im Verlauf zu einer eindeutigen Progression des Keratokonus, erfolgte auch am Partnerauge eine CXL-Behandlung. Dies war bei insgesamt 37 Augen der Fall, sodass diese im fortgeschrittenen postoperativen Verlauf aus der Auswertung fielen. Betrachtet man die Entwicklung von K_2 , hatte dieser über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum jeweils zugenommen. So lag der Median nach 3 Jahren um 0,25 dpt, nach 7 Jahren um 0,45 dpt und nach 10 Jahren um 0,5 dpt über dem initial erhobenen Ausgangswert. Auch K_{\max} wies innerhalb der ersten 7 Jahre eine meist signifikante Verschlechterung innerhalb der untersuchten Gruppen auf. Nach 3 Jahren lag er mit 1,6 dpt signifikant über dem initialen Ausgangswert. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Wittig-Silva et al., bei denen die Kontrollgruppe nach 3 Jahren ebenfalls eine signifikante Zunahme von K_{\max} um 1,75 dpt zeigte [173]. Lang

et al. beobachteten innerhalb der Kontrollaugen ebenfalls eine Verschlechterung von K_{\max} um 0,3 dpt nach 3 Jahren [172]. O'Brart et al. berichteten in ihrer Studie ebenfalls von einer signifikanten Verschlechterung von K_{\max} um 0,85 dpt über einen Zeitraum zwischen 18 und 95 Monaten [171]. Nach 5 und 7 Jahren betrug die K_{\max} -Verschlechterung in unserer Arbeit rund 0,4 dpt, nach 10 Jahren zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung von K_{\max} um 0,2 dpt. Diese Entwicklung könnte durch abnehmende Patientenzahlen sowie den Wegfall hoher Einzelwerte erklärt werden, die besonders bei Augen mit einer fulminanten Progression zu erwarten sind. Da diese im Verlauf aber einer CXL-Behandlung unterzogen wurden, fielen insbesondere hohe Werte mit zunehmendem Zeitverlauf aus der statistischen Analyse heraus. Die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

In Bezug auf den BCVA zeigte sich in unserer Arbeit, außer nach 7 Jahren, eine von uns nicht erwartete sowie meist nicht signifikante Verbesserung des Visus. Nach 3 Jahren lag dieser im Mittel um 0,07 logMAR-Stufen unter dem initialen Ausgangswert. Nach 10 Jahren hatte er sich um 0,06 logMAR verbessert. Nur nach 7 Jahren zeigte sich eine Visusverschlechterung um 0,11 logMAR-Stufen. Lang et al. berichteten in ihren Ergebnissen ebenfalls von einer Verbesserung des BCVA um 0,16 logMAR-Stufen innerhalb der untersuchten Kontrollgruppe [172]. Auch bei Wittig-Silva et al. [173] zeigte sich in der Beobachtungsgruppe eine nicht signifikante Visusverbesserung. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist, wie auch von Wittig-Silva et al. diskutiert, ebenfalls an den Wegfall der Partneraugen mit einer fulminanten Progression zu denken. Diese geht meist mit einer Visusverschlechterung einher. Mit fortgeschrittenem Follow-up lagen folglich zunehmend stabile bzw. nicht progrediente Krankheitsstadien vor, bei denen eine Visusverschlechterung nicht zu erwarten ist.

Betrachtet man den Median der apikalen Hornhautdicke, zeigte dieser innerhalb der nicht operierten Augen starke Schwankungen. Außer nach 3 und 10 Jahren nahm er um bis zu 8 μm ab. Nach 10 Jahren kam es hingegen zu einer nicht signifikanten Zunahme um 7 μm . Nur Wittig Silva et al. konnten in ihrer Studie eine signifikante Veränderung der apikalen Hornhautdicke beobachten. Diese hatte nach 3 Jahren signifikant abgenommen [173].

Wie bereits dargelegt ist in Bezug auf den Parameterverlauf der Partneraugen wohl ein Bias unserer Ergebnisse durch den Wegfall progredienter Krankheitsverläufe zu vermuten. Hierdurch wird vor allem mit längerem Zeitabstand zur Operation eine eventuell deutlich stärkere Parameterverschlechterung maskiert. Des Weiteren ist durch die abnehmende Patientenzahl eine Verzerrung der Ergebnisse besonders mit zunehmender Beobachtungszeit wahrscheinlicher. Zur Beurteilung des Parameterverlaufs der nicht operierten Partneraugen im Sinne einer Kontrollgruppe sind daher prospektiv, randomisierte Studien mit lückenlosem Follow-up und ausbleibender CXL-Behandlung trotz Progression besser geeignet. Dies ist ethisch jedoch schwer zu rechtfertigen.

4.5 Herausforderungen der Arbeit

4.5.1 Statistische Herausforderungen der Arbeit

Um die behandelten Augen patientenspezifisch miteinander vergleichen zu können, wurde bei Patienten, die an beiden Augen eine CXL-Behandlung erhielten, jeweils nur das zuerst operierte Auge in die Auswertung eingeschlossen. Das Partnerauge, das im Verlauf eine CXL-Behandlung erhielt, wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da dessen Verlauf nicht als unabhängiges Ereignis gewertet werden darf. Nur so wurde eine statistische Verfälschung durch voneinander abhängigen Ergebnissen ausgeschlossen. Hierdurch kam es zu einer deutlichen Verminderung der Fallzahl, die erhobenen Ergebnisse sind dafür aber hoch valide. Viele der bisherigen Studien vergleichen alle operierten Augen unabhängig von der Patientenzugehörigkeit miteinander, wodurch patientenspezifische Effekte nicht korrekt abgebildet werden können [57, 59, 153-155, 170, 173]. Bei diesen Studien kommt es, besonders bei der Diskussion von Faktoren die das Outcome der Therapie beeinflussen, zu einer Verzerrung der Ergebnisse.

Der Verlauf der behandelten als auch der unbehandelten Augen wurde in dieser Arbeit meist anhand Veränderungen des Medians ermittelt. Eine Darstellung der Maßzahlen für die Streuung (Fehlerbalken) war daher meist nicht möglich. Ebenso konnte der postoperative Verlauf nicht anhand von Boxplots gezeigt werden, da die zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten vorliegenden Daten paarweise verglichen wurden. Somit ergab sich für jeden Nachbeobachtungszeitpunkt ein anderer mittlerer Ausgangswert.

4.5.2 Limitationen der Arbeit

Eine Limitation der Arbeit ergibt sich aus dem retrospektiven, nicht randomisierten Studiendesign und der abnehmenden Patientenzahl mit zunehmendem Nachbeobachtungszeitraum. Zudem war nicht jeder Patient zu jedem Nachuntersuchungstermin erschienen, sodass viele Patienten ein lückenhaftes Follow-up aufwiesen. Um einen direkten Vergleich unterschiedlicher Patientengruppen miteinander zu vermeiden, wurden daher jeweils nur die Patientendaten einbezogen, die präoperativ sowie zum jeweiligen postoperativen Zeitpunkt paarig vorlagen. Da sich das Patientenkollektiv zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten unterscheidet, wurde die Interpretation besonders des postoperativen Parameterverlaufs erschwert.

Wie bereits erwähnt ist auch von einem Wegfall besonders zufriedener oder womöglich auch unzufriedener Patienten auszugehen. Zudem bevorzugten einige Patienten eine regelmäßige ambulante Betreuung durch den niedergelassenen Augenarzt anstelle von unserer Klinik. Daraus ergibt sich eine Abnahme und ungewollte Selektion der Patienten. Durch die besonders im Langzeitverlauf geringe Patientenzahl erhöht sich das Risiko eines Bias durch abweichende Einzelwerte. Es kann somit sein, dass die real vorliegenden Parameterveränderungen durch unsere Ergebnisse teils nicht adäquat wiedergeben werden.

Des Weiteren wurde der Eingriff von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Da die Operation aber gut standardisierbar ist, sollte dies kaum zu einer Verfälschung der Ergebnisse beitragen.

Auch die Visuserhebung sowie topographische Untersuchung erfolgte durch variierende Untersucher, sodass auch hier Abweichungen der Ergebnisse möglich sind. Darüber hinaus handelt es sich bei der Visusbestimmung um eine subjektive Untersuchung. Sie ist maßgeblich von der Mitarbeit und Verfassung des Patienten abhängig und wird durch mangelnde Motivation, Stress oder Nervosität beeinflusst. Eine mangelnde Compliance kann daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, die vom Untersucher nicht beeinflusst werden kann. Zudem wurden alle Patienten gebeten eine Kontaktlinsenkenz von mindestens 48 Stunden einzuhalten, um eine Verfälschung der Messwerte zu verhindern. Die Einhaltung dieser Karenzzeit ist allerdings nicht nachprüfbar. So kann es auch hier

durch eine zu kurze Kontaktlinsenpause zu einer ungewollten Verfälschung der topographischen Ergebnisse gekommen sein.

4.6 Ausblick

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen eine langfristige Stabilisierung des Keratokonus nach CXL-Behandlung bei der Mehrheit der behandelten Patienten. Viele weitere Studien belegen ebenfalls die Effektivität und Sicherheit des Eingriffs. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien empfahl bereits 2013 die CXL-Behandlung bei progredientem Keratokonus, da es die Effektivität und Sicherheit des Standardverfahrens als ausreichend belegt ansah [177]. Erst im April 2016 wurde die CXL-Therapie bei Keratokonus von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA zugelassen [178]. Auch in Deutschland mussten die Betroffenen die Kosten des Eingriffs lange selbst tragen. Erst im Juli 2018 hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sowohl den Nutzen der Behandlung als auch deren Wirtschaftlichkeit und medizinische Notwendigkeit anerkannt [179]. Daher wurde die Hornhautvernetzung bei progredientem Keratokonus zum 01.04.2019 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen [180]. Diese Entscheidung ist sinnvoll, da bei einem progredienten Krankheitsverlauf der Visus ohne CXL-Therapie letztlich nur durch eine Hornhauttransplantation wiederhergestellt werden kann. Diese ist im Vergleich aber mit deutlich höheren Kosten verbunden. Rebenitsch et al. berichten, dass sich die durchschnittlichen Gesamtkosten für die Versorgung eines Keratokonuspatienten im Verlauf des Lebens auf etwa 25.168 US\$ belaufen. Hierunter fallen unter anderem eine Kontaktlinsenversorgung, Arztbesuche, operative Eingriffe sowie die Behandlung möglicher Komplikationen. Den Hauptanteil der Kosten bilden dabei aber die Durchführung sowie Folgekosten einer Hornhauttransplantation [181]. Die Behandlung mittels Keratoplastik stellt folglich eine enorme Kostenbelastung des Gesundheitssektors dar. Mit Hilfe der Hornhautvernetzung kann häufig eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht und vielen Patienten eine Hornhauttransplantation erspart werden. Dies spiegelt sich auch in den seit Etablierung der CXL-Behandlung sinkenden Transplantationsraten bei Keratokonus wider. So erhielten 2008 in den USA noch 13% der Keratokonuspatienten eine Keratoplastik [182], 2012 waren es noch 12% [183] und 2016 nur noch 8,5% [184]. Auch Lang et

al. berichteten in einer an den Universitätskliniken Freiburg sowie Homburg/Saar durchgeführten retrospektiven Studie von einem Rückgang der Transplantationsraten bei Keratokonuspatienten. Als Ursache vermuteten die Autoren, neben einer Verbesserung der Kontaktlinsenanpassung, einen Effekt der CXL-Behandlung [185]. Ähnliches zeigt eine Studie aus den Niederlanden. Hier ging die Anzahl der Hornhauttransplantationen innerhalb von drei Jahren nach Einführung der CXL-Therapie landesweit um fast 25% zurück [126]. An der Universitätsklinik Oslo sank diese sogar um mehr als die Hälfte [186]. Durch die Aufnahme des Eingriffs in den kassenärztlichen Katalog, wird daher nicht nur der Betroffene selbst finanziell entlastet. Auch der Gesundheitssektor profitiert durch einen sinkenden Anteil der deutlich teureren Hornhauttransplantation von der CXL-Behandlung.

Neben dem höheren Kostenfaktor einer KPL für das Gesundheitssystem, ist diese auch für den Patienten ein physisch und psychisch belastender Eingriff. Da meist erwerbsfähige Personen vom Keratokonus betroffen sind, zieht eine Transplantation der Hornhaut eine lange Krankschreibung nach sich. Zudem kommt es im ersten Jahr nach der Behandlung fadenbedingt zu einer deutlichen Visusminderung. Auch eine medikamentöse Behandlung sowie engmaschige augenärztliche Kontrolltermine sind meist über mehrere Jahre notwendig [57]. Schwere postoperative Komplikationen wie eine Abstoßungsreaktion können ebenso wie ein Transplantatversagen, ein sekundäres Glaukom oder eine Katarakt auftreten [59, 187]. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen auch auf dem Transplantat zu einem Rezidiv des Keratokonus kommen [188, 189]. Auch wenn die Erfolgsrate einer Hornhauttransplantation bei Keratokonuspatienten sehr hoch ist, liegt die mittlere Überlebenschance des Transplantats nach 23 Jahren nur bei 17% [190]. Da meist junge Menschen vom Keratokonus betroffen sind, ist eine einmalige Transplantation meist nicht ausreichend, sondern muss in der Regel mindestens einmal wiederholt werden [181, 190]. Demgegenüber ist die CXL-Behandlung für den Patienten deutlich weniger belastend. Es handelt es sich um einen minimal invasiven Eingriff, der ambulant durchgeführt wird, eine deutlich geringere Komplikationsrate aufweist und keine medikamentöse Dauertherapie nach sich zieht. Allerdings ist eine CXL-Behandlung nicht immer möglich. So ist in schweren, weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine Hornhauttransplantation unumgänglich, um den Visus wiederherzustellen.

Es sollte aber bedacht werden, dass der Eingriff nicht bei jedem Patienten mit Keratokonus notwendig ist. Nutzen und Risiken der Therapie müssen gut abgewogen werden. Wittig-Silva et al. berichteten bei knapp 40% der untersuchten Kontrollaugen von einer Progression im Sinne einer K_{\max} -Zunahme ≥ 2 dpt [173]. In anderen Studien war die Progressionsrate geringer. Bei O’Brart et al. zeigte sich bei rund 24% der Patienten in der Kontrollgruppe eine weitere Progression der Erkrankung [171]. Dies ähnelt unseren Ergebnissen, bei denen 28% der nicht operierten Partneraugen eine fulminante Progression (K_{\max} -Anstieg > 2 dpt) aufwiesen, sodass eine CXL-Therapie indiziert war. Lang et al. konnten nur bei zwei Patienten (14%) in der Kontrollgruppe eine klinisch signifikante Progression beobachten [172]. Im Umkehrschluss kam es also bei jeweils der Mehrheit der Augen in den Kontroll- bzw. Beobachtungsgruppen auch ohne CXL-Behandlung zu keiner oder nur mäßigen Krankheitsprogression. Eine strenge Indikationsstellung ist also essentiell, um eine unnötige Behandlung und damit verbundene OP-Risiken zu vermeiden. Sind die Indikationskriterien jedoch erfüllt, kann durch die CXL-Behandlung wie in vielen Studien gezeigt, eine langfristige Stabilisierung des Keratokonus erreicht werden.

5 Zusammenfassung

Das Corneale Crosslinking mittels UV-A-Strahlung und dem Photosensitizer Riboflavin (CXL) ist eine relativ neue Behandlungsmöglichkeit zur Festigung der Hornhaut bei Keratokonus, einer progredienten Gewebeschwäche. Ziel der Arbeit war es, Aussagen zur Effektivität der CXL-Behandlung im Langzeitverlauf zu treffen. Hierbei sollten Auswirkungen des Eingriffs auf den Visus sowie auf Cornea-topographische Parameter näher betrachtet werden. Zudem sollten Risikofaktoren eruiert werden, die das Outcome der Therapie negativ beeinflussen können.

Zwischen Februar 2006 und November 2016 erhielten an der Augenklinik Würzburg insgesamt 224 Augen von 170 Patienten mit progredientem Keratokonus eine CXL-Behandlung nach dem Dresdener Standardprotokoll. Indikationskriterien waren die gesicherte Krankheitsprogression (Zunahme des max. Hornhautkrümmungsradius $K_{\max} > 1$ dpt innerhalb eines halben Jahres und Zunahme des Astigmatismus oder der Myopie > 1 dpt) sowie eine Hornhautdicke mit Epithel $> 400 \mu\text{m}$. 131 Augen von 131 Patienten wurden retrospektiv über mind. 1 Jahr ($n=103$) bis max. 10 Jahre ($n=44$) ausgewertet und der prä- und postoperative Verlauf der behandelten sowie der nicht behandelten Augen erhoben.

Betrachtet man zunächst den *präoperativen* Verlauf der behandelten Augen, so ist eine Verschlechterung der untersuchten Parameter im Sinne einer Progression der Erkrankung deutlich erkennbar. 1 bis 3 Jahre präoperativ nahmen sowohl K_{\max} als auch K_2 (Hornhautkrümmung im steilsten Meridian innerhalb der zentralen 3 mm-Zone) signifikant um 1,5 dpt ($p=0,001$) bzw. 1,1 dpt ($p<0,001$) zu. 9 bis 3 Monate präoperativ zeigten K_{\max} und K_2 ebenfalls eine signifikante Zunahme um 1 dpt ($p=0,007$) bzw. 1,4 dpt ($p<0,001$). Die mittlere apikale Hornhautdicke nahm 3 bis 1 Jahr präoperativ bis zum Eingriff signifikant im Mittel um $12 \mu\text{m} \pm 17 \mu\text{m}$ ($p=0,003$) ab, während sich der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA) nicht signifikant um 0,04 log-MAR ($p=0,579$) verschlechterte.

Im *postoperativen* Verlauf konnte eine Effektivität der Therapie im Sinne einer Stabilisierung des Keratokonus auch bis 10 Jahren nach dem Eingriff bei der Mehrheit der behandelten Patienten beobachtet werden. So sank K_2 ab 1 Jahr nach der Behandlung und lag nach 10 Jahren signifikant um 0,85 dpt ($p=0,021$) unter dem präoperativen Ausgangswert. Die apikale Hornhautdicke zeigte nach einer initialen Abnahme nach CXL um

15µm keine weitere Verdünnungstendenz: nach 3, 7 und 10 Jahren lag der Median 13,5 µm ($p < 0,001$), 12 µm ($p = 0,022$) sowie 4 µm ($p = 0,487$) unter dem Ausgangswert. Der BCVA (logMAR) verbesserte sich postoperativ im Mittel um 0,07 ($p = 0,005$), 0,1 ($p = 0,158$) sowie 0,08 ($p = 0,010$) nach 3, 7 und 10 Jahren. K_{\max} zeigte postoperativ starke Schwankungen und im Gesamtkollektiv kaum signifikante Veränderungen, weshalb eine Einteilung in Responder und Non-Responder vorgenommen wurde. Als Responder wurden Patienten definiert, die nach dem Eingriff eine Stabilisierung oder Verbesserung des Keratokonus (K_{\max} -Zunahme < 2 dpt oder Abnahme von K_{\max}) aufwiesen. Der Anteil der Responder sank im postoperativen Verlauf von 87,7% nach 1 Jahr auf 81,1% und 66,7% nach 7 und 10 Jahren. Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen konnte ein zum Therapiezeitpunkt hoher Astigmatismus, ein geringer Ausgangsvisus, eine geringe Hornhautdicke, das Bestehen einer atopischen Dermatitis sowie im Langzeitverlauf ein junges Patientenalter ausgemacht werden.

Auch die *nicht operierten Partneraugen* wurden über maximal 10 Jahre beobachtet. Hierbei nahm K_2 signifikant um 0,4 dpt ($p = 0,014$), 0,45 dpt ($p = 0,003$) und 0,5 dpt ($p = 0,039$) nach 2, 7 und 10 Jahren zu. Auch K_{\max} stieg bis 5 Jahre nach dem Eingriff signifikant an. Nach 10 Jahren zeigte sich allerdings eine signifikante Abnahme um 0,2 dpt ($p = 0,042$). Die apikale Hornhautdicke und der BCVA wiesen kaum signifikante Veränderungen auf. Eine Interpretation dieser Ergebnisse sollte zurückhaltend erfolgen, da 37 der 131 Partneraugen im Verlauf ebenfalls eine CXL-Behandlung erhielten und somit aus der weiteren Auswertung fielen.

Ebenso wie andere Arbeitsgruppen können auch unsere Ergebnisse die Effektivität und Sicherheit der Therapie bis 10 Jahre postoperativ bestätigen. Allerdings beobachteten wir im Langzeitverlauf eine Abnahme des Anteils der Responder und der Patienten mit einer Visusverbesserung, sowie eine erneute Zunahme von K_{\max} . Regelmäßige Nachkontrollen sollten daher besonders auch im Langzeitverlauf durchgeführt werden, um eine erneute Progression des Keratokonus frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für postoperative Komplikationen ist individuell zu entscheiden, ob eine CXL-Behandlung indiziert ist, die noch immer die einzige Therapie ist, die eine weitere Progression des Keratokonus und damit auch eine Hornhauttransplantation verhindern kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Trepel, M., *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5th Edition. 2012, München: Elsevier, Urban & Fischer.
2. Aumüller, G., *Anatomie, Duale Reihe*. 2nd Edition. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
3. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 31st Edition. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
4. Sachsenweger, M., *Augenheilkunde, Duale Reihe*. 2nd Edition. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
5. Lang, G.K., *Augenheilkunde*. 5th Edition. 2014, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
6. Meschede, D., *Gerthsen Physik*. 25th Edition. 2015, Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
7. Hansen, L., *Augenheilkunde systematisch*. 2nd Edition. 2007, Bremen: Uni-Med-Verlag.
8. Kanski, J.J., *Klinische Ophthalmologie*. 7th Edition. 2012, München: Elsevier, Urban & Fischer.
9. Beuerman, R.W. and L. Pedroza, *Ultrastructure of the human cornea*. *Microsc Res Tech*, 1996. **33**(4): p. 320-35.
10. Meeney, A. and H.S. Mudhar, *Histopathological reporting of corneal pathology by a biomedical scientist: the Sheffield Experience*. *Eye*, 2013. **27**(2): p. 272-6.
11. Krachmer, J.H., M.J. Mannis, and E.J. Holland, *Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management*. 3rd Edition, Vol. 1. 2011, St. Louis: Mosby, Elsevier.
12. Argueso, P. and I.K. Gipson, *Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function*. *Exp Eye Res*, 2001. **73**(3): p. 281-9.
13. Gipson, I.K. and T. Inatomi, *Mucin genes expressed by the ocular surface Epithelium*. *Progress in Retinal and Eye Research*, 1997. **16**(1): p. 81-98.
14. *Basic and clinical science course /8: External disease and cornea*. Vol. 8. 2014, San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
15. Hanna, C., D.S. Bicknell, and J.E. O'Brien, *Cell turnover in the adult human eye*. *Arch Ophthalmol*, 1961. **65**: p. 695-8.
16. Stepp, M.A. and J.D. Zieske, *The Corneal Epithelial Stem Cell Niche*. *The Ocular Surface*, 2005. **3**(1): p. 15-26.
17. Freegard, T.J., *The physical basis of transparency of the normal cornea*. *Eye*, 1997. **11**: p. 465-71.
18. Komai, Y. and T. Ushiki, *The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991. **32**(8): p. 2244-58.
19. Bron, A.J., *The architecture of the corneal stroma*. *Br J Ophthalmol*, 2001. **85**(4): p. 379-81.
20. Morishige, N., et al., *Quantitative analysis of collagen lamellae in the normal and keratoconic human cornea by second harmonic generation imaging microscopy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(12): p. 8377-85.
21. Winkler, M., et al., *Three-dimensional distribution of transverse collagen fibers in the anterior human corneal stroma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. **54**(12): p. 7293-301.

22. Craig, A.S. and D.A. Parry, *Collagen fibrils of the vertebrate corneal stroma*. J Ultrastruct Res, 1981. **74**(2): p. 232-9.
23. Ueda, A., et al., *Electron-microscopic studies on the presence of gap junctions between corneal fibroblasts in rabbits*. Cell Tissue Res, 1987. **249**(2): p. 473-5.
24. Meek, K.M., et al., *Synchrotron x-ray diffraction studies of the cornea, with implications for stromal hydration*. Biophys J, 1991. **60**(2): p. 467-74.
25. Tomasek, J.J., et al., *Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002. **3**(5): p. 349-63.
26. Fitch, J.M., et al., *The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea*. J Cell Biol, 1990. **110**(4): p. 1457-68.
27. Joyce, N.C., *Proliferative capacity of the corneal endothelium*. Prog Retin Eye Res, 2003. **22**(3): p. 359-89.
28. Eghrari, A.O., S.A. Riazuddin, and J.D. Gottsch, *Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015. **134**: p. 7-23.
29. Johnson, D.H., W.M. Bourne, and R.J. Campbell, *The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(12): p. 1942-7.
30. DelMonte, D.W. and T. Kim, *Anatomy and physiology of the cornea*. J Cataract Refract Surg, 2011. **37**(3): p. 588-98.
31. Gambato, C., et al., *Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015. **253**(2): p. 267-75.
32. Bonanno, J.A., *Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump*. Exp Eye Res, 2012. **95**(1): p. 2-7.
33. Waring, G.O., 3rd, et al., *The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function*. Ophthalmology, 1982. **89**(6): p. 531-90.
34. Forrester, J.V., et al., *The Eye: Basic Sciences in Practice*. 4 ed. 2015, Oxford: Elsevier Ltd.
35. Marfurt, C.F., et al., *Anatomy of the human corneal innervation*. Exp Eye Res, 2010. **90**(4): p. 478-92.
36. Kohlhaas, M., *[Iatrogenic Keratectasia: A Review]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(6): p. 765-72.
37. Mastropasqua, L., *Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives*. Eye Vis (Lond), 2015. **2**: p. 19.
38. Ziaei, M., et al., *Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia*. J Cataract Refract Surg, 2015. **41**(4): p. 842-72.
39. Gomes, J.A., et al., *Global consensus on keratoconus and ectatic diseases*. Cornea, 2015. **34**(4): p. 359-69.
40. Belin, M.W., et al., *What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders*. Am J Ophthalmol, 2011. **152**(2): p. 157-162 e1.
41. Krachmer, J.H., R.S. Feder, and M.W. Belin, *Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders*. Surv Ophthalmol, 1984. **28**(4): p. 293-322.
42. Jinabhai, A., H. Radhakrishnan, and C. O'Donnell, *Pellucid corneal marginal degeneration: A review*. Cont Lens Anterior Eye, 2011. **34**(2): p. 56-63.
43. Karabatsas, C.H. and S.D. Cook, *Topographic analysis in pellucid marginal corneal degeneration and keratoglobus*. Eye (Lond), 1996. **10 (Pt 4)**: p. 451-5.

44. Mannis, M.J., J. Lightman, and R.D. Plotnik, *Corneal topography of posterior keratoconus*. *Cornea*, 1992. **11**(4): p. 351-4.
45. Scheschy, U. and H. Scheschy, *Keratoconus und dessen Behandlung mit Hornhautvernetzung und Kontaktlinsen: ein Überblick*. *Spektrum Augenheilkd.*, 2016. **30**: p.15–22
46. Rabinowitz, Y.S., *Keratoconus*. *Surv Ophthalmol*, 1998. **42**(4): p. 297-319.
47. Grunauer-Kloevekorn, C. and G.I. Duncker, [*Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2006. **223**(6): p. 493-502.
48. Maier, P. and T. Reinhard, [*Riboflavin UVA cross-linking for keratoconus*]. *Ophthalmologe*, 2013. **110**(9): p. 818-22.
49. Buhren, J., G. Bischoff, and T. Kohnen, [*Keratoconus: clinical aspects, diagnosis, therapeutic possibilities*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. **228**(10): p. 923-40; quiz 941-2.
50. Georgiou, T., et al., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*. *Eye (Lond)*, 2004. **18**(4): p. 379-83.
51. Pearson, A.R., et al., *Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?* *Eye (Lond)*, 2000. **14 (Pt 4)**: p. 625-8.
52. Kohlhaas, M., [*Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratoconus*]. *Ophthalmologe*, 2008. **105**(8): p. 785-93; quiz 794.
53. Godefrooij, D.A., et al., *Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study*. *Am J Ophthalmol*, 2017. **175**: p. 169-72.
54. Kennedy, R.H., W.M. Bourne, and J.A. Dyer, *A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus*. *Am J Ophthalmol*, 1986. **101**(3): p. 267-73.
55. Raiskup, F., et al., [*Therapeutic Options in Keratoconus*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018. **235**(10): p. 1148-58.
56. Maier, P. and T. Reinhard, [*Riboflavin UVA crosslinking in progressive keratoconus*]. *Ophthalmologe*, 2017. **114**(6): p. 571-86.
57. Theuring, A., et al., [*Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus. Results after 10-year follow-up*]. *Ophthalmologe*, 2015. **112**(2): p. 140-7.
58. Raiskup, F., et al., [*Corneal Cross-Linking with Riboflavin and UVA in Keratoconus*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016. **233**(8): p. 938-44.
59. Hoyer, A., et al., [*Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden*]. *Ophthalmologe*, 2009. **106**(2): p. 133-40.
60. Muller, P.L., et al., [*Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018. **235**(7): p. 809-19.
61. Sawaguchi, S., et al., *Three-Dimensional Scanning Electron Microscopic Study of Keratoconus Corneas*. *Arch Ophthalmol*, 1998. **116**(1): p. 62-8.
62. Dudakova, L., et al., *Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas*. *Exp Eye Res*, 2012. **104**: p. 74-81.
63. Nielsen, K., et al., *Update on the keratoconus genetics*. *Acta Ophthalmol*, 2013. **91**(2): p. 106-13.
64. Kao, W.W., et al., *Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982. **107**(3): p. 929-36.
65. Sawaguchi, S., et al., *Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus*. *Arch Ophthalmol*, 1989. **107**(10): p. 1507-10.

66. Zhou, L., et al., *Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(7): p. 1117-24.
67. Sawaguchi, S., et al., *Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus*. Exp Eye Res, 1990. **50**(5): p. 549-54.
68. Kim, W.J., et al., *Keratocyte apoptosis associated with keratoconus*. Exp Eye Res, 1999. **69**(5): p. 475-81.
69. Fabre, E.J., et al., *Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus*. Curr Eye Res, 1991. **10**(7): p. 585-92.
70. Wilson, S.E., et al., *Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing*. Exp Eye Res, 1996. **62**(4): p. 325-7.
71. Meek, K.M., et al., *Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(6): p. 1948-56.
72. Morishige, N., et al., *Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(3): p. 1087-94.
73. Radner, W., et al., *Zur Anordnung der kollagenen Lamellen beim Keratokonus*. Spektrum Augeheilkd, 1996. **10**(4): p.156-60.
74. Hayes, S., et al., *A study of corneal thickness, shape and collagen organisation in keratoconus using videokeratography and X-ray scattering techniques*. Exp Eye Res, 2007. **84**(3): p. 423-34.
75. Cristina Kenney, M. and D.J. Brown, *The cascade hypothesis of keratoconus*. Cont Lens Anterior Eye, 2003. **26**(3): p. 139-46.
76. Arnal, E., et al., *Oxidative stress in keratoconus?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(12): p. 8592-7.
77. Kallinikos, P. and N. Efron, *On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(9): p. 3011-20.
78. Thakur, A. and M.D. Willcox, *Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears*. Exp Eye Res, 2000. **70**(3): p. 255-9.
79. McMonnies, C.W. and G.C. Boneham, *Experimentally increased intraocular pressure using digital forces*. Eye Contact Lens, 2007. **33**(3): p. 124-9.
80. McMonnies, C.W., *Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus*. Cornea, 2009. **28**(6): p. 607-15.
81. Macsai, M.S., G.A. Varley, and J.H. Krachmer, *Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(4): p. 534-8.
82. Bykhovskaya, Y., B. Margines, and Y.S. Rabinowitz, *Genetics in Keratoconus: where are we?* Eye Vis (Lond), 2016. **3**: p. 16.
83. Sugar, J. and M.S. Macsai, *What causes keratoconus?* Cornea, 2012. **31**(6): p. 716-9.
84. Bykhovskaya, Y., et al., *Abnormal regulation of extracellular matrix and adhesion molecules in corneas of patients with keratoconus*. Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis, 2016. **5**(2): p. 63-70.
85. Bykhovskaya, Y., et al., *Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(7): p. 4152-7.

86. Li, X., et al., *Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(4): p. 2696-704.
87. Lu, Y., et al., *Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus*. Nat Genet, 2013. **45**(2): p. 155-63.
88. Wang, Y., et al., *Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination*. Am J Med Genet, 2000. **93**(5): p. 403-9.
89. Edwards, M., C.N. McGhee, and S. Dean, *The genetics of keratoconus*. Clin Exp Ophthalmol, 2001. **29**(6): p. 345-51.
90. Zadnik, K., et al., *Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(13): p. 2537-46.
91. Saravani, R., et al., *Evaluation of possible relationship between COL4A4 gene polymorphisms and risk of keratoconus*. Cornea, 2015. **34**(3): p. 318-22.
92. Weed, K.H., et al., *The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing*. Eye (Lond), 2008. **22**(4): p. 534-41.
93. Spoerl, E., et al., *Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus*. J Refract Surg., 2008. **24**(7): p. 737-40.
94. Seiler, T., et al., *Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(10): p. 822-5.
95. Malik, N.S., et al., *Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes*. Biochim Biophys Acta, 1992. **1138**(3): p. 222-8.
96. Randleman, J.B., et al., *Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery*. Ophthalmology, 2008. **115**(1): p. 37-50.
97. Romero-Jimenez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.S. Wolffsohn, *Keratoconus: a review*. Cont Lens Anterior Eye, 2010. **33**(4): p. 157-66; quiz 205.
98. Hollingsworth, J.G. and N. Efron, *Observations of Banding Patterns (Vogt Striae) in Keratoconus: A Confocal Microscopy Study*. Cornea, 2005. **24**(2): p. 162-6.
99. McMahan, T.T., et al., *Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus*. Cornea, 2006. **25**(3): p. 296-305.
100. Tuft, S.J., et al., *Prognostic Factors for the Progression of Keratoconus*. Ophthalmology, 1994. **101**(3): p. 439-47.
101. Lachenmayr, B., D. Friedburg, and A. Buser, *Auge-Brille-Refraktion: Schober Kurs: verstehen-lernen-anwenden*. 5ed Edition. 2016, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
102. Walter, P. and N. Plange, *Basiswissen Augenheilkunde*. 2017, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
103. Kampik, A. and M. Bach, *Augenärztliche Diagnostik*. 2003, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
104. Gatzioufas, Z. and B. Seitz, *[New aspects on biomechanics of the cornea in keratoconus]*. Ophthalmologie, 2013. **110**(9): p. 810, 812-7.
105. Spaniol, K., M. Roth, and T. Stupp, *[Acute alteration of corneal topography]*. Ophthalmologie, 2014. **111**(7): p. 672-5.
106. Sinjab, M.M., *Classifications and Patterns of Keratoconus and Keratectasia*. In: Quick Guide to the Management of Keratoconus. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag

107. Amsler, M., *Le k eratoc one fruste au Javal*. Ophthalmologica, 1938. **96**: p. 77-83.
108. Krumeich, J.H. and J. Daniel, [*Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus*]. Klin Monbl Augenheilkd, 1997. **211**(2): p. 94-100.
109. Belin, M.W. and J.K. Duncan, *Keratoconus: The ABCD Grading System*. Klin Monbl Augenheilkd, 2016. **233**(6): p. 701-7.
110. Ambekar, R., K.C. Toussaint, Jr., and A. Wagoner Johnson, *The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea*. J Mech Behav Biomed Mater, 2010. **4**(3): p. 223-36.
111. Negishi, K., et al., *Effect of higher-order aberrations on visual function in keratoconic eyes with a rigid gas permeable contact lens*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(6): p. 924-9.
112. Downie, L.E. and R.G. Lindsay, *Contact lens management of keratoconus*. Clin Exp Optom, 2015. **98**(4): p. 299-311.
113. Leung, K.K., *RGP fitting philosophies for keratoconus*. Clin Exp Optom, 1999. **82**(6): p. 230-35.
114. Rathi, V.M., P.S. Mandathara, and S. Dumpati, *Contact lens in keratoconus*. Indian J Ophthalmol, 2013. **61**(8): p. 410-5.
115. McMonnies, C.W., *Keratoconus fittings: apical clearance or apical support?* Eye Contact Lens, 2004. **30**(3): p. 147-55.
116. McMonnies, C.W., *The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses*. Eye Contact Lens, 2005. **31**(2): p. 80-92.
117. van der Worp, E. A., *A guide to scleral lens fitting*. 2ed Edition, Forest Grove, OR: Pacific University, 2015, available from: https://www.artoptical.com/storage/docs/A_Guide_to_Scleral_Lens_Fitting.pdf (last accessed on 06 April 2020).
118. Farjadnia, M. and M. Naderan, *Corneal cross-linking treatment of keratoconus*. Oman J Ophthalmol, 2015. **8**(2): p. 86-91.
119. El-Husseiny, M., et al., [*Intracorneal Ring Segments to Treat Keratectasia - Interim Results and Potential Complications*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2016. **233**(6): p. 722-6.
120. Colin, J., et al., *Correcting keratoconus with intracorneal rings*. J Cataract Refract Surg, 2000. **26**(8): p. 1117-22.
121. Vega-Estrada, A., et al., *Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(3): p. 575-84 e1.
122. Daxer, A., *Corneal intrastromal implantation surgery for the treatment of moderate and high myopia*. J Cataract Refract Surg, 2008. **34**(2): p. 194-8.
123. Vega-Estrada, A., J.L. Alio, and A.B. Plaza-Puche, *Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up*. J Cataract Refract Surg, 2015. **41**(6): p. 1145-52.
124. Stoiber, J., *Chirurgische Verfahren in der Therapie des Keratokonus – ein Update*. Spektrum Augenheilkd, 2008. **22**(5): p. 278–87.
125. Davis, L.J., et al., *Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(2): p. 489-500.
126. Godefrooij, D.A., et al., *Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking*. Acta Ophthalmol, 2016. **94**(7): p. 675-8.

127. Park, C.Y., et al., *Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014*. Ophthalmology, 2015. **122**(12): p. 2432-42.
128. Gain, P., et al., *Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking*. JAMA Ophthalmol, 2016. **134**(2): p. 167-73.
129. Reinhart, W.J., et al., *Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology*. Ophthalmology, 2011. **118**(1): p. 209-18.
130. Cursiefen, C., F. Schaub, and B. Bachmann, *[Update: Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) for keratoconus. When, how and why]*. Ophthalmologe, 2016. **113**(3): p. 204-12.
131. Krumeich, J.H., A. Knulle, and B.M. Krumeich, *[Deep anterior lamellar (DALK) vs. penetrating keratoplasty (PKP): a clinical and statistical analysis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2008. **225**(7): p. 637-48.
132. Khattak, A., et al., *Comparison of outcomes and complications of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty performed in a large group of patients with keratoconus*. Int Ophthalmol, 2018. **38**(3): p. 985-92.
133. Borderie, V.M., et al., *Predicted long-term outcome of corneal transplantation*. Ophthalmology, 2009. **116**(12): p. 2354-60.
134. Spoerl, E., F. Raiskup-Wolf, and L.E. Pillunat, *[Biophysical principles of collagen cross-linking]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2008. **225**(2): p. 131-7.
135. Spoerl, E., et al., *[Artificial stiffening of the cornea by induction of intrastromal cross-links]*. Ophthalmologe, 1997. **94**(12): p. 902-6
136. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, *[Treatment of keratoconus by collagen cross linking]*. Ophthalmologe, 2003. **100**(1): p. 44-9.
137. Spoerl, E., et al., *Corneal Cross-Linking and Safety Issues*. Open Ophthalmol J., 2011. **4**: p. 14-16.
138. Spoerl, E., et al., *Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea*. Cornea, 2007. **26**(4): p. 385-9.
139. Wollensak, G., et al., *Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit*. J Cataract Refract Surg, 2003. **29**(9): p. 1786-90.
140. Schilde, T., et al., *[Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas]*. Ophthalmologe, 2008. **105**(2): p. 165-9.
141. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, *Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking*. J Cataract Refract Surg, 2003. **29**(9): p. 1780-5.
142. Wollensak, G., *Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope*. Curr Opin Ophthalmol, 2006. **17**(4): p. 356-60.
143. Wollensak, G., et al., *Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by Riboflavin/UVA*. Cornea, 2004. **23**(5): p. 503-7.
144. Spoerl, E., G. Wollensak, and T. Seiler, *Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion*. Curr Eye Res, 2004. **29**(1): p. 35-40.
145. Spoerl, E., et al., *Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea*. Ophthalmologica, 2004. **218**(2): p. 136-40.
146. Wollensak, G., et al., *Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A*. J Cataract Refract Surg, 2007. **33**(3): p. 516-21.
147. Hafezi, F., *Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea*. Cornea, 2011. **30**(8): p. 917-9.

148. Kohlhaas, M., [Complications and postoperative therapeutic strategies in cross-linking]. *Ophthalmologe*, 2017. **114**(8): p. 693-6.
149. Mazzotta, C., et al., *Treatment of progressive keratoconus by riboflavin- UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans*. *Cornea*, 2007. **26**(4): p. 390-7.
150. Seiler, T. and F. Hafezi, *Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line*. *Cornea*, 2006. **25**(9): p. 1057-9.
151. Kymionis, G.D., et al., *Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas*. *Am J Ophthalmol*, 2012. **153**(1): p. 24-8.
152. Seiler, T.G., et al., [Complications of corneal cross-linking]. *Ophthalmologe*, 2013. **110**(7): p. 639-44.
153. Koller, T., M. Mrochen, and T. Seiler, *Complication and failure rates after corneal crosslinking*. *J Cataract Refract Surg*, 2009. **35**(8): p. 1358-62.
154. Raiskup-Wolf, F., et al., *Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results*. *J Cataract Refract Surg*, 2008. **34**(5): p. 796-801.
155. Raiskup, F., et al., *Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results*. *J Cataract Refract Surg*, 2015. **41**(1): p. 41-6.
156. Lang, S.J. and T. Reinhard, [Crosslinking in Keratoconus]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016. **233**(6): p. 713-6.
157. Meiri, Z., et al., *Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Cornea*, 2016. **35**(3): p. 417-28.
158. Sykakis, E., et al., *Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): p. CD010621.
159. Vounotrypidis, E., et al., *Long-term database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic mid-European eyes*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018. **256**(6): p. 1165-72.
160. Males, J.J. and D. Viswanathan, *Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus*. *Eye (Lond)*, 2018. **32**(1): p. 32-8.
161. Ting, D.S.J., et al., *Effectiveness and safety of accelerated (9 mW/cm²) corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a 24-month follow-up*. *Eye (Lond)*, 2019. **33**(5): p. 812-8.
162. Sadoughi, M.M., et al., *Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an intrapatient comparative study*. *Int Ophthalmol*, 2018. **38**(1): p. 67-74.
163. Kampik, D., et al., [Corneal Riboflavin/UV-A Collagen Cross-Linking (CXL) in Keratoconus: Two-Year Results]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. **228**(6): p. 525-30.
164. Pentacam - Das Messprinzip, available from: <https://www.pentacam.com/de/augenarzt-diagnostisch-ohne-pentacamr/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk.html> (last accessed on 22 March 2020).

165. *Interpretations-Leitfaden*, 3rd Edition, available from: <https://www.pentacam.com/de/augenarzt-mit-pentacamr/service/interpretations-leitfaden.html> (last accessed on 22 March 2020).
166. *Keratograph Gebrauchsanweisung. Meß- und Auswertesystem für die Hornhauttopographie*, Haag-Streit © 2002, Koenitz, Schweiz.
167. *Die Topographie-Karten der Pentacam*, available from: <https://www.pentacam.com/de/augenoptiker-ohne-pentacamr/technik/topographie-karten.html> (last accessed on 22 March 2020)
168. Wesemann, W., *Funktionsprinzipien und Messgenauigkeit moderner Autorefraktometer*. DOZ, 2004. **10**: p. 38-44.
169. *Gebrauchsanweisung Spaltlampe BM 900*. 17th Edition, 06/2019, available from: https://www.haag-streit.com/fileadmin/Haag-Streit_Diagnostics/slitlamps/BM_900/Manuals_IFUs/02_IFU_BM900-7200492-04160_ger.pdf (last accessed on 06 April 2020)
170. Nicula, C., et al., *10-Year Results of Standard Cross-Linking in Patients with Progressive Keratoconus in Romania*. J Ophthalmol, 2019. **2019**: p. 8285649.
171. O'Brart, D.P., et al., *Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up*. Am J Ophthalmol, 2015. **160**(6): p. 1154-63.
172. Lang, S.J., et al., *Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus*. BMC Ophthalmol, 2015. **15**: p. 78.
173. Wittig-Silva, C., et al., *A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results*. Ophthalmology, 2014. **121**(4): p. 812-21.
174. Caporossi, A., et al., *Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study*. Am J Ophthalmol, 2010. **149**(4): p. 585-93.
175. Caporossi, A., et al., *Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking*. J Ophthalmol, 2011. **2011**: p. 608041.
176. Raiskup, F., A. Hoyer, and E. Spoerl, *Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus*. J Refract Surg., 2009. **25**(9): p. 824-8.
177. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Interventional procedures guidance*. 2013, © NICE 2018, available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466> (last accessed on 22 March 2020)
178. Belin, M.W., et al., *Corneal Cross-Linking: Current USA Status Report From the Cornea Society*. Cornea, 2018. **37**(10): p. 1218-25.
179. Bundesausschuss, G. *Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus*. 2018, available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3417/> (last accessed on 22 March 2020).
180. *Kassenärztliche Vereinigung: Praxisnachrichten*. 2019, available from: https://www.kbv.de/html/1150_39914.php (last accessed 22 March 2020)
181. Rebenitsch, R.L., et al., *The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(5): p. 768-73 e2.
182. America, E.B.A.o., *2009 eye banking statistical Report*. 2010, Eye Bank Association of America: Washington, DC.

183. America, E.B.A.o., *2012 eye banking statistical Report*. 2013, Eye Bank Association of America: Washington, DC.
184. America, E.B.A.o., *2016 eye banking statistical Report*. 2017, Eye Bank Association of America: Washington, DC.
185. Lang, S.J., et al., *Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112696.
186. Sandvik, G.F., et al., *Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus?* Cornea, 2015. **34**(9): p. 991-5.
187. Borderie, V.M., et al., *Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**(2): p. 249-55.
188. Yoshida, J., et al., *Characteristics and risk factors of recurrent keratoconus over the long term after penetrating keratoplasty*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(12): p. 2377-83.
189. Patel, S.V., et al., *Recurrent ectasia in corneal grafts and outcomes of repeat keratoplasty for keratoconus*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(2): p. 191-7.
190. Kelly, T.L., et al., *Corneal transplantation for keratoconus: a registry study*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(6): p. 691-7.

7 Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Abb.	Abbildung
ACR	anteriöerer Krümmungsradius
BCVA	bestkorrigierter Fernvisus
CXL	Corneal Collagen Crosslinking
DALK	tiefe anteriore Keratoplastik
dpt	Dioptrie
EGF	epidermal growth factor
et al.	et alii / und Kollegen
g	Gramm
IOP	intraokulärer Druck
IQR	Interquartilsrange
K ₁	Hornhautkrümmung im flachsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone
K ₂	Hornhautkrümmung im steilsten Meridian in der zentralen 3 mm Zone
kDA	Kilodalton
KISA%	keratometry, I-S, astigmatism
K _m	Mittelwert von K ₁ und K ₂
K _{max}	maximaler Hornhautkrümmungsradius
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LOX	Lysyloxidase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMP	Matrixmetalloprotease
MW	Mittelwert
mW/cm ²	Milliwatt pro Quadratcentimeter
nm	Nanometer
PCR	posteriöerer Krümmungsradius
PKP	perforierende Keratoplastik
PMD	pellucide marginale Degeneration
PRK	Photorefraktive Keratektomie

ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SD	Standardabweichung
TGF-1 β	transforming growth factor
UCVA	unkorrigierter Fernvisus
UV	Ultraviolett
μm	Mikrometer
vs.	versus

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fehlsichtigkeit mit Myopie (a) und Hyperopie (b), nach [3].....	2
Abb. 2: Histologischer Aufbau der Hornhautoma	4
Abb. 3: Formen der primären Keratektasie.....	9
Abb. 4: Fortgeschrittener Keratokonus mit Protrusion der Cornea in der Seitansicht ...	11
Abb. 5: Vogt Striae (zentral) und Fleischerring (Eisenablagerung am Konusrand) bei fortgeschrittenem Keratokonus.....	17
Abb. 6: Stromale Narben bei fortgeschrittenem Keratokonus.....	18
Abb. 7: Akuter Keratokonus mit deutlicher Hornhauttrübung	18
Abb. 8: Prinzip der photooxidativen Vernetzung	28
Abb. 9: Pentacam HR mit Computer	36
Abb. 10: Farbcodierte Darstellung der sagittalen Vorderflächenkrümmung sowie der Hornhautdicke beider Augen eines Keratokonuspatienten.....	38
Abb. 11: OCULUS Keratograph LC mit Computer	39
Abb. 12: Canon Autorefraktometer RK-F1.	41
Abb. 13: Spaltlampeneinheit (Haag-Streit).....	43
Abb. 14: CXL-Behandlung:.....	45
Abb. 15: Präoperative Veränderung von K_2 über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts)	53
Abb. 16: Präoperative K_{max} -Veränderung über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts)	54
Abb. 17: Präoperative Veränderung der Pachymetrie am Apex über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts)	56
Abb. 18: Präoperative Veränderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) über einen Zeitraum von 3 bis 1 Jahr (links) sowie 9 bis 3 Monaten (rechts).....	57
Abb. 19: Entwicklung des K_2 -Medians im postoperativen Verlauf	59
Abb. 20: Entwicklung des K_{max} -Medians im postoperativen Verlauf	60
Abb. 21: Entwicklung des Medians der Hornhautdicke am Apex im postoperativen Verlauf	62
Abb. 22: Entwicklung des Medians des bestkorrigierten Visus (BCVA) im postoperativen Verlauf.....	64
Abb. 23: Postoperative Veränderungen des bestkorrigierten Visus	65
Abb. 24: Häufigkeitsverhältnis Responder/Non-Responder zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt	67
Abb. 25: Mittleres OP-Alter innerhalb der beiden Gruppen im Verlauf.....	70
Abb. 26: Mittlerer präoperativ erhobener Astigmatismus innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	72
Abb. 27: Median des bestkorrigierten Visus (BCVA) innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	74
Abb. 28: Mittelwert der präoperativ gemessenen apikalen Hornhautdicke innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt	76
Abb. 29: Entwicklung des K_2 Medians im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen)	81

Abb. 30: Entwicklung des K_{max} Medians im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen)	83
Abb. 31: Entwicklung des Medians der apikalen Hornhautdicke im Nachbeobachtungszeitraum (Partneraugen)	85
Abb. 32: Entwicklung des Mittelwerts des bestkorrigierten Visus (BCVA) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums (Partneraugen)	87
Abb. 33: postoperative Entwicklung des Medians von K_{max}	124
Abb. 34: postoperative Entwicklung des Medians von K_2	124
Abb. 35: postoperative Veränderung der Pachymetrie am Apex	125
Abb. 36: postoperativ Entwicklung des Medians von BCVA	125
Abb. 37: Geschlechterzugehörigkeit innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt	128
Abb. 38: prozentuale Verteilung der Patienten innerhalb der beiden Gruppen abhängig vom Krankheitsstadium zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten	130
Abb. 39: Entwicklung des Medians von K_2 der nicht operierten Partneraugen im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren	135
Abb. 40: Entwicklung des Medians von K_{max} der nicht operierten Partneraugen im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren	135
Abb. 41: Entwicklung des Medians der apikalen Hornhautdicke der nicht operierten Partneraugen	136
Abb. 42: Entwicklung der BCVA der nicht operierten Partneraugen	136

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation nach Amsler	21
Tabelle 2: Klassifikation nach Krumeich	22
Tabelle 3: ABCD-Klassifikation	23
Tabelle 4: Geschlechterverhältnis und mittleres Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs	49
Tabelle 5: Komorbiditäten und Rauchverhalten innerhalb der Patientengruppe	50
Tabelle 6: Familienanamnese, Krankheitsstadium und Augenreiben innerhalb der untersuchten Patienten	51
Tabelle 7: Anzahl der zum jeweils präoperativen Erhebungszeitpunkt untersuchten Patienten	52
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des Wilcoxon-Signifikanztests	53
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der präoperativ erhobenen Datenpaare von K_{max} sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test)	54
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare der Pachymetrie am Apex sowie Ergebnisse des Signifikanztests (T-Test)	55
Tabelle 11: Deskriptive Statistik der präoperativ vorliegenden Datenpaare des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse der Signifikanztests (Wilcoxon-Test bzw. T-Test)	56
Tabelle 12: Anzahl (N) der zum jeweiligen post-OP Zeitpunkt untersuchten Patienten	57
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test)	58

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren von K_{\max} sowie Ergebnisse des durchgeführten Wilcoxon-Signifikanztests	59
Tabelle 15: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren der apikalen Pachymetrie sowie Ergebnisse der durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test)	61
Tabelle 16: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaaren des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse der durchgeführten Signifikanztests (Wilcoxon-Test)	63
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten innerhalb der beiden Gruppen.....	66
Tabelle 18: Prozentuale Verteilung der untersuchten Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.	67
Tabelle 19: Anzahl der männlichen- und weiblichen Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt sowie Ergebnisse des Signifikanztests.	68
Tabelle 20: Anzahl der Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) in Abhängigkeit von dem zum Zeitpunkt des Eingriffs vorliegenden Krankheitsstadiums (Stadium 1 – 2: $K_{\max} \leq 53$ dpt bzw. Stadium 3 – 4: $K_{\max} > 53$ dpt) sowie Ergebnisse des Signifikanztests.	69
Tabelle 21: Patientenalter zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests.	70
Tabelle 22: Astigmatismus zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests	71
Tabelle 23: Bestkorrigierter Visus (BCVA) zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests	73
Tabelle 24: Apikale Hornhautdicke zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) sowie Ergebnisse des Signifikanztests	75
Tabelle 25: Auftreten von Komorbiditäten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder).....	77
Tabelle 26: χ^2 -Tests bezüglich des Auftretens von Komorbiditäten innerhalb der zwei Gruppen (Responder vs. Non-Responder) im postoperativen Verlauf.....	77
Tabelle 27: Rauchverhalten der Patienten innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) und Ergebnisse des Signifikanztests.	78
Tabelle 28: Vorkommen von vermehrtem Augenreiben innerhalb der beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) und Ergebnisse des Signifikanztests.	79
Tabelle 29: Deskriptive Statistik der zum jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_2 sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen.....	80
Tabelle 30: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare von K_{\max} sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen	82
Tabelle 31: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare der Hornhautdicke am Apex sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test) der nicht operierten Partneraugen	84

Tabelle 32: Deskriptive Statistik der jeweils prä- als auch postoperativ vorliegenden Datenpaare des bestkorrigierten Visus (BCVA) sowie Ergebnisse des Signifikanztests (Wilcoxon-Test bzw. T-Test) der nicht operierten Partneraugen.	86
Tabelle 33: Entwicklung des bestkorrigierten Visus im postoperativen Verlauf. Dargestellt ist die jeweilige absolute sowie relative Häufigkeit.....	123
Tabelle 34: Auftreten von postoperativen Komplikationen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 10 Jahren in absoluten Zahlen sowie als relative Häufigkeit.	126
Tabelle 35: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Geschlechterverhältnis und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	131
Tabelle 36: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Krankheitsstadium und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	131
Tabelle 37: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem präoperativ erhobenen Alter und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	131
Tabelle 38: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem initialen Astigmatismus und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	132
Tabelle 39: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem initialen Visus und dem Outcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.	132
Tabelle 40: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen der initialen Pachymetrie am Apex und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	132
Tabelle 41: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen einer atopischen Dermatitis und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	133
Tabelle 42: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen Heuschnupfen und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.	133
Tabelle 43: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Hausstauballergie und dem Outcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.....	133
Tabelle 44: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen Zigarettenkonsum und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.	134
Tabelle 45: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen vermehrtem Augenreiben und einer erneuten Krankheitsprogression zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.	134

9 Anhang

Anhang 1: Entwicklung des BCVA im postoperativen Verlauf

Tabelle 33: Entwicklung des bestkorrigierten Visus im postoperativen Verlauf. Dargestellt ist die jeweilige absolute sowie relative Häufigkeit. Als Visusverschlechterung galt hierbei eine Zunahme um mindestens 0,1 logMAR-Stufen. Eine Verbesserung war mit einer Abnahme von mindestens 0,1 logMAR-Stufen gegeben.

		Verbesserung	keine Veränderung	Verschlechterung	Gesamt	Fehlend
0,5 a	Häufigkeit	20	28	9	57	74
	Prozent	35,1	49,1	15,8	100,0	-
1 a	Häufigkeit	32	33	11	76	50
	Prozent	42,1	43,4	14,5	100,0	-
2 a	Häufigkeit	32	20	8	60	71
	Prozent	53,3	33,3	13,3	100,0	-
3 a	Häufigkeit	25	19	8	52	79
	Prozent	48,1	36,5	15,4	100,0	-
5 a	Häufigkeit	22	13	7	42	89
	Prozent	52,4	31,0	16,7	100,0	-
7 a	Häufigkeit	13	15	7	35	96
	Prozent	37,1	42,9	20,0	100,0	-
10 a	Häufigkeit	18	14	6	38	93
	Prozent	47,4	36,8	15,8	100,0	-

Anhang 2: postoperative Parameterentwicklung bei Patienten mit vollständigem Follow-up

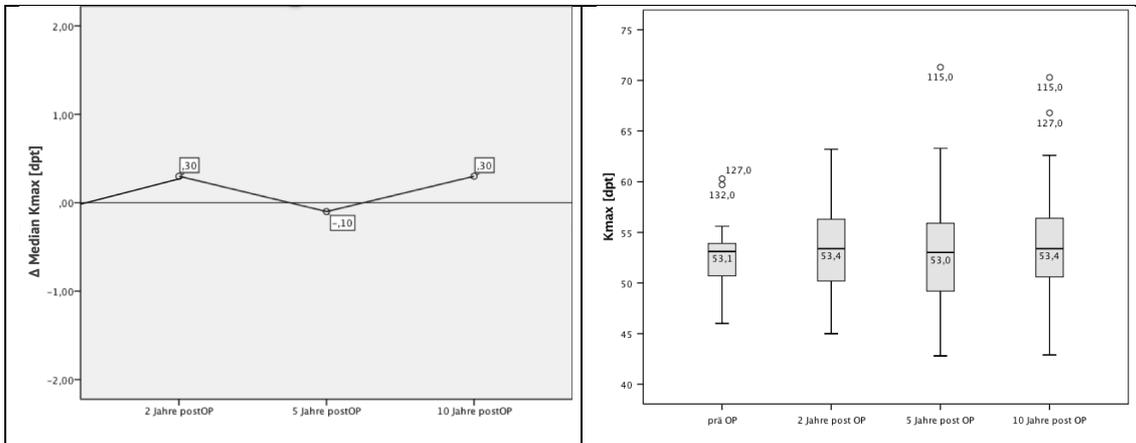


Abb. 33: postoperative Entwicklung des Medians von K_{max} (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt):

Auch in der Patientengruppe mit durchgehendem Follow-up können Schwankungen ohne klare Tendenz für eine postoperative Verbesserung oder Verschlechterung beobachtet werden.

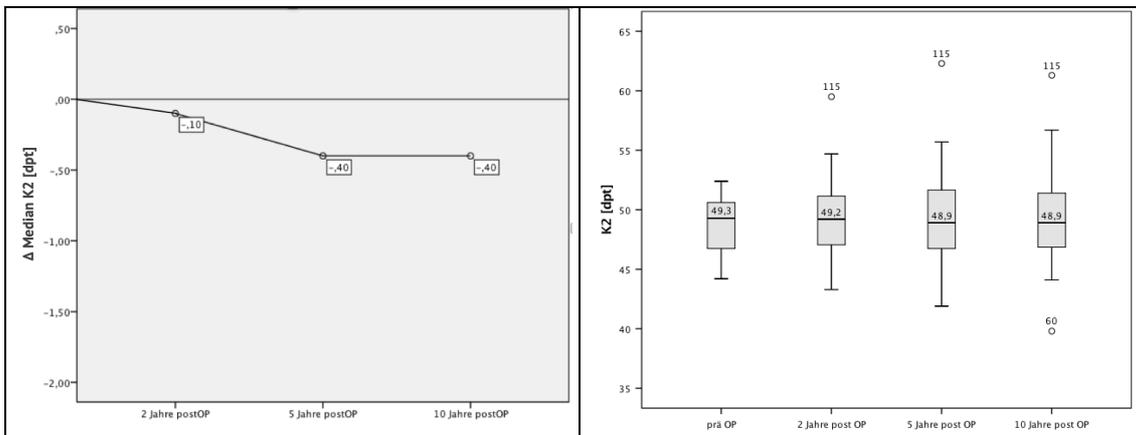


Abb. 34: postoperative Entwicklung des Medians von K_2 (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt):

Auch bei Patienten mit durchgehendem Follow-up kann über einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren eine Abnahme von K_2 beobachtet werden.

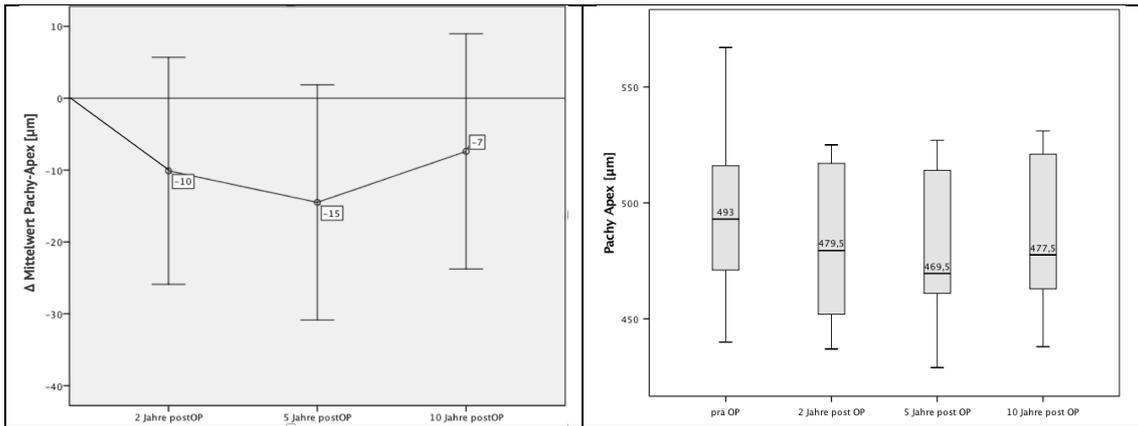


Abb. 35: postoperative Veränderung der Pachymetrie am Apex (links als Liniendiagramm anhand Veränderungen des Mittelwertes mit entsprechender Standardabweichung gezeigt, rechts mittels Boxplots): In beiden Diagrammen lässt sich ab 5 Jahren nach der Behandlung eine Tendenz zur Dickenzunahme erkennen.

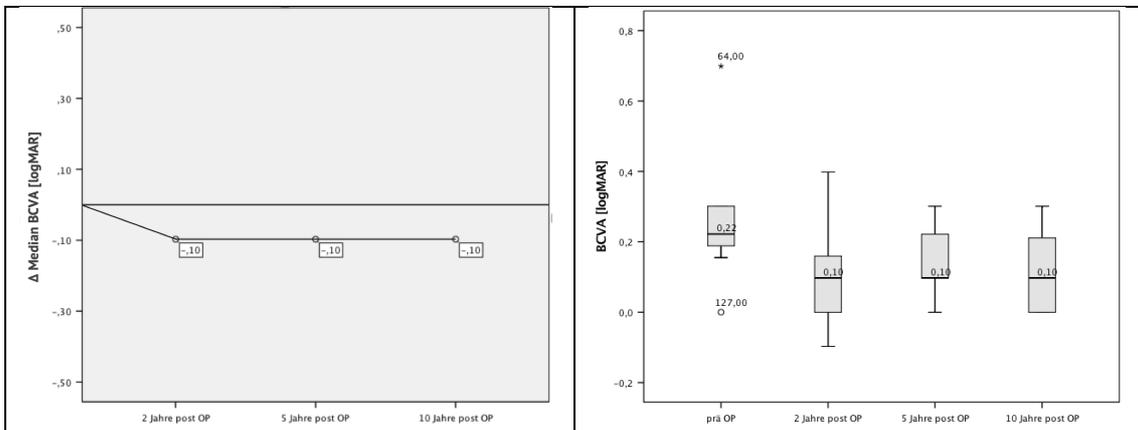


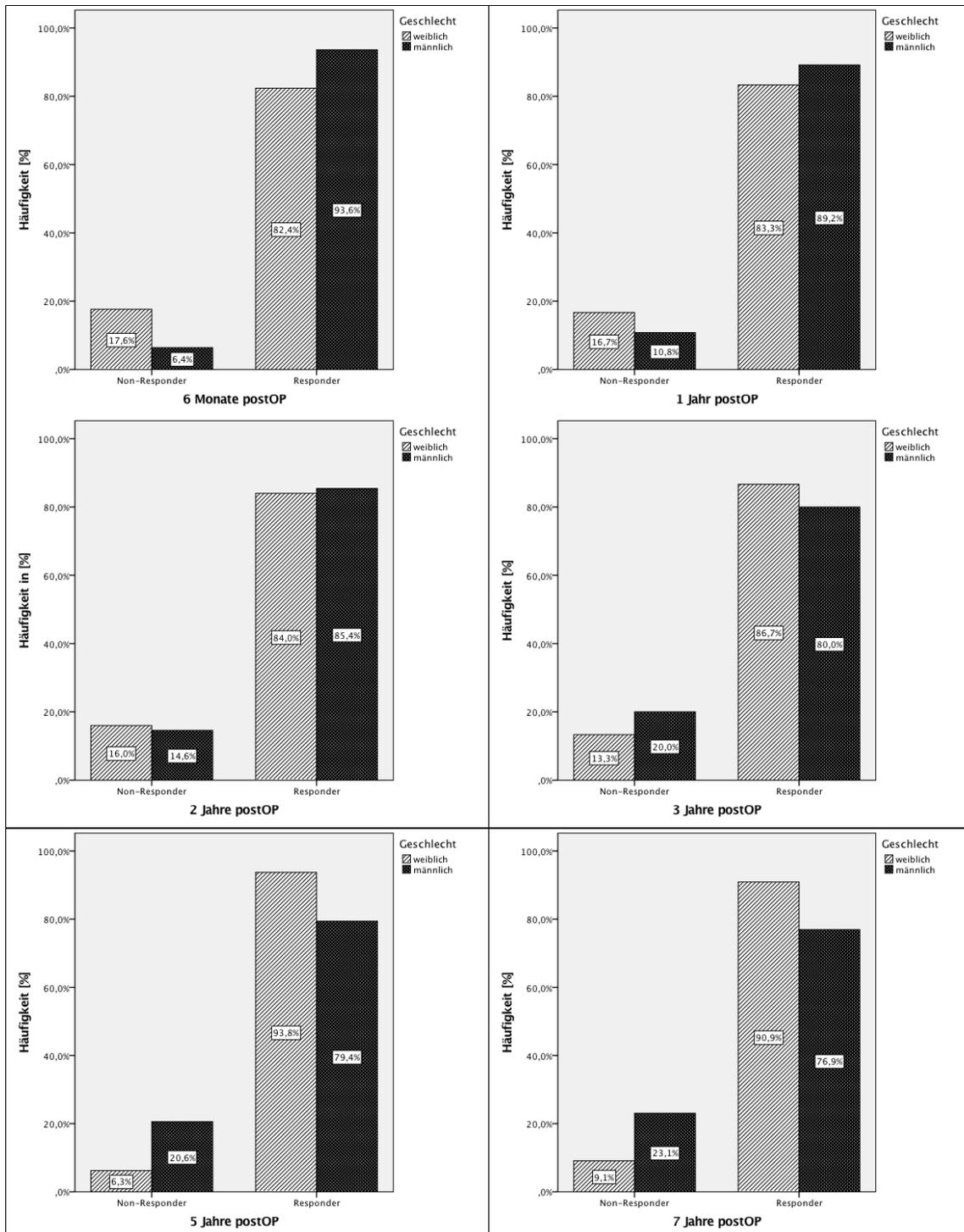
Abb. 36: postoperativ Entwicklung des Medians von BCVA (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt): bezüglich der Visusentwicklung zeigt sich ebenfalls postoperativ zu allen Zeitpunkten eine Visusverbesserung um etwa 1 Zeile in logMAR.

Anhang 3: Auftreten von Komplikationen

Tabelle 34: Auftreten von postoperativen Komplikationen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 10 Jahren in absoluten Zahlen (N) sowie als relative Häufigkeit.

		prä- OP	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Gesamt		131	72	103	77	66	52	41	44
vogt striae	N	35	20	24	20	24	15	10	16
	Häufigkeit [%]	26,7	27,8	23,3	26,0	36,4	28,8	24,4	36,4
Eisenlinie	N	35	7	17	19	12	9	8	4
	Häufigkeit [%]	26,7	9,7	16,5	24,7	18,2	17,3	19,5	9,1
Hornhaut- narben	N	10	7	15	7	9	10	7	5
	Häufigkeit [%]	7,6	9,7	14,6	9,1	13,6	19,2	17,1	11,4
Haze	N	-	14	14	10	9	3	0	4
	Häufigkeit [%]	-	19,4	13,6	13,0	13,6	5,8	0	9,1

Anhang 4: Geschlechterzugehörigkeit innerhalb der Responder und Non-Responder



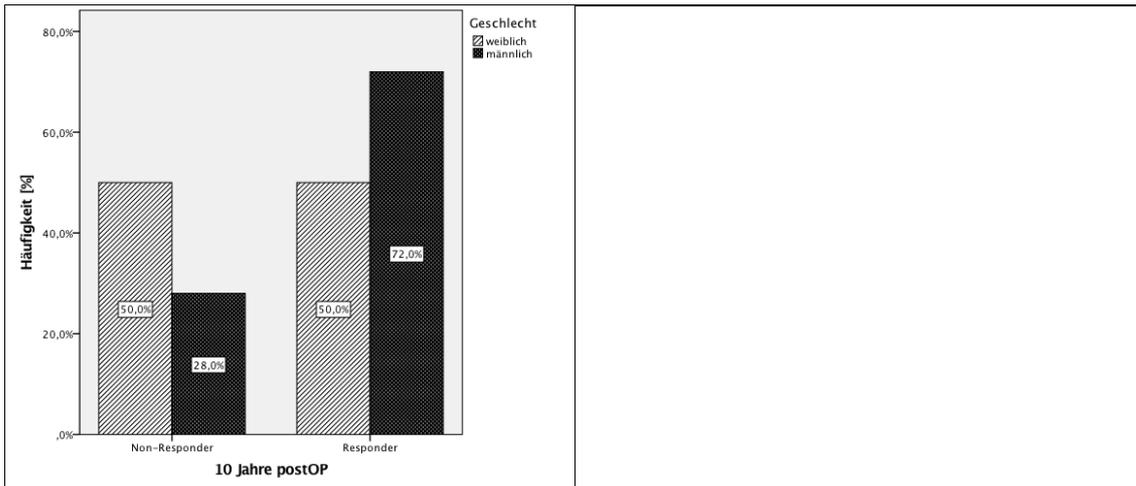
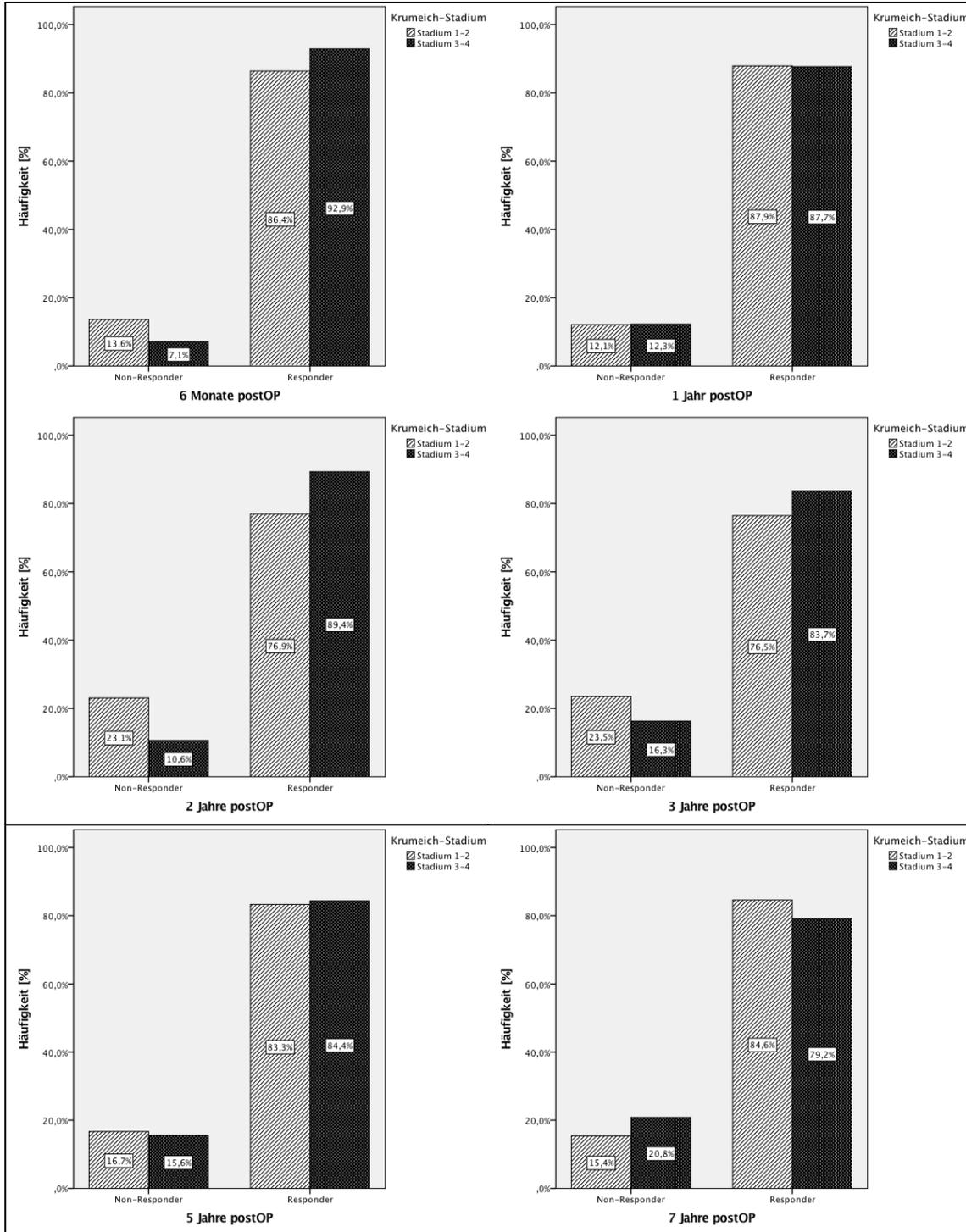


Abb. 37: Geschlechterzugehörigkeit innerhalb der beiden Gruppen zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt:

Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Outcome der Therapie zeigen. Bis 2 Jahre nach dem Eingriff ist der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe der Responder höher als der der weiblichen Patienten. Danach kehrt sich dieses Verhältnis jedoch zunächst um. Nach 10 Jahren überwiegt dann der Anteil männlicher Patienten unter den Respondern erneut.

Anhang 5: prozentuale Verteilung der Patienten mit Stadium 1-2 bzw. 3-4 innerhalb der beiden Gruppen



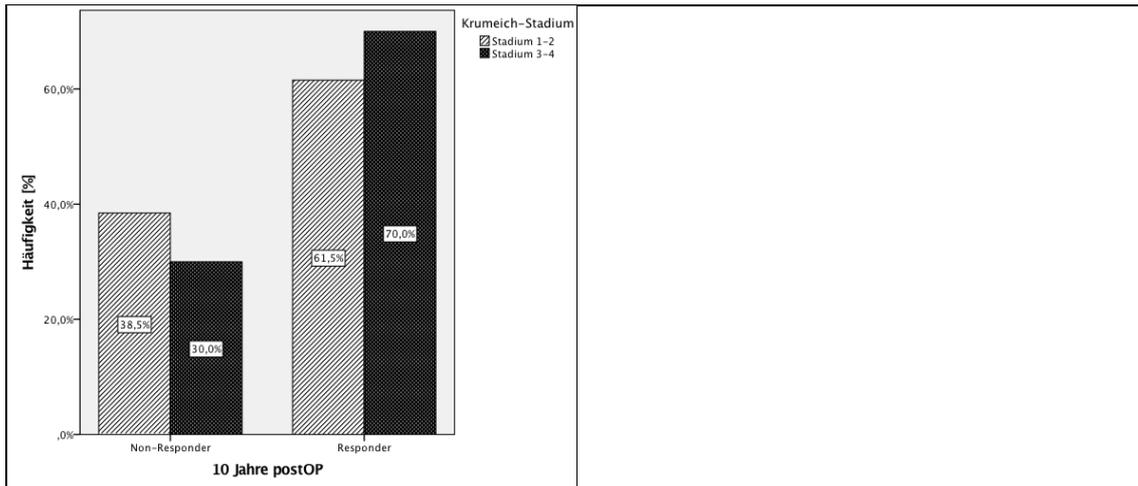


Abb. 38: prozentuale Verteilung der Patienten innerhalb der beiden Gruppen abhängig vom Krankheitsstadium zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten:

Entgegen der Erwartungen zeigt sich für Patienten mit einem präoperativ fortgeschrittenen Krankheitsstadium (3 oder 4) und damit höherem Ausgangs- K_{max} keine vermehrte Zugehörigkeit zur Gruppe der Non-Responder.

Anhang 6: Ergebnisse der logistisch binären Regressionsanalysen in Bezug auf mögliche Risikofaktoren für ein Therapieversagen

Tabelle 35: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Geschlechterverhältnis und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für weibliche Patienten zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Geschlechterverhältnis (weiblich=1) innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	0,318	0,606	0,896	1,625	3,889	3,000	0,389
95% Konfidenzintervall	(0,058-1,758)	(0,165-2,225)	(0,236-3,411)	(0,310-8,531)	(0,436-34,689)	(0,317-28,434)	(0,076-2,001)
Wald-Test	p=0,189	p=0,45	p=0,872	p=0,566	p=0,224	p=0,338	p=0,258

Tabelle 36: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Krankheitsstadium und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten mit einem leichten Krankheitsstadium (1 oder 2) zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Krumeich-Stadium (Stadium 1-2 =1) innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	0,487	1,018	0,397	0,632	0,926	1,447	0,686
95% Konfidenzintervall	(0,090-2,645)	(0,283-3,663)	(0,108-1,457)	(0,159-2,518)	(0,194-4,425)	(0,239-8,757)	(0,158-2,985)
Wald-Test	p=0,405	p=0,979	p=0,164	p=0,515	p=0,923	p=0,687	p=0,615

Tabelle 37: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem präoperativ erhobenen Alter und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten mit einer Zunahme des präoperativen Alters um 10 Jahre zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Altersvergleich innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	0,914	0,941	0,722	0,716	1,304	2,217	1,245
95% Konfidenzintervall	(0,429-1,951)	(0,547-1,620)	(0,421-1,239)	(0,397-1,291)	(0,636-2,675)	(0,889-5,528)	(0,625-2,482)
Wald-Test	p=0,817	p=0,827	p=0,237	p=0,267	p=0,469	p=0,088	p=0,533

Tabelle 38: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem initialen Astigmatismus und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten mit einem Anstieg des präoperativen Astigmatismus um 1dpt zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Astigmatismus innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	0,966	0,955	0,859	0,813	0,887	1,142	0,980
95% Konfidenzintervall	(0,682-1,369)	(0,750-1,217)	(0,680-1,086)	(0,625-1,056)	(0,652-1,207)	(0,804-1,620)	(0,693-1,387)
Wald-Test	p=0,845	p=0,711	p=0,204	p=0,121	p=0,445	p=0,458	p=0,910

Tabelle 39: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem initialen Visus und dem Outcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten mit einem Anstieg des präoperativen BCVA (in log MAR) zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

BCVA innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	11,903	0,628	31,985	0,424	0,160	0,412	3,202
95% Konfidenzintervall	(0,190-744,8)	(0,079-5,016)	(0,598-1710,5)	0,056-3,230)	(0,014-1,895)	(0,033-5,118)	(0,090-113,6)
Wald-Test	p=0,241	p=0,661	p=0,088	p=0,407	p=0,146	p=0,491	p=0,523

Tabelle 40: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen der initialen Pachymetrie am Apex und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten mit einem Anstieg der präoperativ erhobenen Hornhautdicke um 10µm zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

apikale Hornhautdicke innerhalb der beiden Gruppen							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	1,100	1,198	1,017	1,153	1,573	1,533	1,039
95% Konfidenzintervall	(0,835-1,450)	(0,951-1,510)	(0,801-1,290)	(0,906-1,468)	(1,089-2,271)	(0,984-2,387)	(0,825-1,309)
Wald-Test	p=0,497	p=0,126	p=0,892	p=0,246	p=0,016	p=0,059	p=0,743

Tabelle 41: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen einer atopischen Dermatitis und dem Therapieoutcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten ohne Neurodermitis zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Neurodermitis (neg=1) innerhalb der beiden Gruppen (Responder=1)							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	1,371	0,727	2,074	2,1	0,000	1,5	2,333
95% Konfidenzintervall	(0,139-13,526)	(0,084-6,314)	(0,194-22,189)	(0,173-25,521)	(0,000-.)	(0,132-17,037)	(0,131-41,554)
Wald-Test	p=0,787	p=0,773	p=0,546	p=0,560	p=1,0	p=0,744	p=0,564

Tabelle 42: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen Heuschnupfen und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten ohne allergische Rhinitis zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Heuschnupfen (neg=1) innerhalb der beiden Gruppen (Responder=1)							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	3,5	1,793	0,776	0,725	0,718	0,691	1,143
95% Konfidenzintervall	(0,588-20,839)	(0,530-6,070)	(0,181-3,318)	(0,167-3,141)	(0,127-4,051)	(0,114-4,180)	(0,220-5,928)
Wald-Test	p=0,169	p=0,348	p=0,732	p=0,667	p=0,707	p=0,687	p=0,874

Tabelle 43: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Hausstauballergie und dem Outcome zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt. Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten ohne eine Hausstauballergie zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test.

Hausstauballergie (neg=1) innerhalb der beiden Gruppen (Responder=1)							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	1,175	1,273	0,000	0,633	1,029	1,083	0,704
95% Konfidenzintervall	(0,121-11,420)	(0,245-6,600)	(0,000-.)	(0,068-5,882)	(0,104-10,204)	(0,102-11,523)	(0,064-7,742)
Wald-Test	p=0,889	p=0,774	p=0,999	p=0,688	p=0,981	p=0,947	p=0,774

Tabelle 44: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen Zigarettenkonsum und dem Therapieerfolg zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Nichtraucher zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test. Außer 3 Jahren postoperativ lag jeweils eine Quasi-Separation vor.

Rauchverhalten (Nichtraucher=1) innerhalb der beiden Gruppen (Responder=1)							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	0,000	0,000	0,000	0,8	0,000	0,000	0,000
95% Konfidenzintervall	(0,000-.)	(0,000-.)	(0,000-.)	(0,082-7,841)	(0,000-.)	(0,000-.)	(0,000-.)
Wald-Test	p<0,001	p=0,999	p=0,999	p=0,848	p=0,999	p=0,999	p=0,999

Tabelle 45: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer Assoziation zwischen vermehrtem Augenreiben und einer erneuten Krankheitsprogression zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Angegeben ist die relative Chance (Odds Ratio) für Patienten ohne vermehrtes Augenreiben zur Gruppe der Responder zu gehören, sowie das zugehörige Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels Wald-Test. Nach 6 Monaten lag ebenso wie nach 5 und 7 Jahren eine Quasi-Separation vor.

vermehrtes Augenreiben (nein=1) innerhalb der beiden Gruppen (Responder=1)							
	0,5a	1a	2a	3a	5a	7a	10a
Odds Ratio	>100	1,6	4,667	1,0	0,000	>100	0,833
95% Konfidenzintervall	(0,000-.)	(0,081-31,771)	(0,297-73,384)	(0,045-22,175)	(0,000-.)	(0,000-.)	(0,090-7,675)
Wald-Test	p=0,999	p=0,758	p=0,273	p=1,0	p=0,999	p=0,999	p=0,872

Anhang 7: Parameterentwicklung der nicht operierten Partneraugen mit vollständigem Follow-up

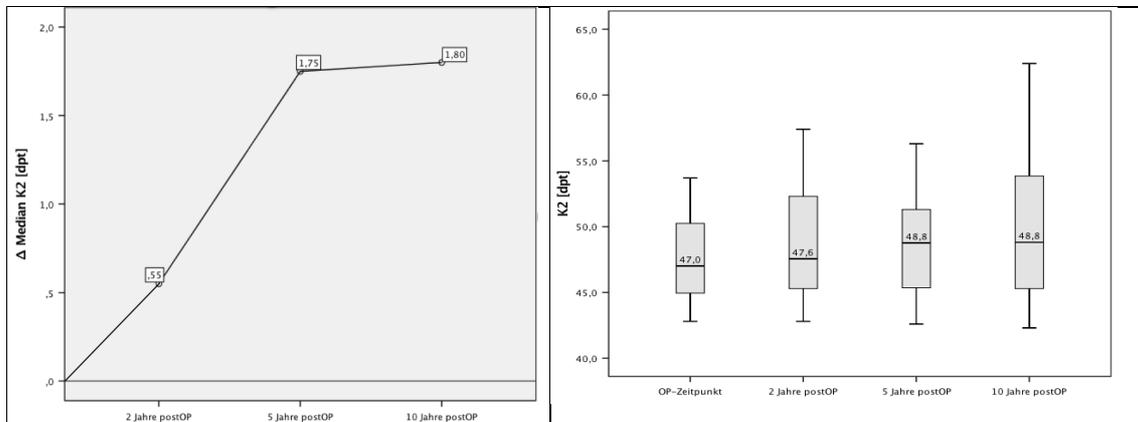


Abb. 39: Entwicklung des Medians von K_2 der nicht operierten Partneraugen im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt). Über den gesamten Zeitraum ist eine kontinuierliche Verschlechterungstendenz zu beobachten.

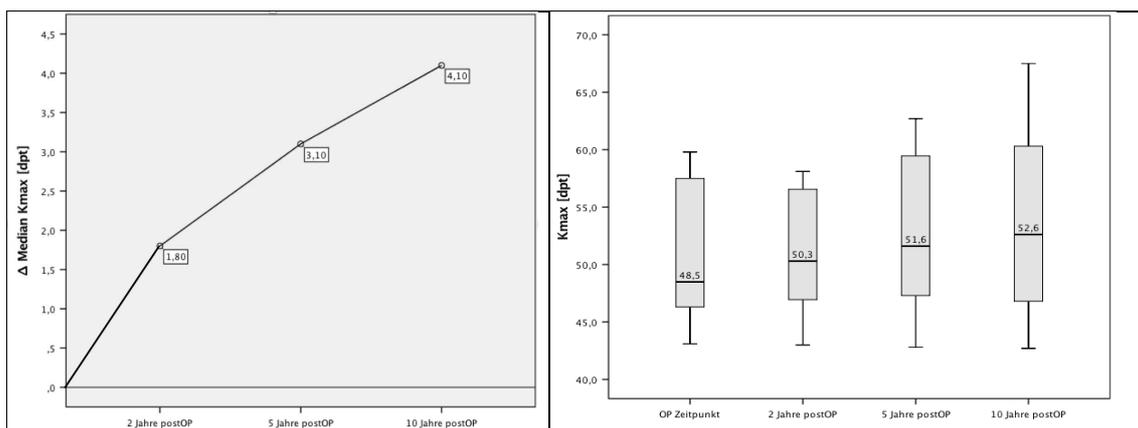


Abb. 40: Entwicklung des Medians von K_{max} der nicht operierten Partneraugen im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt). Wie bei K_2 ist auch für K_{max} eine kontinuierliche Verschlechterung im Verlauf zu beobachten.

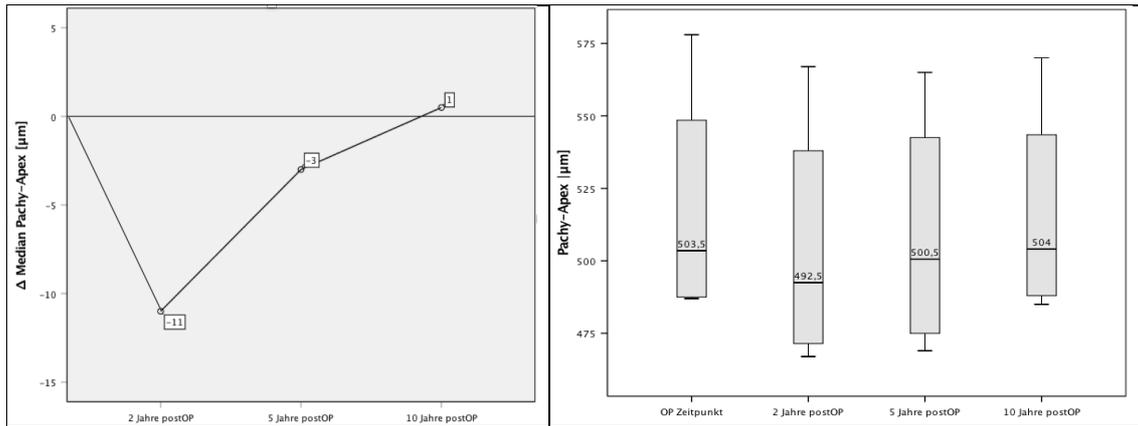


Abb. 41: Entwicklung des Medians der apikalen Hornhautdicke der nicht operierten Partneraugen (links als Liniendiagramm und rechts mittels Boxplots dargestellt).

Anders als erwartet zeigt sich zunächst eine Verdünnung, passend zu einer Progression des keratokonus. Allerdings ist ab 2 Jahren wie auch bei den behandelten Augen eine Tendenz zur Dickenzunahme zu erkennen.

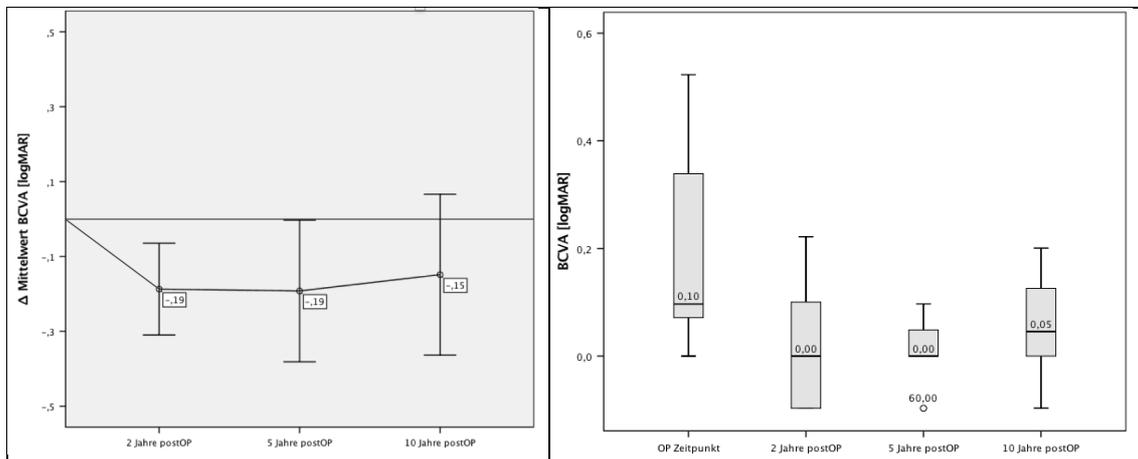


Abb. 42: Entwicklung der BCVA der nicht operierten Partneraugen (links als Liniendiagramm anhand Veränderungen des Mittelwertes mit entsprechender Standardabweichung dargestellt, rechts mittels Boxplots). Auch hier zeigt sich wider Erwarten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine Verbesserung des mittleren BCVA im Vergleich zum initial erhobenen Ausgangswert.

Anhang 8: Votum der Ethik-Kommission bei der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg vom 16.06.2008 (AZ: 89/08)



Ethik-Kommission • Josef-Schneider-Str. 2 D7 • 97080 Würzburg

Herrn
Dr. Daniel Kampik
Augenklinik und Poliklinik der Universität
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. M. Stolberg
Geschäftsstelle: Dr. R. Wölfel
Sekretariat: Fr. S. Schmidt
Telefon 0049 (0)931 / 201 53865
Telefax 0049 (0)931 / 201 61753
Schmidt_S1@klinik.uni-wuerzburg.de

Würzburg, 18.06.2008

Unser Zeichen: **89/08** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Studie: Effektivität des Corneal Cross Linking für die Behandlung des Keratokonus - Retrospektive Studie.

Sehr geehrter Herr Doktor Kampik,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 19.05.2008 wurde die o. g. Studie auf der Basis folgender Unterlagen beraten:

- Patienteninformation und Einverständniserklärung Vernetzung der Hornhaut mittels UV-Strahlung und Vitamin B2 (Cross linking)

Seitens der Ethik-Kommission bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Die Ethik-Kommission empfiehlt folgende Änderungen/Ergänzungen:

- Antragsformular Seite 3, Punkt 6a: Hier wird im Gegensatz zum Studientitel von einer prospektiven, nicht retrospektiven Studie gesprochen. Die korrigierte Seite des Antragsformulars sollte erneut vorgelegt werden.
- Die Patienteninformation sollte den Studientitel gemäß Antrag enthalten.
- Am Ende der Einverständniserklärung wird im Zusammenhang mit dem Widerruf von einer Behandlung gesprochen. Dies sollte gestrichen werden, da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt.

Sie werden um Beachtung folgender Punkte gebeten:

- Ihrem Antrag entsprechend vorzugehen. Änderungen hierzu sind der Ethik-Kommission zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Die Deklaration des Weltärztebundes in der aktuellen Version hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen ist zu beachten.
- Der Ethik-Kommission ist das Studienende anzuzeigen und ein Kurzbericht über das Ergebnis der Studie vorzulegen.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so dass alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Prof. Dr. Dr. M. Stolberg
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp für die Möglichkeit der Promotion an der Augenklinik und Poliklinik Würzburg sowie dessen Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Daniel Kampik danken, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand und jederzeit mit freundschaftlicher Unterstützung für mich ansprechbar war.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. med. Nurcan Üceyler für die Übernahme der fachexternen Betreuung herzlich danken.

Zudem danke ich Frau Carolin Malsch, die mich im Rahmen der statistischen Beratung des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg bei der Auswertung meiner Daten mit guten Ratschlägen unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen danken, ohne deren Unterstützung ich das alles niemals geschafft hätte. Ich danke euch für ein stets offenes Ohr, motivierende Worte, eine tröstende Schulter und euren uneingeschränkten Rückhalt.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Franziska Katharina Seifert
Geburtsdatum	25. Dezember 1990
Geburtsort	Würzburg
Nationalität	Deutsch

Ausbildung

08/2019 bis heute	Assistenzärztin Ophthalmologie Universitätsklinikum Würzburg Augenklinik und Poliklinik
10/2014 bis 06/2019	Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 05/2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 10/2017
10/2012 bis 09/2014	Studium der Humanmedizin Ludwig-Maximilians-Universität München Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09/2014
10/2010 bis 09/2012	Studium der Chemie (B. Sc.) Julius-Maximilians-Universität Würzburg
06/2010	Allgemeine Hochschulreife St.-Ursula-Gymnasium Würzburg

Klinische Erfahrungen

01/2019 bis 04/2019	PJ Augenheilkunde Augenklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg
09/2018 bis 12/2018	PJ Chirurgie Sanglah General Hospital Denpasar, Indonesien
05/2018 bis 09/2018	PJ Innere Medizin Universitätsklinikum Würzburg
08/2016 bis 09/2016	Famulatur Augenheilkunde Augenklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg
03/2016	Famulatur Chirurgie Klinik und Poliklinik für plastische Chirurgie und Handchirurgie am Klinikum rechts der Isar München
08/2015	Famulatur Ambulanz Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg
02/2015 bis 03/2015	Famulatur Allgemeinmedizin Praxis Dres. med. Kuhn, Rosenbauer und Samper-Drösch Würzburg

Kongressbeiträge im Rahmen der Promotion

Vortrag: DOG, Berlin 10/2017
Postervorstellung: ARVO, Vancouver 05/2019
Vortrag: CXL Experts' Meeting Zürich 12/2019

Würzburg, den 05.06.2020