

**Aus dem**  
**Institut für Experimentelle Ophthalmologie der**  
**Universität des Saarlandes**  
**Homburg/Saar**  
**Direktor: Univ.-Prof. Dr. hum. biol. Achim Langenbacher**

---

**SCREENINGMETHODEN BEI**  
**KERATOKONUS**

**DISSERTATION**  
**ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN**  
**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT**  
**DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**  
**2014**

**vorgelegt von Lisa Müßig**  
**geboren am 12.06.1987 in Werdohl**



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung .....	1
1.2 Summary .....	3
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Varianten des Keratokonus.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Material und Methoden.....</b>	<b>13</b>
4.1 Studienaufbau.....	13
4.2 Studienkollektiv.....	15
4.3 Untersuchungsmethoden.....	16
4.3.1 Topographic Modelling System.....	16
4.3.2 Pentacam.....	22
4.3.3 Ocular Response Analyzer .....	29
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
5.1 Topographic Modelling System.....	35
5.2 Pentacam .....	37
5.3 Ocular Response Analyzer .....	39
5.4 ROC-Kurvenanalyse.....	41
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>45</b>
6.1 TMS .....	46
6.2 Pentacam .....	50
6.3 TMS und Pentacam im Vergleich .....	56
6.4 Ocular Response Analyzer .....	59

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Eigene Publikationen.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>77</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Als Keratokonus bezeichnet man eine nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut (Kornea), die sich durch eine progrediente zumeist inferiore oder inferotemporale Verdünnung des Hornhautstromas und einer einhergehenden kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut manifestiert. Bei der modernen gerätegestützten Diagnostik des Keratokonus mittels Videotopographie, Tomographie und Messung der biomechanischen Eigenschaften der Kornea werden eine Vielzahl an Indizes und Parameter als Ergebnis der Untersuchung ausgegeben. In dieser Arbeit wurden die Indizes verschiedener Geräte in Bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität in der Keratokonusdiagnostik sowie auf ihre Trennschärfe zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen verglichen.

**Patienten und Methoden:** In diese prospektive Arbeit wurden 93 Augen von Keratokonuspatienten (Alter  $35 \pm 12$  Jahre) sowie 107 Augen von Normalprobanden (Kontrollgruppe; Alter  $27 \pm 7$  Jahre) eingeschlossen. Das Vorliegen eines Keratokonus wurde anhand des spaltlampenmikroskopischen und des topographischen Befundes gestellt. Ausschlusskriterien bei beiden Gruppen waren: vorangegangene operative Eingriffe am Auge insbesondere eine Crosslinking-Therapie, Glaukome, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankungen des Auges. Aus der Kontrollgruppe wurden zusätzlich alle Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Augen wurden mit dem TMS-5 Topographiesystem, der Pentacam und dem Ocular Response Analyzer (ORA) untersucht. TMS und Pentacam verfolgen einen bildgebenden Ansatz und beschreiben geometrische Veränderungen der Hornhaut. Der ORA hingegen dient zur Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Anhand von Receiver Operator Kurven wurde die Güte verschiedener Keratokonusindizes ermittelt.

**Ergebnisse:** Für die erhobenen Parameter ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Keratokonus- und der Kontrollgruppe ( $p \leq 0,05$ ). Der Brechkraftasymmetrie-Parameter Surface Asymmetry Index (SAI) der TMS und der speziell für die Keratokonusdiagnostik entwickelte TMS-Index Keratokonus Severity Index (KSI) präsentieren eine gute Testgenauigkeit. Die Messwerte der Pentacamparameter Index of Surface Variance (ISV), Topographische Keratokonus Klassifikation (TKC) und Keratokonus Index (KI) zeigen vergleichbare Erkennungsraten. Der Abweichungsparameter Db des Auswerteprogramms „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“ stellt sich als spezifischer und sensitiver Parameter in der Keratokonusdiagnostik dar. Die ORA-Parameter Keratokonus Match Index (KMI) und Keratokonus Match Probability (KMP) zeigen niedrigere Erkennungsraten. Die Messwerte des ORA-Parameters CRF sind tendenziell vergleichbar mit denen der TMS und der Pentacam.

**Schlussfolgerung:** In dieser Arbeit wurde ein Keratokonus mittels topographischer und tomographischer Diagnostik sicherer erkannt als durch die Beurteilung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Indizes wie der SAI oder KSI (TMS) sowie der ISV, die TKC, der KI oder Db (Pentacam) zeigen verbesserte Erkennungsraten als die ORA-Parameter KMI und KMP. Eine Kombination mehrerer Parameter kann möglicherweise zu einer besseren Diagnosestellung beitragen.

## 1.2 Summary

**Purpose:** Keratoconus is a non-inflammatory disease of the cornea, which is associated with a progressive inferior or infero-temporal thinning of the corneal stroma and a conic-like protrusion of the cornea. Due to the modern device-supported diagnosis of keratoconus by topography, tomography and biomechanical properties of the cornea, a large number of parameters and indices are obtained as a result of clinical investigation. The aim of the present study was to investigate how modern screening methods support the diagnosis of keratoconus.

**Patients and methods:** In this prospective study, 93 eyes of 93 keratoconus patients (age  $35 \pm 12$  years) and 107 eyes of 107 healthy subjects (control group, age  $27 \pm 7$  years) were included. Exclusion criteria for both groups were: previous eye surgery, crosslinking therapy, glaucoma, uveitis or other inflammatory diseases of the eye. Patients with a thyroid disorder were excluded from the control group. Eyes were examined using the TMS-5 topographer, Pentacam tomography and Ocular Response Analyzer (ORA). TMS and Pentacam describe geometric changes of the cornea, whereas the ORA measures biomechanical properties of the cornea. Based on receiver operator curves (ROC), the performance of various keratoconus indices was determined.

**Results:** All parameters show statistically significant differences between keratoconus- and control group ( $p \leq 0,05$ ). Surface Asymmetry Index (SAI) and Keratoconus Severity Index (KSI) present good test accuracy. Pentacam parameters Index of Surface Variance (ISV), Topographic Keratoconus Classification (TKC) and Keratoconus Index (KI) are comparable to TMS-parameters. Db of Pentacam's „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“ tool proved to be a sensitive and specific parameter. ORA indices Keratoconus Match Index (KMI) and Keratoconus Match Probability (KMP) show poorer performance. The results of ORA parameter corneal resistance factor (CRF) are comparable to those of TMS- and Pentacam-parameters.

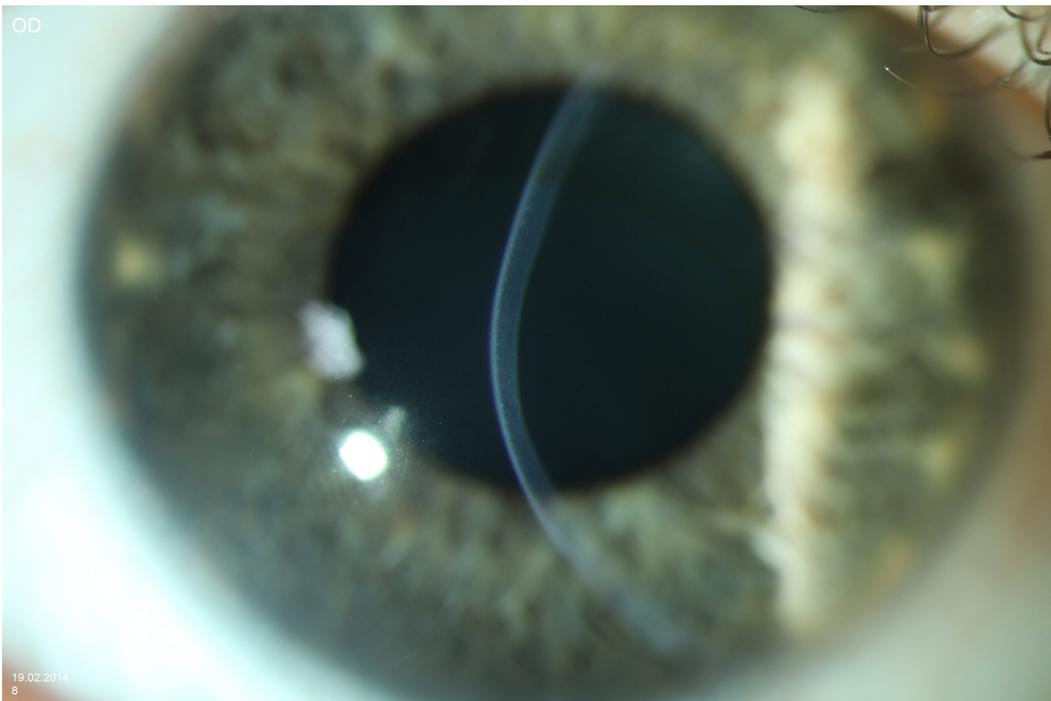
**Conclusion:** In this study, topography and tomography were more reliable in diagnosing keratoconus than evaluating the biomechanical properties of the cornea. SAI and KSI (TMS) as well as ISV, TKC, KI and Db (Pentacam) show better test accuracy compared to KMI and KMP (ORA). However, combination of parameters may yield improved diagnosis of keratoconus.

## 2 Einleitung

Ein Keratokonus ist eine pathologische, nicht entzündliche Veränderung der Hornhaut (Kornea). Diese ist durch eine progrediente zumeist inferior oder inferotemporal gelegene Hornhautstromaverdünnung gekennzeichnet, die mit einer kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut verbunden ist. Der Keratokonus tritt prinzipiell bilateral auf, beginnt aber in der Regel einseitig und betrifft mittelfristig auch das Partnerauge (Bühren et al. 2011, Li et al. 2004, Shirayama-Suzuki et al. 2009). Die Inzidenzangaben variieren je nach geographischer Lage und ethnischer Herkunft. So gibt es Inzidenzangaben von 2,2 : 100.000 in England (Pearson et al. 2000), 1,4 : 100.000 in Finnland (Ihalainen 1986) oder 2 : 100.000 in Minnesota, USA (Kennedy et al. 1986). In der Asir Provinz, Saudi Arabien, wurde eine Inzidenz von 20 : 100.000 beschrieben (Assiri et al. 2005). Des Weiteren wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von Keratokonus und Blutsverwandtschaft, Verwandtenehe und Genpooling beobachtet (Georgiou et al. 2004, Ihalainen 1986, Jacobs & Dohlman 1993, Kok et al. 2012). In Yorkshire, England wurde die Inzidenz von Keratokonus unter Kaukasiern und Asiaten untersucht. Bei Asiaten, die hauptsächlich pakistanischer Abstammung waren, trat ein Keratokonus bis zu 7,5-mal häufiger auf. In dieser Bevölkerungsgruppe ist die Cousin-/Cousinenehe nicht unüblich (Georgiou et al. 2004, Kok et al. 2012). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Georgiou et al. 2004, Ihalainen 1986, Owens & Gamble 2003, Pearson et al. 2000). Zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt manifestiert sich die Krankheit klinisch, jedoch beginnt sie häufig schon in der Pubertät (Bühren et al. 2011, Kok et al. 2012, Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006). Die Patienten fallen oft erstmals durch eine fortschreitende Myopisierung, einen schlecht korrigierbaren Visus, einen progredienten irregulären Astigmatismus oder eine zunehmende Kontaktlinsenunverträglichkeit auf (Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006). Die Ätiologie ist bislang noch ungeklärt. Eine erbliche Komponente wird in Form einer autosomal-dominanten Vererbung mit unvollständiger Penetranz diskutiert. Allerdings weisen nur 6 - 10% der Patienten eine positive Familienanamnese auf

(Ihalainen 1986, Krachmer et al. 1984, Rabinowitz 1998). Eine Assoziation des Keratokonus mit einer Reihe systemischer Erkrankungen wird beobachtet. Bei Trisomie 21 (Cullen & Butler 1963, Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006, Rabinowitz 1998), kongenitaler Leber'scher-Amaurose (Elder 1994), Atopien (Owens & Gamble 2003, Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006, Harrison et al. 1989, Rabinowitz 1998) oder Mitralklappenprolaps (Sharif et al. 1992) kommt der Keratokonus gehäuft vor. Auch bestimmte okuläre Begleiterkrankungen scheinen in Verbindung mit der Entstehung eines Keratokonus zu stehen. So wird bei schlecht angepassten Kontaktlinsen die Entwicklung eines Keratokonus häufiger beobachtet (Jacobs & Dohlman 1993, Kim et al. 1999). Ob Augenreiben die Entstehung von Keratokonus begünstigt (Kim et al. 1999, Lindsay et al. 2000, Owens & Gamble 2003) oder ob Augenreiben als Symptom anderer Erkrankungen, bei denen Keratokonus gehäuft auftritt, anzusehen ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Bühren et al. 2006, Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006).

Je nach Schweregrad des Keratokonus sind verschiedene klinische Zeichen des Keratokonus erkennbar. Bei leichter klinischer Ausprägung kann ein irregulärer Scherenreflex in der Skiaskopie auf einen Keratokonus hindeuten (Bühren et al. 2011). Im fortgeschrittenen Stadium ist bei der Spaltlampenuntersuchung (Abbildung 1) die zentrale und inferiore Ausdünnung mit Vorwölbung der Kornea sowie Vernarbung des Hornhautstromas sichtbar (Bühren et al. 2011, Rabinowitz 1998). Zudem sind feine, vertikale Stresstreifen (Vogt'sche Linien) erkennbar, die durch die Spannungsveränderung der Hornhaut bedingt sind. Durch Druck von außen auf das Auge verstreichen die Vogt'schen Linien (Bühren et al. 2011, Corbett et al. 1999). In den oberflächlichen Hornhautschichten entsteht aufgrund vermehrter Eisenablagerungen ein bräunlich-grüner Ring um die Konusbasis, der Kayser-Fleischer-Ring genannt wird (Corbett et al. 1999). Das Munson-Zeichen beschreibt die dreieckige Ausbeulung des Unterlids bei Blick zu Boden (Bühren et al. 2011, Kühle & Busse 1991).



**Abbildung 1: Spaltlampenbild eines Keratokonus**

Zur modernen gerätegestützten Diagnostik des Keratokonus gehört die Videotopographie der Hornhautvorderfläche sowie die Tomographie der Hornhaut (Topographie der Rückfläche und Pachymetrie) und die Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut.

Das Topographic Modelling System (TMS; Tomey Corp., Nagoya, Japan), ein etabliertes Gerät im klinischen Alltag, baut auf der placidobasierten computerisierten Hornhauttopographie auf (Goebels et al. 2013, Seitz et al. 1997). Als Ergebnis bei der Untersuchung erhält man eine zweidimensionale farbkodierte Höhen- oder Krümmungs-/Brechkraftkarte. Zudem liefert das TMS eine Reihe statistischer Indizes, welche jeweils ein bestimmtes Charakteristikum der Hornhaut quantifizieren und somit den Vergleich von Hornhauttopographien verschiedener Augen objektivieren und erleichtern. Zur Unterstützung und Quantifizierung der topographischen Keratokonusdiagnose wurden spezielle Hornhautindizes und Detektionsprogramme entwickelt.

Die Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), ebenfalls klinisch etabliert, erfasst auf der Basis der Projektion eines Lichtspalts die diffuse Volumenstreuung der Hornhaut und der Strukturen des vorderen

Augenabschnittes. Dieses Verfahren erlaubt eine Analyse der gesamten Kornea mit Topographie, Pachymetrie (Hornhautdickenmessung), Analyse der Rückfläche sowie eine Analyse der Vorderkammer. Auch hier erhält man als Ergebnis der Untersuchung eine Topographiekarte sowie eine Reihe statistischer Indizes.

Einen nicht bildgebenden Ansatz verfolgt der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert, Depew, NY, USA) zur Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Unter der Annahme, dass die Hornhaut viskoelastisch ist, wird ihr Deformationsverhalten analysiert und in einem Biokorneogramm dargestellt und mittels verschiedener Indizes beschrieben.

### ***Zielsetzung der Arbeit***

Die bisherige gerätegestützte Diagnostik beschränkt sich wegen der subjektiven Beurteilung der Topographie auf die Auswertung sogenannter Keratokonusindizes, die die Veränderung an der Hornhautvorderfläche beschreiben. Dabei bleiben eine Verdünnung und Veränderung der Rückfläche, sowie biomechanische Veränderungen der Hornhaut weitgehend unberücksichtigt. In der Vergangenheit wurden weitere Diagnosesysteme und Parameter eingeführt, die die Rückfläche und die Biomechanik mit in Betracht ziehen. Hierbei sind vor allem die Pentacam und ihre Keratokonusindizes nach Belin/Ambrósio (Ambrósio et al. 2011) sowie der Ocular Response Analyzer (Gatzioufas & Seitz 2013, Labiris et al. 2013) anzuführen. Bei jedem dieser Geräte werden eine Vielzahl an Parametern und Indizes als Ergebnis der Untersuchung ausgegeben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu überprüfen, inwiefern etablierte und neue Diagnosegeräte mit ihren implementierten Maßzahlen zur Erkennung und Klassifikation des Keratokonus (sogenannte Keratokonusindizes) empfindlich und spezifisch zur Diagnose eines Keratokonus sind. Zusätzlich wurde untersucht welche Kenngrößen die größte Trennschärfe zwischen Gesunden und Augen mit Keratokonus erlauben.

### 3 Varianten des Keratokonus

#### *Forme fruste Keratokonus*

Die Ausprägung des Keratokonus kann sowohl zwischen den beiden Augen eines Patienten als auch zwischen verschiedenen Patienten stark variieren. Ein klinisch fortgeschrittenes Stadium des Keratokonus ist in der Regel verlässlich mittels Hornhauttopographie und der Untersuchung an der Spaltlampe diagnostizierbar. Oftmals beginnt die Krankheit aber schon viel früher. Von Amsler wurde der Begriff „forme fruste Keratokonus“ eingeführt (Amsler 1961). Forme fruste Keratokonus oder aber auch subklinischer Keratokonus genannt, bezieht sich auf das Partnerauge eines klinisch auffälligen unilateralen Keratokonus, welches (noch) keine klinischen Veränderungen aufweist (Saad & Gatinel 2010). Die placidobasierte Topographie kann eventuell schon in Form einer lokalisierten Versteilung der Kornea verändert sein (Klyce 2009). Lexikalisch wird forme fruste definiert als „eine unvollständige oder ungewöhnliche Form eines Syndroms oder einer Krankheit“ (Klyce 2009, Saad & Gatinel 2010).

Hingegen wird bei Patienten mit abnormer Hornhauttopographie, aber ohne klinischen Keratokonus von einem Verdacht auf Keratokonus gesprochen (Klyce 2009). Die Auffälligkeiten in der Hornhauttopographie können sich zum Beispiel als Versteilung der Kornea in einer bestimmten Region, zumeist inferior oder in der Darstellung einer asymmetrischen achsenverzerrten Fliege äußern (Klyce 2009).

In der refraktiven Chirurgie, vor allem bei der LASIK (Laser-in-situ-Keratomileusis), gilt es diese minimalen Hornhautveränderungen zu erkennen. Forme fruste Keratokonus stellt eine Kontraindikation für die refraktive Chirurgie dar (Bühren et al. 2006, Johnson et al. 2011). Durch den Gewebeabtrag in der Kornea bei LASIK kann die postoperativ vermehrte mechanische Instabilität zu einer iatrogenen Ektasie und der Entwicklung bzw. Progression des Keratokonus führen (Klyce 2009, Schweitzer et al. 2010).

### ***Keratokoncus posticus***

Eine weitere Form des Keratokonus stellt der Keratokonus posticus dar, der sich durch eine vermehrte Krümmung der kornealen Rückfläche äußert. Die Hornhautvorderfläche weist in der Regel keine pathologischen Veränderungen auf (Bowman et al. 1979). Der Keratokonus posticus kann in zwei Formen unterteilt werden: bei der generalisierten Form (Keratokoncus posticus totalis bzw. generalis) kommt es zu einer kompletten posterioren Stromaverdünnung mit konusartiger Vorwölbung. Der Keratokonus posticus circumstrictus (lokale Form) hingegen beschreibt die umschriebene Versteilung und Ausdünnung der Hornhautrückfläche mit Konusbildung (Bowman et al. 1979).

In der Literatur wird diskutiert, ob der Keratokonus an der Hornhautrückfläche beginnt. Bei der frühesten Form des Keratokonus (forme fruste Keratokonus) wurden Höhenveränderungen der kornealen Rückfläche als erste Anzeichen beobachtet (Belin & Khachikian 2009, Rao et al. 2002, Schlegel et al. 2008).

### ***Klassifikation***

Es existieren zwei klinische Klassifikationssysteme des Keratokonus: nach Amsler (Tabelle 1) und nach Krumeich (Tabelle 2). Das Klassifikationsschema von Amsler wurde von Muckenhirn um die Hornhautexzentrizität erweitert (Tabelle 1).

Grad	Amsler-winkel	zentrale Radien	Visus mit Brille	Visus mit Kontakt-linsen	Transparenz	Hornhaut-dicke	Exzen-trizität
1	0° - 3°	> 7,5 mm	1,0 - 0,8	> 1	normal	0,5 mm	< 0,8
2	4° - 9°	7,5 - 6,5 mm	0,8 - 0,2	1,0 - 0,8	normal	0,5 mm	0,8 - 1,2
3	> 9°	6,5 - 5,8 mm	0,2 - 0,1	0,8 - 0,4	leicht trüb	0,25 mm	1,2 - 1,5
4	nicht messbar	< 5,8 mm	< 0,1	0,4 - 0,2	stark trüb	< 0,2 mm	> 1,5

**Tabelle 1: Klassifikation des Keratokonus in vier Stadien nach Amsler (Stoiber 2008).** Der Amslerwinkel wird mit dem Ophthalmometer gemessen. Aufgrund der Konusbildung bei Keratokonus vermindern sich die zentralen Hornhautradien zunehmend. Eine Visusminderung ist charakteristisch bei Keratokonus. Durch die Hornhautstromaverdünnung mit kegelförmiger Vorwölbung der Kornea kommt es zu einer progredienten Hornhautdickenabnahme. Durch die Exzentrizität wird die periphere Abflachung der kegelförmigen kornealen Vorderseite beschrieben. Gesunde Korneae weisen eine Exzentrizität zwischen 0,4 und 0,7 auf. Bei Keratokonus nimmt die periphere Abflachung durch die verstärkte Konusbildung zu (Grünauer-Kloevekorn & Duncker 2006).

Stadium	klinische Kriterien
Stadium 1	exzentrische Hornhautversteilung induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von $\leq 5$ D Hornhautradien $\leq 48$ D Vogt'sche Linien, keine Narben
Stadium 2	induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von $> 5$ D bis $\leq 8$ D Hornhautradien $\leq 53$ D keine zentralen Hornhautnarben Hornhautdicke $\geq 400$ $\mu\text{m}$
Stadium 3	induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von $> 8$ D bis $\leq 10$ D Hornhautradien $> 53$ D keine zentralen Hornhautnarben Hornhautdicke 200 - 400 $\mu\text{m}$
Stadium 4	Refraktion nicht messbar Hornhautradien $> 55$ D zentrale Hornhautnarben Hornhautdicke $\leq 200$ $\mu\text{m}$

**Tabelle 2: Keratokonusklassifikation nach Krumeich (Krumeich & Daniel 1997):** Krumeich bezieht in sein vier-stufiges Klassifikationsschema neben der Refraktion, der Hornhautradien und der Hornhautdicke auch klinische Keratokonuszeichen wie die bereits beschriebenen Vogt'schen Linien und die narbigen Veränderungen der Hornhaut mit ein.

### ***Biomechanische Veränderungen***

Die Hornhaut ist ein viskoelastisches Gewebe. Bislang sind die biomechanischen Faktoren, die die Festigkeit, die Elastizität und die Dämpfung der Hornhaut bestimmen, unvollständig geklärt.

Die Widerstandskraft der Hornhaut wird durch eine besondere Anordnung und Verflechtung der Kollagenfasern im Hornhautstroma mitbestimmt (Gatzioufas & Seitz 2013, Meek et al. 2005). An Keratokonus erkrankte Korneae weisen eine verringerte Anzahl an weniger gleichmäßig angeordneten und geringer verflochtenen Kollagenlamellen auf (Meek et al. 2005, Morishige et al. 2007, Sherwin & Brookes 2004, Takahashi et al. 1990). Aufgrund einer verminderten Verankerung der Kollagenlamellen in der Bowman-Lamelle könnte die mechanische Stabilität und Integrität bei Keratokonuskorneae reduziert sein (Gatzioufas & Seitz 2013, Morishige et al. 2007).

Weiterhin wurden bei Keratokonus Veränderungen in der Grundsubstanz der Hornhaut mit einem veränderten Gehalt und einer veränderten Zusammensetzung an Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen beobachtet, welche die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut beeinflussen (Tanaka et al. 2003, Terai et al. 2012).

Die Dämpfungseigenschaften der Hornhaut werden wesentlich durch die Viskosität der Grundsubstanz und der Kollagen-Matrix-Wechselwirkung beeinflusst (Spörl et al. 2009).

### **Therapie**

Zur Therapie des Keratokonus wird anfangs der Ausgleich der Myopie und des Astigmatismus mittels sphäro-zylindrischer Brillengläser versucht. Bei Progression des Astigmatismus oder bei nicht zufriedenstellender Visuskorrektur durch eine Brille, kann die Anpassung von harten Kontaktlinsen in Erwägung gezogen werden. Diese wirken wie ein Druckverband auf das Auge (Küchle & Busse 1991). Eine relativ neue Therapieoption ist das Crosslinking. Hierbei kann durch die kombinierte intraokulare Gabe von Riboflavin und der Bestrahlung der Hornhaut mit UVA-Licht eine Freisetzung von Sauerstoffradikalen und so eine vermehrte Quervernetzung der Kollagenfasern der Kornea erreicht werden. Durch die Kollagenvernetzung kann eine erhöhte mechanische Stabilität der Hornhaut erzielt werden. Bei Keratokonus dient dies der Stabilisierung des Konus, dem Rückgang des Astigmatismus und der Visusstabilisierung (Messmer 2013).

Bei weit fortgeschrittenem Keratokonus ist eine perforierende Keratoplastik (durchgreifende Hornhauttransplantation) erforderlich. Bei diesem Verfahren wird eine alle Schichten umfassende Hornhautscheibe des Spenders sowie des Empfängers trepaniert (ausgeschnitten). Die Trepanation kann als Excimer-Laser-Trepanation durchgeführt werden, welche den Vorteil des kontaktlosen Schneidens birgt, und somit keine mechanische Deformation der Hornhaut hervorruft (Seitz et al. 2011). Das geeignete Spenderhornhautscheibchen wird in das Empfängerbett mit einer zweireihigen doppelt-fortlaufenden Kreuzstichnaht eingenäht. Diese Nahttechnik birgt den Vorteil einer besser verteilten Fadenspannung bei einem geringen Verbrauch an Nahtmaterial (Hoffmann 1976). Die Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes verfügt als Kompetenzzentrum über die Möglichkeit all diese Therapieoptionen anzubieten und besitzt eine Hornhautbank (LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz) zur Kultivierung humaner Spenderhornhäute.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studienaufbau

Für die Studie wurden gesunde Probanden und Patienten mit gesicherter Keratokonusdiagnose untersucht. Insgesamt wurden 93 Patienten, die sich vorwiegend mittwochs vormittags in der regulären Hornhaut-Sprechstunde vorstellten, in die Studie einbezogen. Die Diagnose eines Keratokonus wurde der Patientenakte entnommen. Diese wurde anhand des spaltlampenmikroskopischen und des topographischen Befundes gestellt. Bei der topographischen Befundung hat der Parameter Topographische Keratokonusklassifikation (TKC) der Pentacam einen großen Stellenwert. Das Auge mit der geringeren Ausprägung wurde ausgewählt. Bei gleichem Keratokonusstadium beider Augen wie auch bei der Kontrollgruppe wurde standardmäßig das rechte Auge ausgewählt. Als Kontrollgruppe dienten 107 Probanden aus dem persönlichen Umfeld der Untersucherin und das Personal der Klinik für Augenheilkunde. Alle eingeschlossenen Augen wurden mit dem TMS-5 Topographiesystem (Tomey Corp., Nagoya, Japan), der Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) und der ORA (Reichert, Depew, NY, USA) untersucht. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum vom 13. Oktober 2010 bis zum 20. Januar 2012 statt und wurden von der Untersucherin oder auch von dem Personal der Augenklinik durchgeführt.

Zur Erfassung der Daten und Auswertung wurde eine relationale Datenbank (Microsoft, Access) entworfen, in welche die erhobenen Daten eingegeben wurden (Abbildung 2). Die statistische Aufarbeitung mittels IBM SPSS Version 19 wurde auf Basis der zuvor angelegten Datenbank durchgeführt. Es wurde die Spezifität und Sensitivität verschiedener skalarer Keratokonusindizes anhand von Receiver Operator Kurven (ROC) ermittelt. In ROC-Kurven ist die Sensitivität (x-Achse) gegen 1 minus die Spezifität (y-Achse) aufgetragen. Durch die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde die Testgenauigkeit der Parameter bestimmt. Eine AUC von 1,0 zeigt an, dass der Parameter perfekt zwischen beiden Gruppen unterscheiden

kann. Ein Wert von 0,5 hingegen resultiert in einer Diagonalen in der ROC-Kurve und deutet auf eine Zufallsverteilung der Werte hin. Um Vergleiche zwischen der Keratokonus- und der Kontrollgruppe anzustellen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei wurde ein Niveau von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

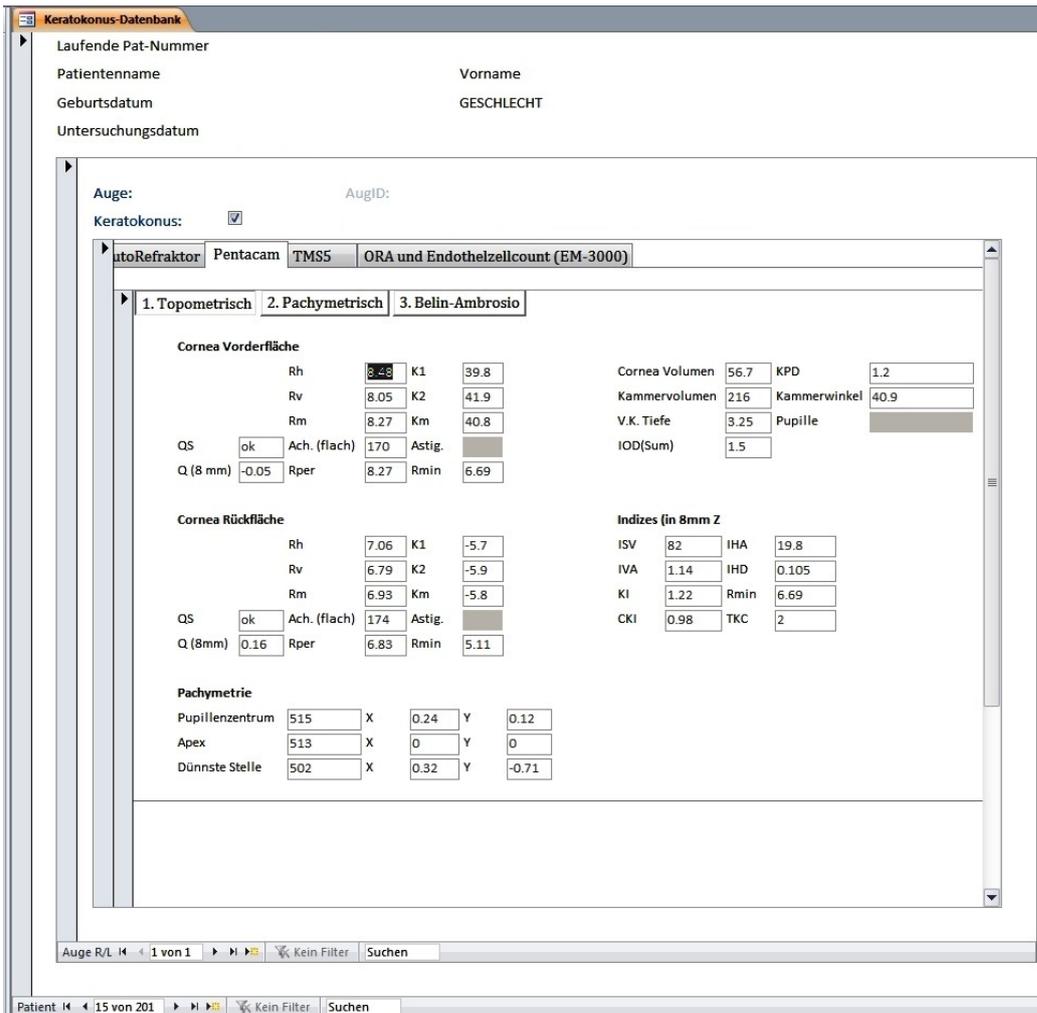


Abbildung 2: Screenshot der relationalen Datenbank, welche mit Hilfe des Programms Microsoft Access erstellt wurde.

## 4.2 Studienkollektiv

In die Studie wurden 93 Augen von 93 Patienten mit gesicherter Keratokonusdiagnose eingeschlossen, die sich zwischen dem 18. November 2010 und dem 20. Januar 2012 in der Hornhautsprechstunde der Augenklinik vorstellten. Darunter waren 14 Frauen und 79 Männer. Das mittlere Alter betrug  $35 \pm 12$  Jahre und die Augenverteilung war mit 49 rechten und 44 linken Augen nahezu ausgeglichen. Die Einschlusskriterien der Patienten waren: ein diagnostizierter Keratokonus und ein Auge pro Patient. Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt: vorangegangene operative Eingriffe am Auge, insbesondere eine Crosslinking-Therapie, Glaukom, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankungen des Auges. Die Untersuchungen an den drei Geräten fanden aufeinanderfolgend an einem Tag statt und wurden von der Untersucherin oder zum Teil auch vom Personal der Augenklinik durchgeführt.

Die Kontrollgruppe bestand aus 105 rechten Augen und 2 linken Augen von 107 Probanden mit unauffälligem augenärztlichem Befund. Davon waren 55 Frauen, 52 Männer und das mittlere Alter betrug  $27 \pm 7$  Jahre. Die Einschlusskriterien in diese Gruppe waren: kein Keratokonus, ein Auge pro Proband und eine Kontaktlinsenkaenz von mindestens drei Tagen. Probanden mit einer Schilddrüsenerkrankung, insbesondere einer Über- oder Unterfunktion oder einem Keratokonus wurden ausgeschlossen (siehe Kahán et al. 1990, Nemet et al. 2010). Die weiteren Ausschlusskriterien (vorangegangene operative Eingriffe am Auge, insbesondere eine Crosslinking-Therapie, Glaukom, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankung) entsprachen denen des Patientenkollektivs. Die Untersuchungen fanden zwischen dem 13. Oktober 2010 und dem 29. Juli 2011 statt. Wie auch bei den Keratokonuspatienten wurden die Untersuchungen innerhalb eines Tages entweder von der Untersucherin oder vom Personal der Klinik für Augenheilkunde vorgenommen.

## 4.3 Untersuchungsmethoden

### 4.3.1 Topographic Modelling System

Zur Hornhauttopographie wurde das Gerät TMS-5 verwendet. Das TMS-5 vereint zwei Messprinzipien: die placidobasierte Hornhauttopographie und die Spaltlichtmethode zur Vermessung der vorderen Augenkammer. In dieser Studie wurden lediglich Daten aus der Hornhauttopographie verwendet. Unter der Hornhauttopographie wird ein Verfahren verstanden, bei welchem ein beleuchtetes Muster auf die Hornhaut projiziert wird. Der präkorneal aufliegende Tränenfilm reflektiert das Muster direkt in die Kamera. Die Bilder werden durch den Vergleich mit Kalibrierungskörpern computergestützt analysiert (Grehn & Kampik 2003, Kroll et al. 2008). Ausgehend von einem zentralen Referenzpunkt, zumeist die Reflektion des Fixationslichts, kann die Position jedes Punktes des Bildes mathematisch bestimmt werden. Die erhaltenen Rohdaten werden in topographische Informationen umgerechnet. So ist es möglich, die dreidimensionale Form der Kornea aus dem zweidimensionalen Bild zu rekonstruieren (Corbett et al. 1999).

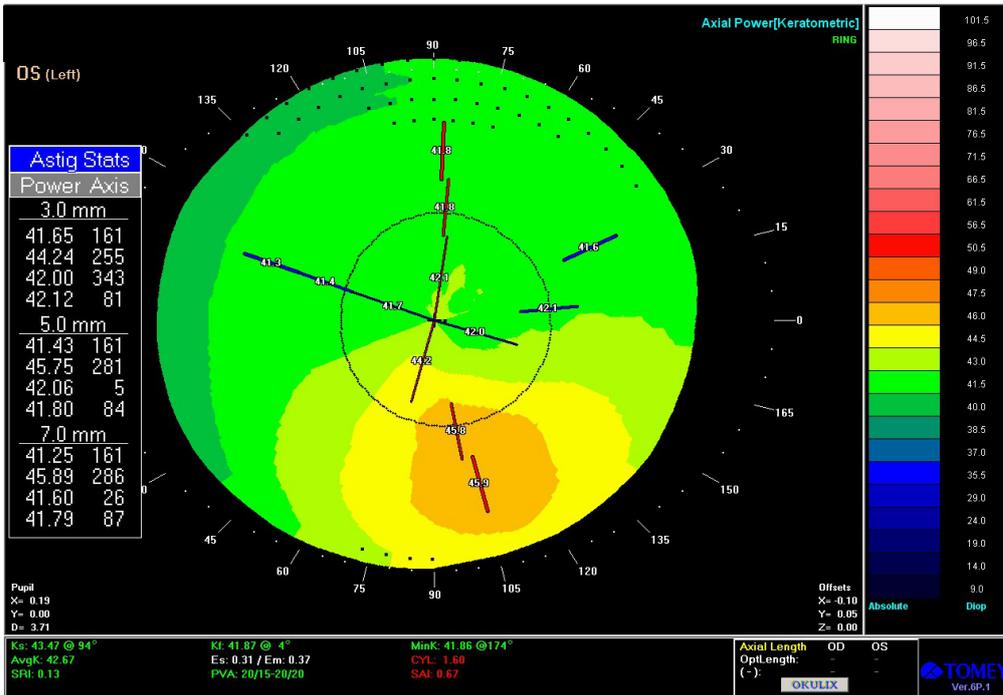
Zur topographischen Darstellung wird in der Regel die zweidimensionale farbkodierte Höhen- oder Krümmungs-/Brechkraftkarte herangezogen (Abbildung 3) (Corbett et al. 1999). Hierbei wird die Hornhautoberfläche zweidimensional (x- und y-Achse) dargestellt, die dritte Dimension (Höhe oder Krümmung/Brechkraft) wird durch die Farbkodierung erreicht. Bereiche mit derselben Höhe/Krümmung/Brechkraft werden in der gleichen Farbe dargestellt. Warme Farben wie rot, orange oder gelb stehen für steile Areale (hohe Brechkraft), kalte Farben (grün und blau) für flachere Areale (geringe Brechkraft) (Bach et al. 2003, Corbett et al. 1999).

Das farbkodierte Diagramm kann mit einer absoluten Skala oder einer relativen (normalisierten) Skala angegeben werden. Die absolute Skala ist fix und ermöglicht so eine gute Verlaufskontrolle oder den Vergleich von Topographiekarten beider Augen eines Patienten oder verschiedener Patienten (Corbett et al. 1999, Tomey 2009). Betrachtet man die Hornhaut eines Gesunden,

liegt die Topographie meist im Gelbgrün-Spektrum der Skala (Corbett et al. 1999). Bei der relativen Skala wird ein bestimmter Satz an Farben dem Dioptrienbereich der individuellen Kornea zugeordnet, wobei die durchschnittliche Brechkraft in der Mitte der Skala positioniert ist. Der Vorteil bei dieser Skala liegt darin, dass die Abstufungen kleiner gewählt werden können und die Topographiekarte somit detaillierter ist (Tomey 2009). Die Topographiekarte ist durch die individualisierte Skala hingegen nur noch eingeschränkt vergleichbar mit den Voruntersuchungen oder den Karten anderer Patienten (Corbett et al. 1999). Die Einheit der Höhenkarte beträgt mm oder  $\mu\text{m}$ . Die Krümmung wird in  $1/\text{m}$  angegeben und besitzt die Einheit Dioptrie (dpt).

In Bezug auf den Keratokonus dient die Höhenkarte zur Lokalisation der Spitze (Apex) des Konus, welcher den höchsten Punkt der Kornea darstellt. Auf den Krümmungs- und Brechkraftkarten liegen die Krümmungs- und Brechkraftmaxima normalerweise unterhalb des Apex. Der Keratokonus stellt sich hier typischerweise in Form einer asymmetrischen Fliege dar. Dieses Muster entsteht durch die peripher stark abgeplattete (prolate) Form und dem irregulären Astigmatismus der Hornhautoberfläche bei Keratokonus (Abbildung 3) (Corbett et al. 1999). Die Ringe der Placidoscheibe werden beim Keratokonus verzerrt widergespiegelt. Am Krümmungs-/Brechkraftmaximum, zumeist inferozentral, liegen sie näher beieinander. In den flacheren Regionen der Kornea hingegen gehen sie weiter auseinander. Dieses Phänomen wird vor allem bei fortgeschrittenen Stadien des Keratokonus beobachtet, milde Formen weisen oftmals noch keine Verzerrungen auf (Abbildung 4) (Corbett et al. 1999).

a)



b)

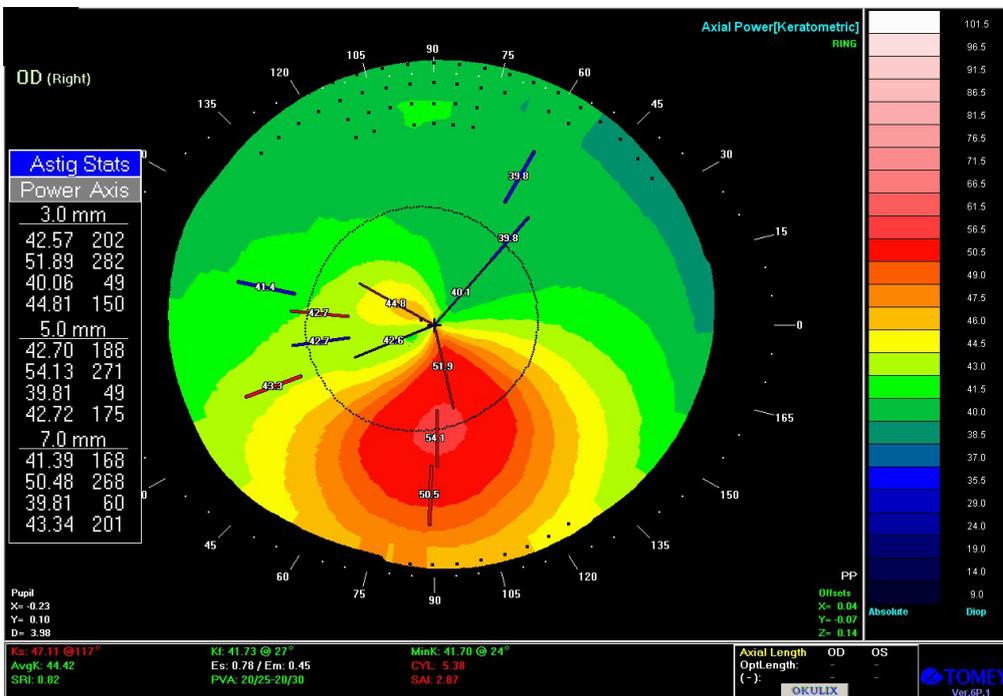


Abbildung 3: Ausgabe des TMS mit der Standarddarstellung „Single Map“: das rechte Auge (a) wird als Keratokonus klassifiziert, während das linke Auge (b) noch als Frühform eingestuft wird. Das an Keratokonus erkrankte Auge (a) zeigt in der Topographie die oben beschriebene Form einer „asymmetrischen Fliege“.

Das TMS-5 liefert eine Reihe statistischer Indizes, welche jeweils ein bestimmtes Charakteristikum der Hornhaut quantifizieren und somit den Vergleich von Hornhauttopographien verschiedener Augen objektivieren und erleichtern (Abbildung 4). Für diese Studie wichtige Skalengrößen sind der Surface Asymmetry Index (SAI), der Surface Regularity Index (SRI), der Irregular Astigmatism Index (IAI), die Standard Deviation of Corneal Power (SDP), der Corneal Eccentricity Index (CEI) und der Center Surround Index (CSI). In der Statistik bezeichnet man Variablen, welchen nur ein Zahlenwert zugeordnet ist, als Skalenwerte. Der SAI misst die Unterschiede in der kornealen Brechkraft in gegenüberliegenden Hemimeridianen der Hornhautoberfläche. Bei Keratokonus nimmt er häufig abnorm hohe Werte an (Langenbacher et al. 1999, Maeda et al. 1995, Maeda et al. 1994). Der SRI ist ein Maß für die lokalen Schwankungen der zentralen kornealen Brechkraft. Hornhautirregularitäten über der Pupillenöffnung führen zu einer Verschlechterung der Sehschärfe und erhöhten SRI-Werten (Tomey 2009). Der IAI stellt die durchschnittliche Summe der Brechkraftunterschiede zwischen den Ringen entlang der Meridiane für die analysierte korneale Oberfläche dar. Der IAI steigt an, sobald der lokale irreguläre Astigmatismus ansteigt (Maeda et al. 1994). Durch die SDP wird das Streuverhalten der über der gesamten Kornea gemessenen Brechkräfte quantifiziert. Bei großer Variabilität der Brechkräfte, wie es bei Keratokonus, nach Hornhauttransplantation oder Trauma sein kann, wird zumeist ein erhöhter SDP-Wert gemessen (Tomey 2009). Die Form und Exzentrizität der Kornea geht in den CEI ein. Bei prolater (zentral steiler, peripher flacher gekrümmt) kornealer Form werden positive, bei oblater (zentral flacher, peripher steiler gekrümmt) Oberfläche negative und Werte um Null werden bei sphärischer (kugeliger) Form erhalten. Bei Keratokonus zeigt der CEI erhöhte Werte an. Der CSI kann zur Beurteilung eines zentralen Keratokonus dienen, da er sensitiv für eine zentrale Versteilung ist (Maeda et al. 1994). Er geht aus der Differenz der Brechkräfte zwischen der zentralen 3 mm-Zone und den diese Zone umgebenden 3 - 6 mm Ring hervor. Die oben erläuterten Parameter detektieren einen Keratokonus aufgrund von Asymmetrien in den Brechkraftkarten.

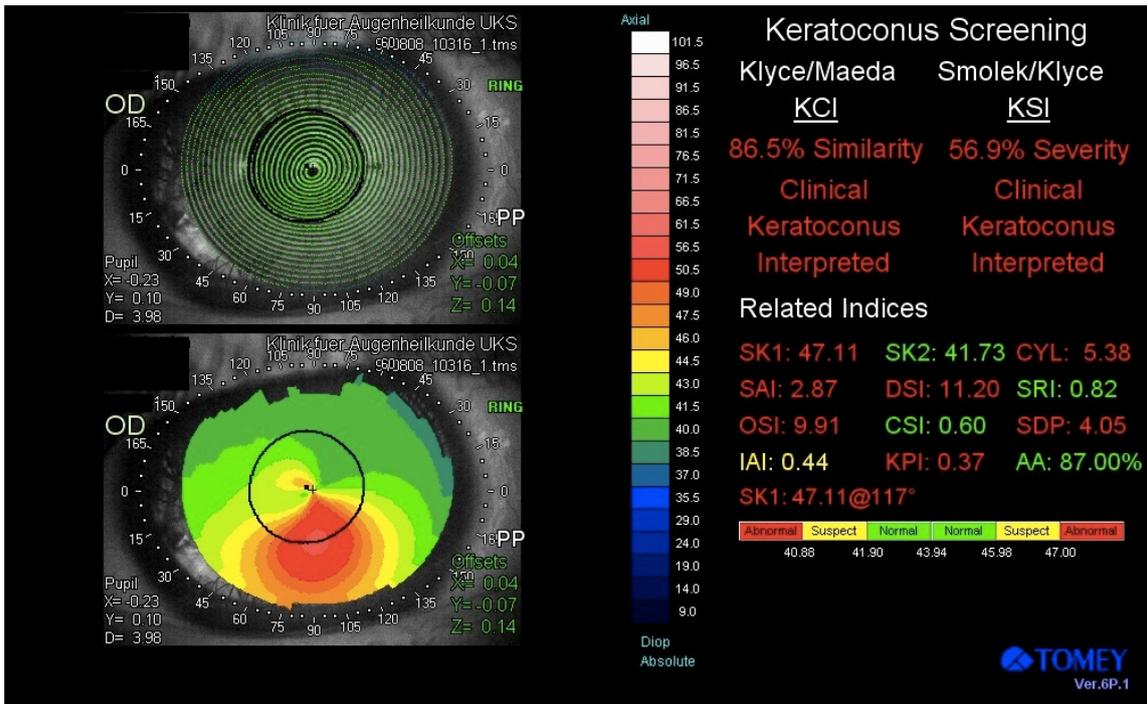
In der TMS-Software sind für die Parameter Grenzwerte festgelegt und in normal und pathologisch eingestuft (Tabelle 3). Werte dazwischen gelten als verdächtig.

TMS Parameter	normal bis	pathologisch ab
SAI	0,42	0,5
SRI	1,01	1,97
IAI	0,44	0,49
SDP	1,17	1,33
	<b>normal</b>	<b>pathologisch</b>
CEI	> 0,17 bis < 0,67	< 0,05 & < 0,79
CSI	> -0,1 bis < 0,62	< -0,28 & > 0,8

**Tabelle 3: Grenzwerte der TMS-Parameter gemäß Angabe der Software**

Zur Unterstützung und Quantifizierung der topographischen Keratokonus-Diagnose wurden spezielle Hornhautindizes und Detektionsprogramme entwickelt (Abbildung 4). Zu erwähnen sind hier die kategorialen Indizes: Keratokonus Index (KCI; Klyce/Maeda), Keratokonus Severity Index (KSI; Smolek/Klyce), sowie Keratokonus Prediction Index (KPI). Von Kategorialewerten spricht man, wenn Variablen mehrere Ausprägungsformen aufweisen und aus der Einteilung in Kategorien mit natürlicher (ordinalskaliert) oder ohne (nominalskaliert) Rangordnung gebildet werden. Der KCI prognostiziert einen Keratokonus anhand dem Vorhandensein bestimmter Keratokonusmuster und gibt diese Abschätzung in zwei Gruppen wieder: 0% keine Keratokonus-ähnlichen Muster und 1 - 95% ein gewisses Maß an Keratokonusmustern (Tomey 2009.). Der KSI wird über ein neuronales Netzwerk und einen Entscheidungsbaum bestimmt. Der KSI kann gut zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden. Er steigt mit der Progression des Keratokonus an und bei Erreichen eines KSI von 0,15 wird ein Keratokonusverdacht ausgesprochen, ein klinischer Keratokonus liegt bei einem Wert von  $\geq 0,30$  vor (Smolek & Klyce 1997, Tomey 2009). Den Keratokonus Prediction Index (KPI) erhält man aus einer Diskriminanzanalyse acht statistischer Indizes. Die zuvor beschriebenen Parameter SAI, CSI und IAI gehen unter anderem in den KPI ein. Als Vorhersagewert weist ein KPI  $> 0,23$  auf das mögliche Vorhandensein eines Keratokonus hin (Maeda et al. 1994). Ein KPI-Wert  $> 0,3$  zeigt einen klinischen Keratokonus an (Tomey 2009). Der KCI errechnet sich aus einer Erweiterung des KPI um vier Parameter (Maeda et al. 1995, Rabinowitz & Rasheed 1999, Smolek & Klyce 1997).

a)



b)

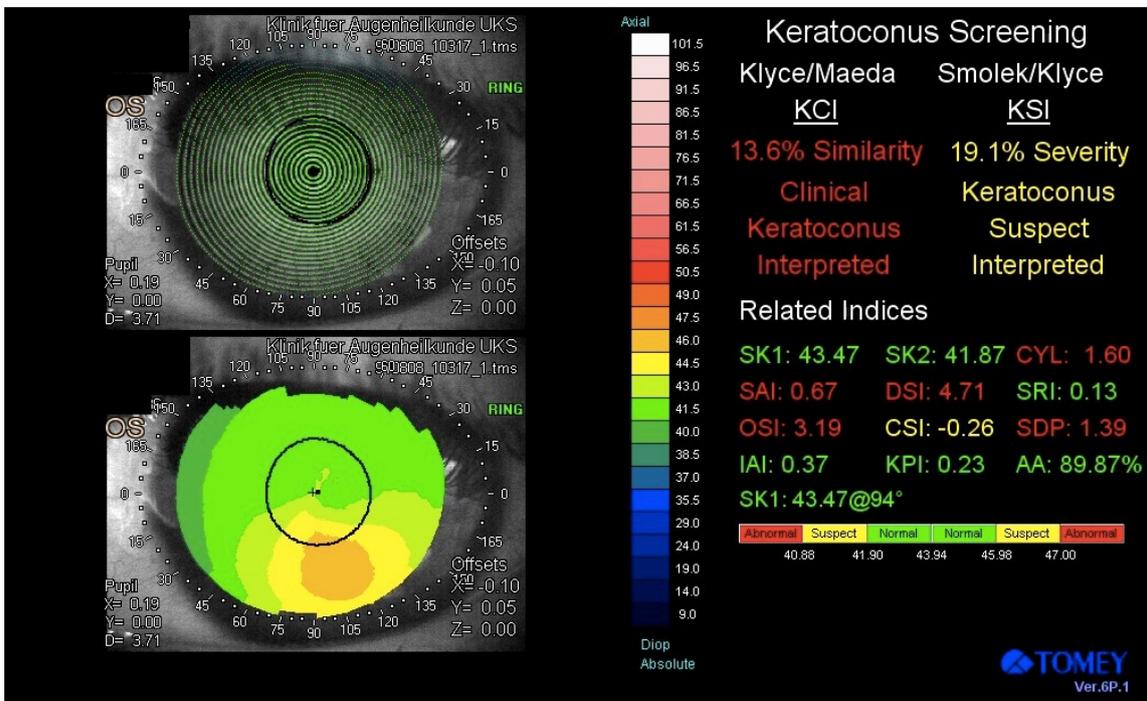


Abbildung 4: Ausgabe des TMS-5 mit der Keratokonusdiagnostik nach Klyce/Maeda und Smolek/Klyce: das rechte Auge (a) wird als Keratokonus klassifiziert, während das linke Auge (b) noch als Frühform eingestuft wird.

### 4.3.2 Pentacam

Als weiteres Gerät wurde die Pentacam eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine rotierende Spaltlicht-Kamera. Sie nutzt das Prinzip der Spaltlampe. Eine um die Fixationsachse rotierende Kamera nimmt die diffuse Volumenstreuung des Spaltes im vorderen Augenabschnitt auf. So werden pro Umdrehung bis zu 25 000 Höhendaten/-werte gemessen und anschließend computergestützt analysiert (Kroll et al. 2008). Ein 3D-Modell der Hornhaut wird rekonstruiert, welches die Grundlage aller weiteren Berechnungen darstellt: Topographie von Hornhautvorder- und Hornhaurückfläche, Pachymetrie sowie Analyse der Vorderkammer mit Berechnung von Kammerwinkel, Kammervolumen und Kammertiefe (Bach et al. 2003, Kroll et al. 2008, Eppig et al. 2011). Als Ergebnis der Messung wird eine Reihe von Darstellungsmöglichkeiten mit farbigen Topographiekarten und statistischen Indizes angeboten. Für diese Studie wurden die topometrische Darstellung und das Auswerteprogramm „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“ ausgewählt.

#### ***Topometrische Darstellung***

In der topometrischen Darstellung erhält man eine farbige Karte zum Krümmungsverlauf der Hornhautvorderfläche und -rückfläche, sowie deren Keratometerwerte (Abbildung 5). Des Weiteren werden die Ergebnisse der Vorderkammeranalyse angegeben. Aus der Vorderkammeranalyse ist für die vorliegende Arbeit die Keratometric Power Deviation (KPD) von Bedeutung. Die KPD beschreibt die Beeinflussung der Brechkraftberechnung der Kornea durch ihre Rückseite. Die KPD ist auffällig, wenn zwischen der Brechkraft unter alleiniger Berücksichtigung der Vorderfläche und der Brechkraft unter Einbeziehung der Rückfläche eine Differenz von größer 1,5 dpt besteht. Erhöhte Werte können auf einen Keratokonus hinweisen (Oculus 2008).

Unter alleiniger Berücksichtigung der Hornhautvorderfläche wurden eine Reihe Indizes aus den Krümmungsdaten, Höhendaten und Daten aus der Zernike-Analyse berechnet (Oculus 2008). Für diese Studie sind folgende Indizes in Betracht gezogen worden: Index of Surface Variance (ISV), Center Keratokonus

Index (CKI), Keratokonus Index (KI) und Topographische Keratokonus Klassifikation (TKC). Der ISV beschreibt die Abweichung der einzelnen Hornhautradien um den Mittelwert. Bei Unregelmäßigkeiten der Hornhaut, wie Keratokonus, Narben etc., ist der Parameter erhöht (Oculus 2008). Der CKI ist ein Parameter zur Diagnostik des zentralen Keratokonus. Der KI zeigt speziell bei Keratokonus erhöhte Werte an und geht in die Berechnung des TKC ein.

Die Werte der Pentacam-Indizes ISV, CKI und KI werden in dem Auswerteprogramm mit einer gesunden Referenzgruppe verglichen und je nach Abweichung von dieser weiß (SD < 2,5), gelb (SD 2,5 - 3) oder rot (SD > 3) angezeigt. Laut Gerätehandbuch (Oculus 2008) gelten die in Tabelle 4 aufgeführten Grenzwerte für die Parameter.

Index	gelb (anormal)	rot (pathologisch)
ISV	≥37	≥41
CKI	≥1,03	≥1,03
KI	>1,07	>1,07

**Tabelle 4: Grenzwerte der Indizes nach dem Gerätehandbuch der Oculus Pentacam (Oculus 2008).**

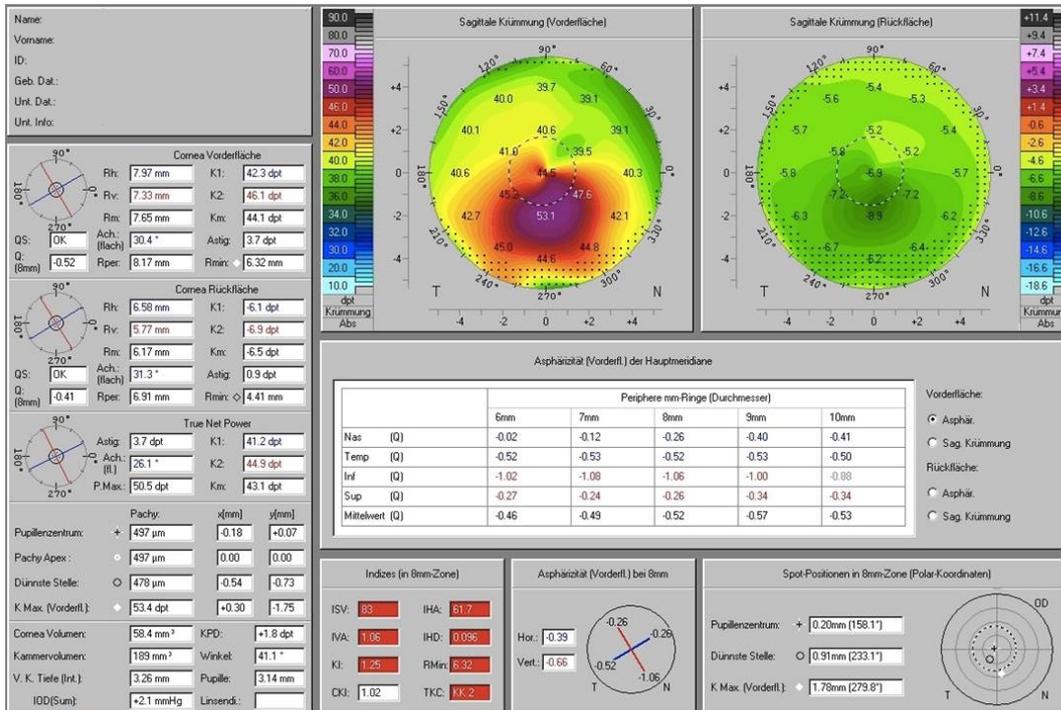
Wie sich diese Indizes im Einzelnen zusammensetzen und berechnen, ist nicht dokumentiert und daher nur dem Hersteller bekannt. Auf Nachfrage beim Hersteller konnten auch keine näheren Informationen erhalten werden. Zudem sind vom Hersteller bislang keine Studien veröffentlicht, welche die Wertigkeit der Parameter beweisen.

Der TKC basiert auf der topographischen Analyse der Hornhautvorderfläche und ist an die klinische Einteilung nach Amsler/Muckenhirn angelehnt. Durch den TKC werden die Topographiekarten in vier Grade eingestuft (Tabelle 5). Bei normaler Kornea erscheint im TKC-Feld „-“, welches in der vorliegenden Arbeit als „Grad 0“ gedeutet wurde.

	Hornhautindizes		Exz. in 30°	RMin (mm)	Visus	Skiaskopie	Klinische Hinweise (Spaltlampenuntersuchung)
	ISV	KI					
Grad 1	30 - 55	1,07 - 1,15	manchmal 1 Wert im abnormen Bereich	7,5 - 6,5	0,8 - 1,25	Scherenphänomen; Fischmauleffekt	Kornea klar; Konus und -basis ophthalmoskopisch klar sichtbar; Fleischerring an der Apexbasis; Hornhautverdünnung am Apex nicht sichtbar, aber messbar.
Grad 2	55 - 90	1,10 - 1,25	oft 1 Wert im abnormen Bereich	6,9 - 5,3	0,32 - 1,0	deutliches Scherenphänomen; Skiaskopie erschwert.	Kornea meist noch klar; milde Apexverdünnung und gelegentlich bereits Dezentrierung des Apex.; partieller oder zirkulärer Fleischer-Ring; evtl. Vogt-Striae erkennbar
Grad 3	90 - 150	1,15 - 1,45	mind. 1 Wert im abnormen Bereich	6,6 - 4,8	0,16 - 0,63	Scherenphänomen ausgeprägt; Skiaskopie kaum durchführbar.	verdünnter, dezentrierter und meist leicht eingetrübter Apex; Vogt-Striae und evtl. Munson-Zeichen erkennbar.
Grad 4	>150	>1,50	mind. 1 Wert im abnormen Bereich	< 5 oder nicht messbar	0,2 - 0,5	Skiaskopie nicht mehr durchführbar.	Kornea meist stark vernarbt und um den Apex eingetrübt; Munson-Zeichen.

**Tabelle 5: Beschreibung der TKC-Gradeinteilung. Topographisch errechnet sich der TKC aus dem ISV, dem KI, der Exzentrizität in 30° (beinhaltet die vier Messwerte superior, inferior, nasal und temporal) und dem Rmin (kleinster Krümmungsradius). Weiterhin werden in Anlehnung an die Stadieneinteilung nach Amsler und Muckenhirn den TKC-Graden typische klinische Keratokonusbefunde zugeordnet. Diese sollen bei entsprechendem TKC-Grad klinisch vorzufinden sein (Tabelle 5 kann durch einen Mausklick auf das Feld „TKC“ in der Gerätesoftware der Pentacam aufgerufen werden).**

a)



b)

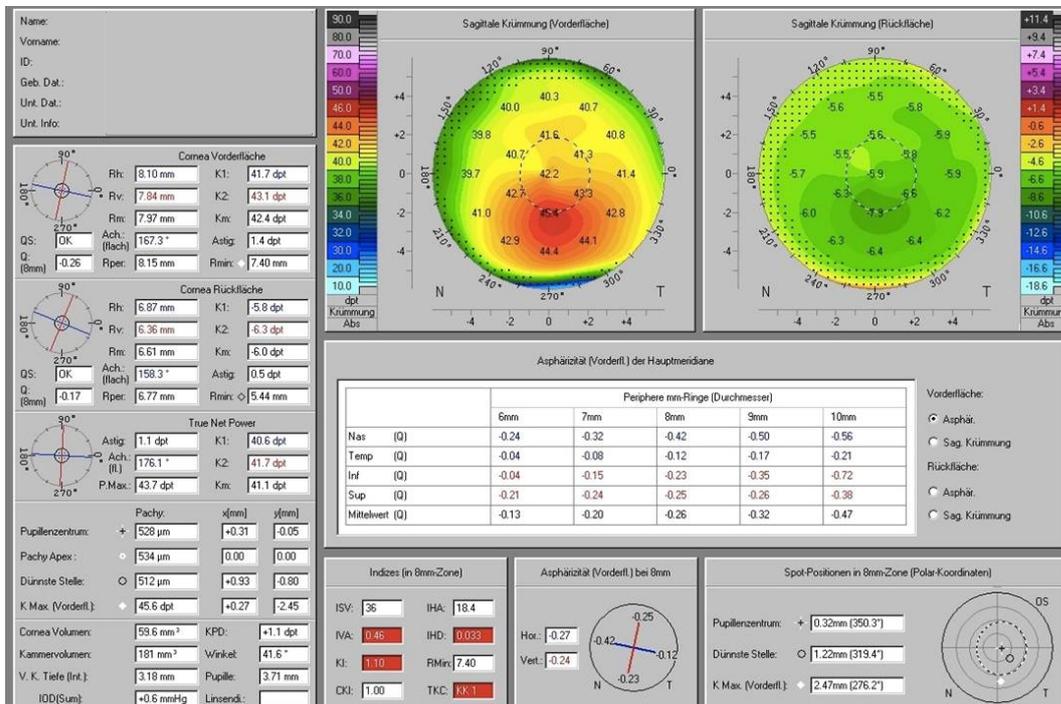


Abbildung 5: Ausgabe der Pentacam mit dem Auswerteprogramm „Topometrisch“: (a) das an Keratokonus erkrankte rechte Auge, (b) das linke Auge mit beginnendem Keratokonus.

### ***Auswerteprogramm „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“***

Verschiedene Höhenkarten der Vorder- und Rückfläche, die Hornhautdicke (Pachymetrie) sowie die Abweichungsindizes werden in dieser Übersichtsdarstellung (Abbildung 6) gemeinsam angezeigt. Durch die kombinierte Darstellung der Dicken- und Höhenwerte der Kornea wird eine Ektasie-Beurteilung der Hornhaut vereinfacht.

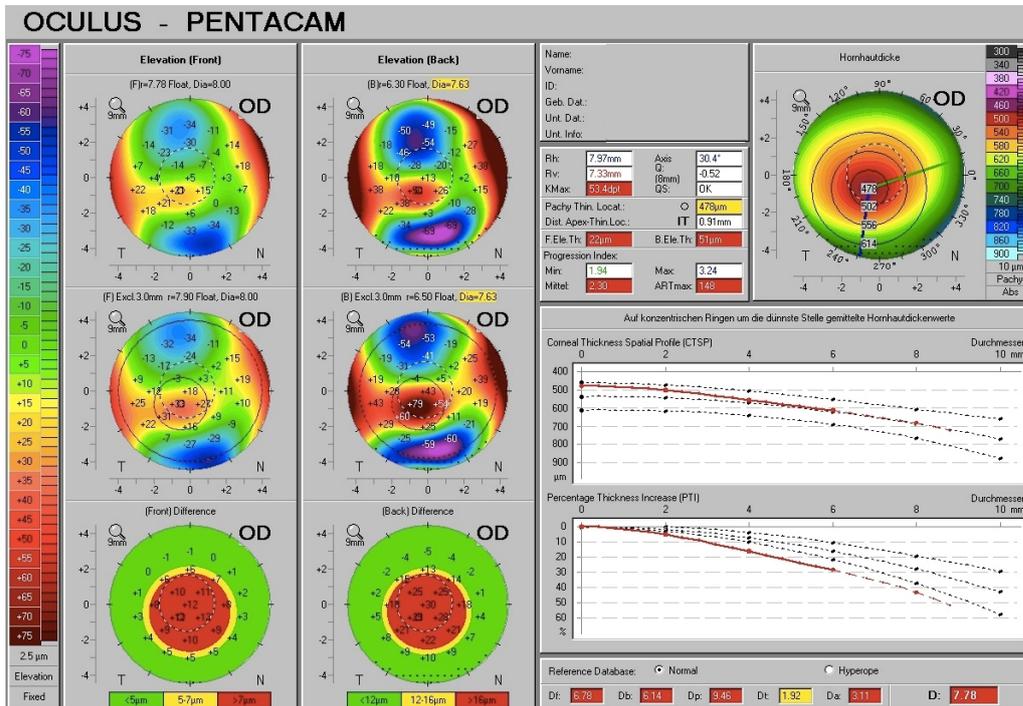
Die linke Bildschirmhälfte präsentiert die Ergebnisse der Höhenmessung in farbkodierten Karten (linke Spalte: Höhenkarten der Vorderfläche; rechte Spalte: Höhenkarten der Rückfläche). Die oberen Diagramme zeigen die Standard-Höhenkarten. Hier wird die Hornhautoberfläche mit einer sphärischen Referenzoberfläche (Kugeloberfläche; Standard Best Fit Sphere, BFS) verglichen und von der Hornhautoberfläche wird die Referenzoberfläche subtrahiert. Die Referenzoberfläche wird an die zentrale 8 - 9 mm Zone der ellipsoiden, prolaten Kornea angepasst, da dieser Bereich die besten Ergebnisse in Bezug auf die Erkennung einer Ektasie oder eines Astigmatismus zeigte (Oculus 2010). Aufgrund der äußerst variablen und individuellen Hornhautform ist es bislang nicht möglich eine „Hornhautdurchschnittsform“ als Referenzkörper zu verwenden (Oculus 2010). Der Referenzkörper wird durch ektatische Veränderungen der Hornhaut beeinflusst. Durch eine konische Vorwölbung der Hornhaut nimmt der Referenzkörper eine stärkere Krümmung an, so dass sich der Abstand zwischen Konusspitze und Referenzfläche verkleinert. Folglich wird der Höhenunterschied auf der Höhenkarte kleiner oder bei geringfügiger Ektasie eventuell gar nicht sichtbar. Um dieses Problem zu umgehen, wurde ein Referenzkörper „Enhanced Best Fit Sphere (enhanced BFS)“ entwickelt, der sich an die zentrale 9 mm-Zone unter Nicht-Berücksichtigung einer 4 mm - Zone um die dünnste Stelle der Kornea anpasst. Diese „Enhanced-Elevation-Karten“ werden in der zweiten Reihe der linken Bildschirmhälfte dargestellt. Die 4 mm Ausschlusszone um die dünnste Stelle wird als rot gestrichelte Linie angezeigt. Inwiefern die 4 mm - Ausschlusszone die Berechnung der Standardhöhenkarte beeinflusst hat, ist im

Vergleich mit der „Enhanced-Elevation-Karte“ ersichtlich. Die Differenzdarstellung der Höhenkarten (farbkodierte Karten in der unteren Reihe) zeigt den Unterschied zwischen den aus der Standardhöhenkarte und den aus der erweiterten Höhenkarte ermittelten Werte. Die Farbdarstellung der Differenz-Höhenkarte wird je nach Ausmaß der Höhenunterschiede gewählt. Hierbei zeigt die Farbe Grün für gesunde Augen normale Unterschiede an. Gelbe Bereiche signalisieren verdächtige Höhenveränderungen zwischen der Standard- und der erweiterten Höhenkarte. Sehr große Höhenunterschiede, welche vorrangig bei Keratokonus vorzufinden sind, werden rot dargestellt (Oculus 2008, Oculus 2010).

Die rechte Bildschirmseite beinhaltet die Pachymetriedarstellungen: die Hornhautdickenkarte, das Corneal Thickness Spatial Profile (CTSP) und die Percentage of Increase of Thickness (PIT). Um die CTSP-Kurve zu erhalten, wird in der Hornhautdickenkarte zunächst die dünnste Stelle ermittelt. Um diese werden 22 konzentrische Ringe in 0,4 mm Abständen gezogen. Die auf den konzentrischen Ringen ermittelten Durchschnittswerte für die Hornhautdicke werden im Corneal Thickness Spatial Profile dargestellt. So erhält man ein Diagramm mit dem Dickenverlauf der Hornhaut ausgehend von der dünnsten Stelle in Richtung Peripherie. Die PIT-Kurve stellt die prozentuale Dickenzunahme der Hornhaut dar. Die rote Linie beschreibt das Ergebnis der Untersuchung. Die schwarz gestrichelten Linien geben mit Mittelwert (mittlere Linie) und doppelter Standardabweichung (obere und untere Linie) die Ergebnisse von Normwertstudien an (Oculus 2008).

Aus den oben beschriebenen Karten und Diagrammen wurden Abweichungsindizes, die D-Werte, entwickelt. Df beschreibt die Veränderungen in der Höhenkarte der kornealen Vorderfläche, Db die der Hornhautrückseite. Dt gibt das Dickenminimum der Hornhaut an, wobei Dy die Abweichung der dünnsten Stelle nach inferior/superior in Bezug zum Apex beschreibt. Dp ermittelt die Dickenveränderung der Hornhaut vom Dickenminimum in Richtung peripher (Goebels et al. 2013). D ist die gesamte Abweichung, welche sich aus den einzelnen Abweichungsindizes errechnet.

a)



b)

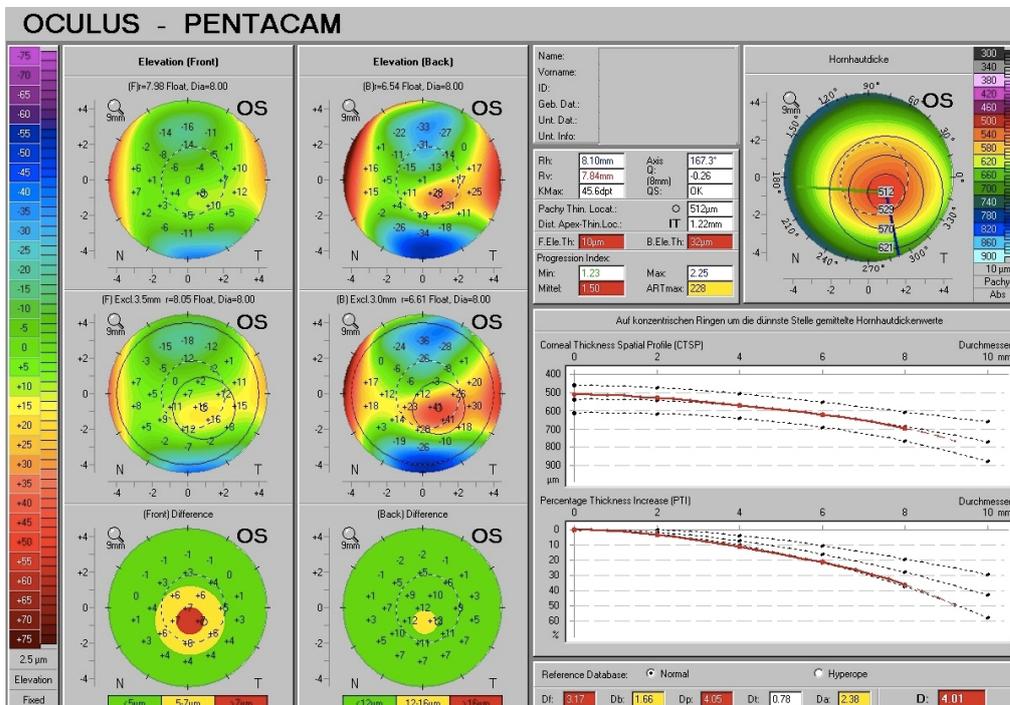


Abbildung 6: Ausgabe der Pentacam mit dem Auswerteprogramm „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“: (a) das an Keratokonus erkrankte rechte Auge, (b) das linke Auge mit beginnendem Keratokonus.

### 4.3.3 Ocular Response Analyzer

Der Ocular Response Analyzer dient zur Messung der biomechanischen Eigenschaften der Kornea. Er basiert auf dem gleichen Prinzip wie ein Pneumotonometer (Luftdrucktonometer) und macht sich die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut zu Nutze. Elastische Materialien reagieren proportional auf eine einwirkende Kraft. Ihre Formveränderung ist unabhängig von der Geschwindigkeit oder Zeitspanne der applizierten Kraft. Bei viskösen Materialien hingegen ist die Deformation von der Geschwindigkeit und Zeitspanne einer einwirkenden Kraft abhängig. Die Hornhaut als viskoelastisches Gewebe vereint beide Eigenschaften (Copeland & Afshari 2013).

In dem Gerät sind eine Vorrichtung, die einen auf die Hornhaut gerichteten Luftstoß abgibt, ein Druckmesser sowie ein elektrooptisches Messgerät integriert (Abbildung 7a). Durch den auf die Kornea einwirkenden Druck des Luftstoßes verformt sich diese konkav. Der Luftstoß dauert circa 25 ms an. Nach Beendigung der Krafteinwirkung geht die Hornhaut langsam in ihre Ausgangsposition zurück. Bei der Impression sowie bei der Relaxation ist die Kornea für einen kurzen Moment plan. Dieser Prozess wird bidirektionale Applanation genannt (Abbildung 7) (Johnson et al. 2011, Kroll et al. 2008). Der zeitliche Verlauf sowie das Ausmaß der Verformung der Hornhaut wird durch das elektrooptische Messgerät mittels der Reflektion des Infrarotlichtes gemessen. Hierbei wird nur ein zentraler Hornhautbereich von 3 mm Durchmesser erfasst.

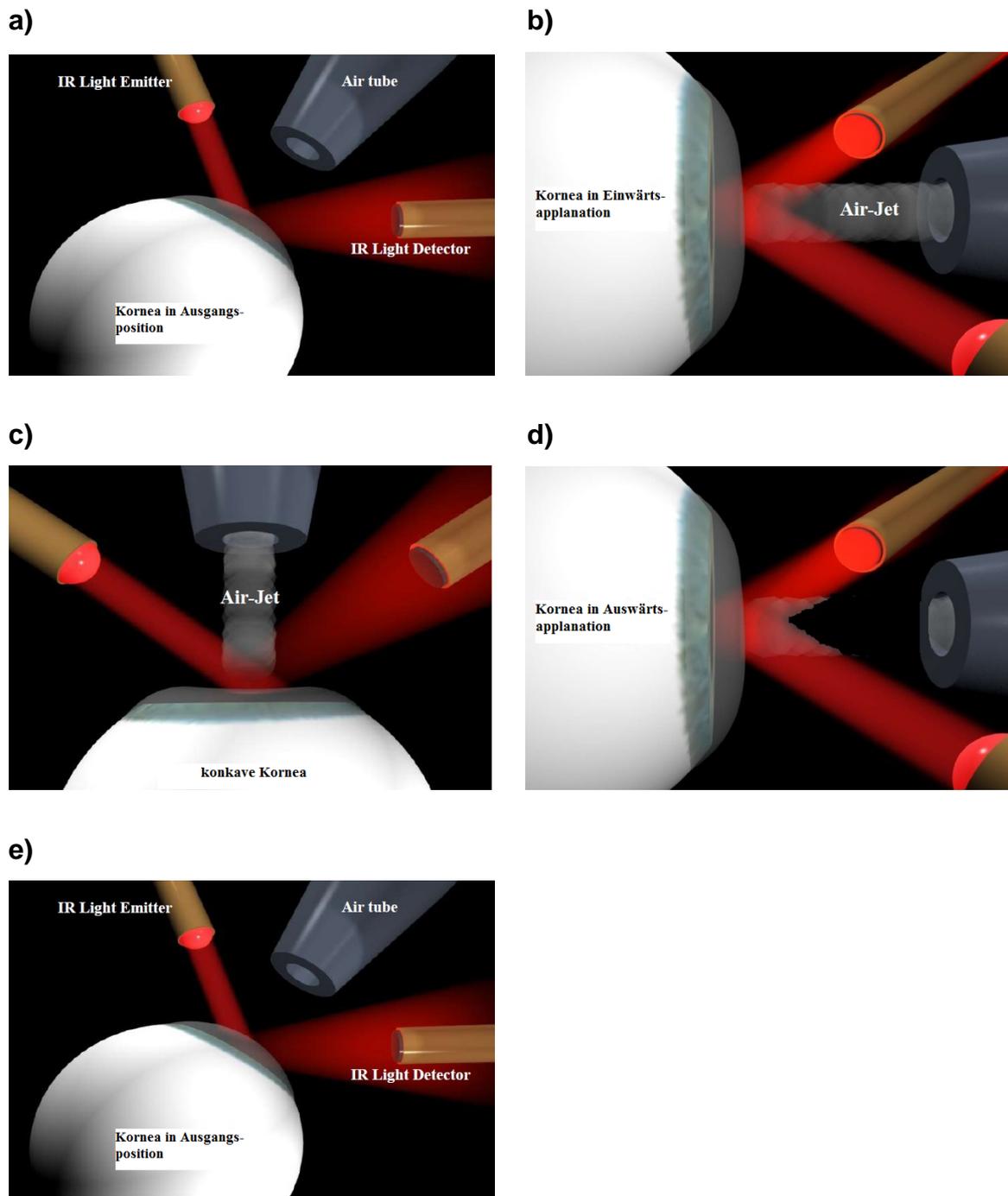


Abbildung 7: Schemenhafter Aufbau des ORA mit Infrarotlichtquelle (IR Light Emitter), elektrooptischen Messgerät (IR Light Detector) und Luftblasrohr (Airtube), welche sich auf die Kornea eines Modellauges richten. Bei Abgabe eines Luftstoßes geht die Kornea in die Einwärtsapplanation (b) und über die Applanation hinweg in die Konkavität (c). Nach Abschalten des Luftstoßes geht die Kornea durch die 2. Applanation zurück in ihre Ausgangsposition (d - e) (modifiziert nach Reichert 2010b).

Die gesammelten Informationen über die Stärke des Luftstoßes und die Verformung werden automatisch analysiert und in Form eines Biokorneogrammes dargestellt (Abbildung 8) (Kroll et al. 2008). Hierbei wird der Luftdruck, welcher zur Verformung der Kornea aufgewendet wurde, als grüne Kurve dargestellt. Die rote Kurve spiegelt das Rohsignal des Applanations-Detektionssystems wider. Die beiden Gipfel dieser Kurve stellen die starke Reflexion des Infrarotlichtes bei der primären bzw. sekundären Applanation dar. Zur Berechnung der Applanationsdrücke P1 (aufgewendeter Druck zur primären Einwärtsapplanation) und P2 (aufgewendeter Druck zur sekundären Auswärtsapplanation) werden bei beiden Gipfeln der Applanationskurve der zugehörige Wert der Druckkurve ausgelesen. Aufgrund des Deformationsverhaltens der viskoelastischen Hornhaut muss für die Applanation der Hornhaut bei Relaxation ein geringerer Druck aufgewendet werden als bei der Impression der Kornea (Kroll et al. 2008, Gatziofas & Seitz 2013). Die Differenz der Applanationsdrücke ergibt den Parameter korneale Hysterese (corneal hysteresis, CH) (Kroll et al. 2008). Der Begriff Hysterese beschreibt die Verzögerung der Antwort eines Materials auf eine Änderung der Kraffteinwirkung. Die korneale Hysterese ist abhängig von den viskösen Dämpfungseigenschaften der Hornhaut, welche durch die Viskosität der Grundsubstanz und der Kollagen-Matrix-Wechselwirkungen bestimmt werden. Sie beschreibt die Verzögerung zwischen der Ein- und Auswärtsbewegung der Hornhaut (Copeland & Afshari 2013, Gatziofas & Seitz 2013). Ein weiterer Parameter, der sich hieraus ableiten lässt, ist die korneale Steifigkeit (corneal resistance factor, CRF). Er beschreibt den Gesamtwiderstand der Kornea gegen Verformung, welcher auf den viskösen Dämpfungseigenschaften und der elastischen Widerstandskraft der Kornea beruht (Gatziofas & Seitz 2013, Spörl et al. 2009).

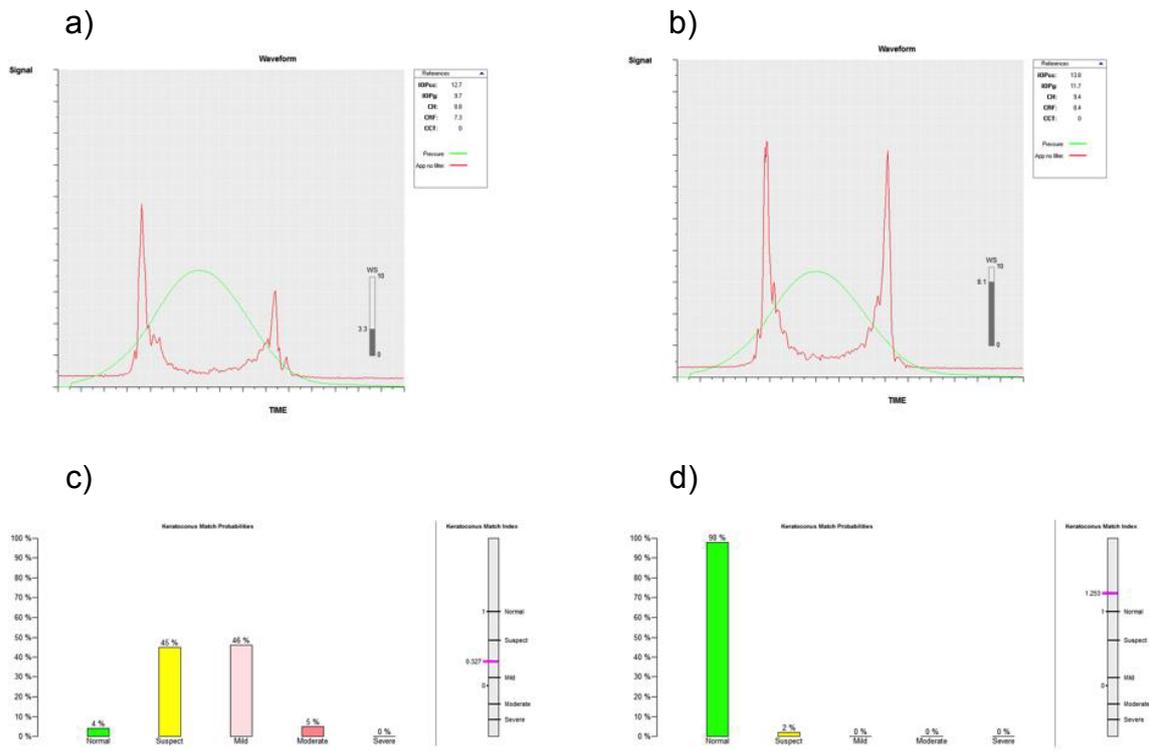
Die Form der Applanationskurve kann von Messung zu Messung stark variieren. Bei gesunden Korneae ist die Applanationskurve symmetrisch und relativ glatt. Die Gipfel der Kurve laufen glatt zu einer klar definierbaren Spitze zu und die Amplituden der beiden Gipfel sind annähernd gleich (Reichert 2010a). Charakteristika von Keratokonusbiokorneogrammen sind insgesamt unruhigere Applanationskurven mit geringerer Höhe der Spitzen. Je fortgeschrittener ein

Keratokonius ist, desto geringer werden die Amplituden von P1 und P2. Bei sehr schwerer Ausprägung eines Keratokonius kann dieses Phänomen bis zu einer gezackten, mehr oder weniger flachen, Applanationslinie führen (Reichert 2010a). Frühe Keratokoniusformen zeigen typischerweise einen raschen Abfall von P2 mit kleinen Nachschwingungen (siehe Abbildung 8 a/b).

Eine Software-Erweiterung des ORA vergleicht das Biokorneogramm mit denen verschiedener Keratokoniusausprägungen (verdächtig, mild, moderat und stark) sowie Gesunder (normal). Aus diesem Vergleich resultieren zwei neue Parameter: Keratokonius Match Index (KMI) und Keratokonius Match Probability (KMP). Der KMI ist die mathematische Maßzahl zur Quantifizierung des Biokorneogrammes. Nach Angabe des Benutzerhandbuchs (Reichert 2010a) werden bei jeder Messung mit dem Ocular Response Analyzer 37 Wellenformparameter ausgegeben. Sieben dieser Wellenformparameter gehen in den KMI ein. Durch die Verknüpfung der Parameter in einem neuronalen Netzwerk entsteht ein Vergleich des Biokorneogrammes mit einer Referenzgruppe was in einem einzelnen Zahlenwert resultiert und auf einer Skala angezeigt wird. Werte  $\leq 0$  haben große Ähnlichkeit mit Keratokoniusbiokorneogrammen. Bei einem KMI-Wert von 0,5 spricht man von einem Keratokoniusverdacht und Werte  $\geq 1$  deuten auf ein normales Biokorneogramm hin.

Die KMP gibt in einem Balkendiagramm die Ähnlichkeit des vorliegenden Biokorneogrammes zu denen verschiedener Keratokonius-Subpopulationen (verdächtig, mild, moderat und schwer) sowie zu Gesunden (normal) in Prozent wieder (Abbildung 8 c/d) (Gatzioufas & Seitz 2013, Goebels et al. 2013, Kanellopoulos & Asimellis 2013a, Labiris et al. 2013).

In diese Studie wurden die ORA-Parameter CH, CRF, KMI und KMP aufgenommen.



**Abbildung 8: Ausgabe des Ocular Response Analyzer mit dem Biokorneogramm (a/b) sowie dem in einem Balkendiagramm dargestellten Parameter „Keratokonus Match Probability (KMP)“ (c/d) und dem auf einer Skala aufgetragenen Keratokonus Match Index (KMI) (rechts in c/d). Die linke Spalte (a/c) zeigt die Messung des an Keratokonus erkrankten Auges, die rechte Spalte (b/d) die der Keratokonus-Frühform.**

## 5 Ergebnisse

Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten, den Km (mittlerer Krümmungsradius; er beschreibt die zentrale Hornhautkrümmung in dpt; Pentacam-Parameter) und den Astigmatismus (dpt) des Studienkollektivs. In die Keratokonusgruppe sind 79 Männer und 14 Frauen eingeschlossen. In der Kontrollgruppe ist die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (52 Männer, 55 Frauen). Die Anzahl an rechten und linken Augen ist in der Keratokonusgruppe annähernd gleich (49 rechte, 44 linke Augen). In der Kontrollgruppe wurde mit zwei Ausnahmen standardmäßig das rechte Auge untersucht. Das mittlere Alter beträgt in der Keratokonusgruppe  $35 \pm 12$  Jahre und in der Kontrollgruppe  $27 \pm 7$  Jahre. Die Keratokonusgruppe weist einen erhöhten Krümmungsradius (Km) sowie einen erhöhten Astigmatismus im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Im Folgenden werden die Werte für alle Parameter mit dem Mittelwert (MW), der Standardabweichung (SD) sowie dem Signifikanzniveau (p-Wert) angegeben.

		Keratokonugruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl der Probanden</b>		93	107	-
<b>Geschlecht</b>	<i>männlich</i>	79 (84,9%)	52 (48,6%)	-
	<i>weiblich</i>	14 (15,1%)	55 (51,4%)	-
<b>Auge</b>	rechts	49 (52,7%)	105 (98,1%)	-
	links	44 (47,3%)	2 (1,9%)	-
<b>Alter (MW +/- SD)</b>		$35 \pm 11,9$	$27 \pm 6,9$	< 0,0001
<b>Km (MW)</b>		46,97	43,13	< 0,0001
<b>Astigmatismus (MW)</b>		4,57	1,40	< 0,0001

Tabelle 6: Demographische Daten der beiden Gruppen; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die erhobenen Werte für die Parameter und die Indizes der drei Geräte sind für beide Gruppen in den Tabellen 7 - 10 zusammengefasst. Zwischen den Keratokonusaugen und den normalen Augen ergeben sich mit Ausnahme des KCsuspect ( $p = 0,014$ ) statistisch hochsignifikante Unterschiede ( $p$ -Wert < 0,001) für die erhobenen Parameter.

## 5.1 Topographic Modelling System

Die Werte der skalaren TMS-Parameter der Keratokonugruppe liegen gemäß der Angabe der Gerätesoftware bis auf den SRI im pathologischen Bereich. Der SRI mit einem Mittelwert von 1,03 kann nach den Grenzwertangaben des Herstellers als verdächtig eingestuft werden. Die in der Kontrollgruppe erhobenen Werte liegen im gesunden Bereich. Der Kategoriewert KCI, welcher in Prozent das Vorhandensein bestimmter Keratokonuspuster angibt, liegt in der Keratokonugruppe bei 53,06% ± 38,97%. In der Kontrollgruppe werden im Mittel keine Keratokonus-ähnlichen Muster erkannt (KCI 0,22% ± 2,20%). Der KSI nimmt bei den Keratokonusaugen Werte von 50,87% ± 30,80% an und bei den Augengesunden Werte von 0,37% ± 2,50% an. Die Verteilung der Werte der Parameter KCI und KSI ist in den Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt. Ein KPI größer 0,23 weist auf das Vorhandensein eines Keratokonus hin. Bei den an Keratokonus erkrankten Augen nimmt der KPI Werte von 0,92 ± 5,33 und in der Kontrollgruppe von 0,21 ± 0,02 an. Die erhobenen TMS-Parameter zeigen statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen des Studienkollektivs (Tabelle 7).

TMS-Parameter	Keratokonugruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
SAI	2,43	1,48	0,36	0,17	<0,0001
SRI	1,03	0,68	0,12	0,13	<0,0001
IAI	0,53	0,19	0,34	0,05	<0,0001
SDP	3,85	1,92	0,74	0,24	<0,0001
CEI	0,52	0,47	0,51	0,12	<0,0001
CSI	1,42	2,45	0,24	0,19	0,001
KCI (Klyce/Maeda)	53,06	38,97	0,22	2,20	<0,0001
KSI (Smolek/Klyce)	50,87	30,80	0,37	2,50	<0,0001
KPI	0,92	5,33	0,21	0,02	<0,0001

**Tabelle 7: Werte der TMS-Parameter mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonugruppe sowie für die Kontrollgruppe.**

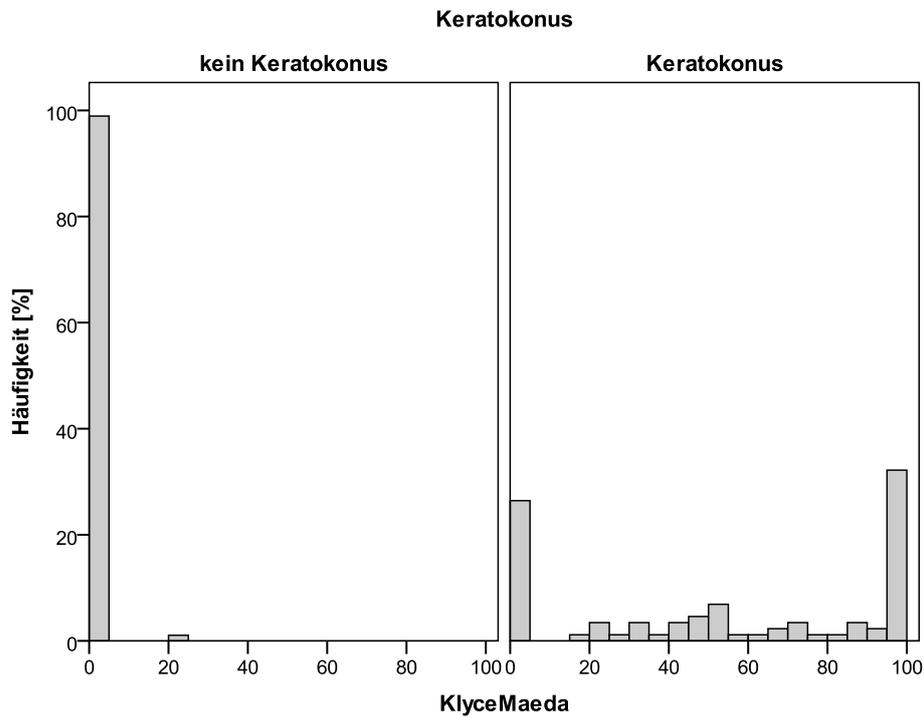


Abbildung 9: Verteilung des TMS-Parameters KCI (KlyceMaeda) in der Kontrollgruppe (links) und in der Keratokoniusgruppe (rechts).

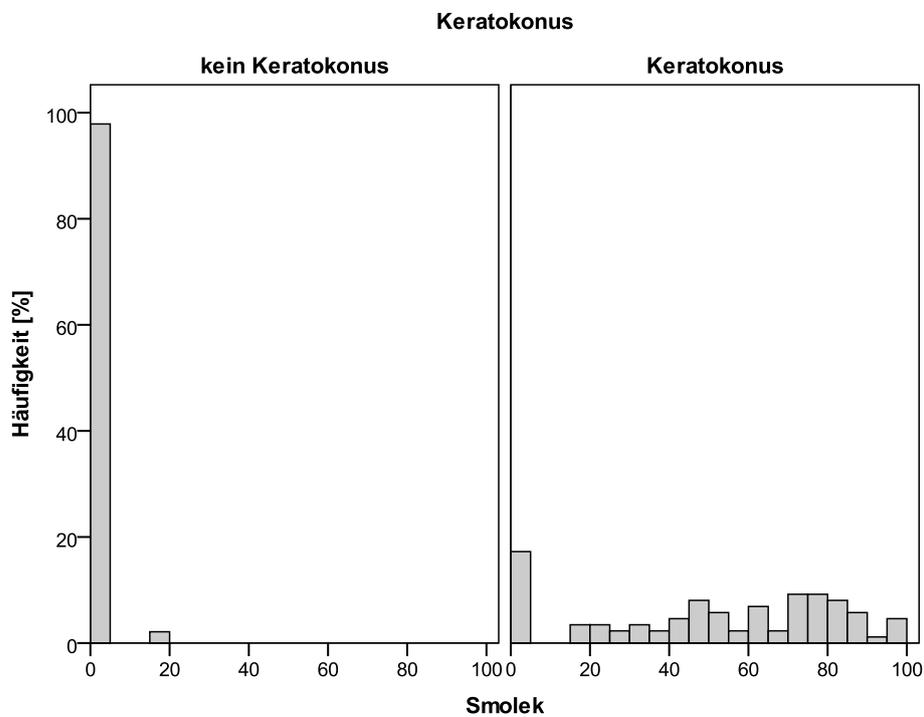


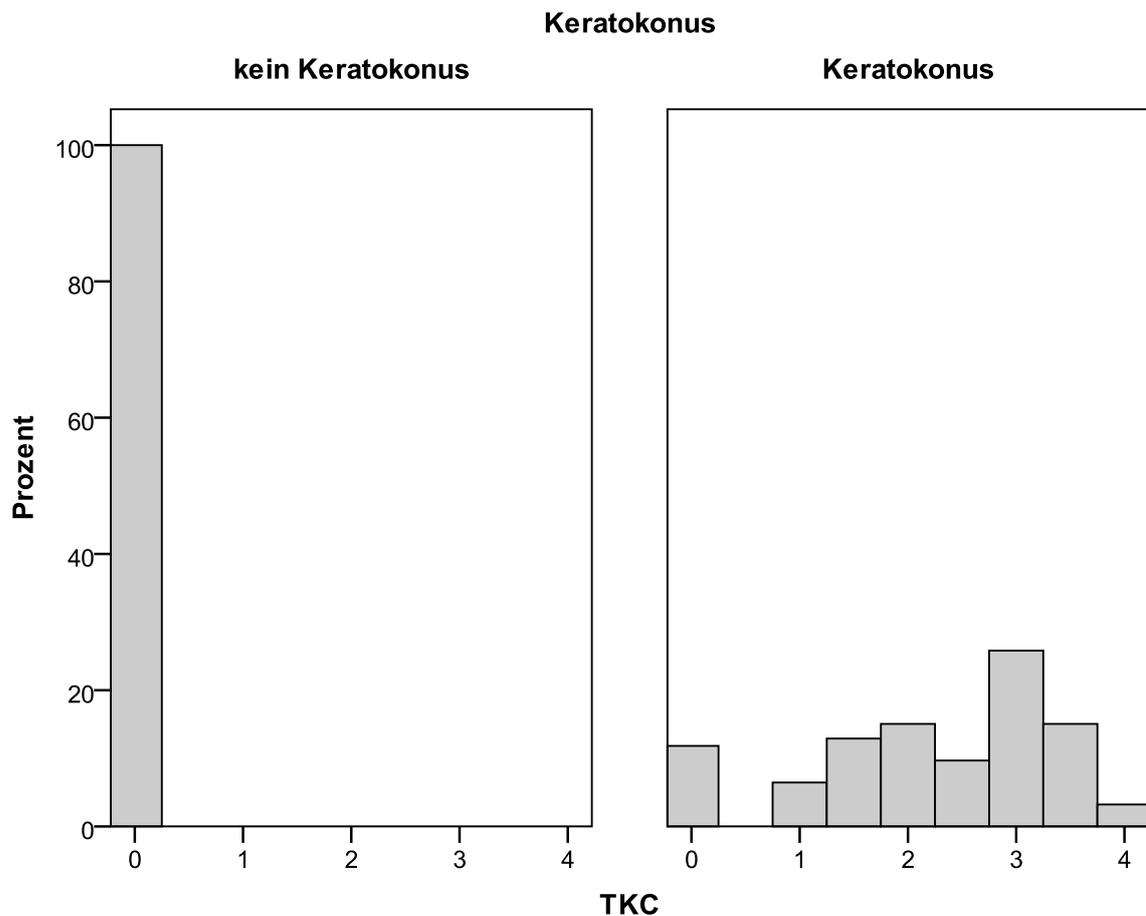
Abbildung 10: Verteilung des TMS-Parameters KSI (Smolek) in der Kontrollgruppe (links) und in der Keratokoniusgruppe (rechts).

## 5.2 Pentacam

Die TKC der Pentacam, welche einen Keratokonus in Anlehnung an das Amsler-Schema topographisch klassifiziert, gibt an, dass in der Keratokonusgruppe im Mittel ein Keratokonusgrad von 2,23 vorzufinden ist. In der Kontrollgruppe liegt der Keratokonusgrad bei 0,00 (Abbildung 11). Die erhobenen Mittelwerte der Pentacamparameter ISV mit 90,05, CKI bei 1,06 und KI mit 1,23 der Keratokonusgruppe liegen nach den Grenzwertangaben des Herstellers im pathologischen Bereich. Die Werte der Kontrollgruppe lassen sich (ISV 15,77, CKI 1,01, KI 1,02) hingegen im normalen Bereich einordnen. Wie zuvor beschrieben, besteht bei KPD-Werten  $> 1,5$  dpt eine Differenz der Brechkraftwerte aus alleiniger Berücksichtigung der Vorderfläche und unter Einbezug der Rückfläche. In der Keratokonusgruppe nimmt die KPD Werte von  $2,14 \pm 1,29$  und in der Kontrollgruppe von  $1,12 \pm 0,20$  an. Zwischen der Keratokonus- und der Kontrollgruppe ergeben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede für alle erhobenen Pentacam-Parameter (Tabelle 8).

Pentacam-Indizes	Keratokonussgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
TKC	2,23	1,13	0,00	0,00	<0,0001
ISV	90,05	49,12	15,77	5,91	<0,0001
CKI	1,06	0,07	1,01	0,01	<0,0001
KI	1,23	0,16	1,02	0,02	<0,0001
KPD	2,14	1,29	1,12	0,20	<0,0001

**Tabelle 8: Werte der Pentacam-Indices mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.**



**Abbildung 11:** Verteilung des Pentacam-Parameters TKC in der Kontrollgruppe (links) und in der Keratokoniusgruppe (rechts).

Die D-Werte der Belin-Ambrósio-Darstellung zeigen insgesamt alle statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Keratokonius- und der Kontrollgruppe auf. Die einzelnen Werte präsentieren eine große Streubreite (Tabelle 9).

D-Werte	Keratokoniusgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Df	11,46	10,90	0,12	0,86	<0,0001
Db	10,41	11,98	-0,19	0,86	<0,0001
Dt	3,48	3,90	-0,45	0,97	<0,0001
Dy	1,77	1,43	0,43	0,84	<0,0001
Dp	15,97	20,73	0,34	0,89	<0,0001
D	13,52	13,29	0,66	0,69	<0,0001

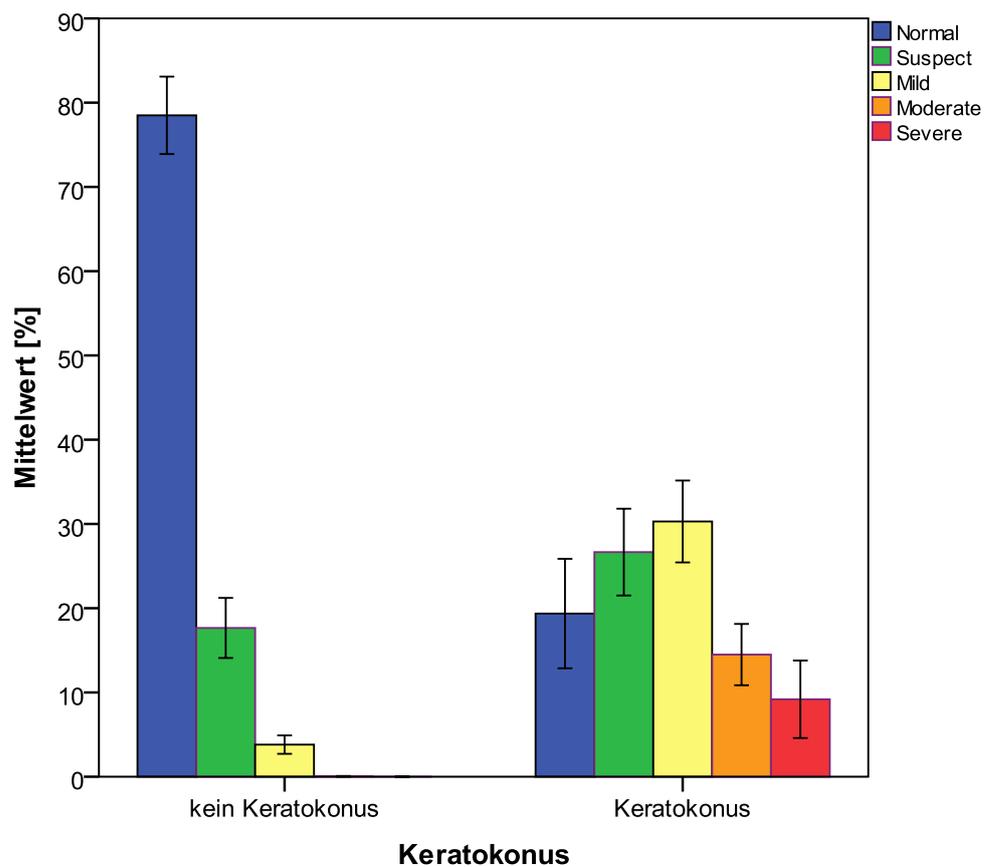
**Tabelle 9:** Abweichungsparameter des Auswerteprogramms „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“ der Pentacam mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokoniusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.

### 5.3 Ocular Response Analyzer

Der KMI des ORA erzielt in der Keratokonusgruppe einen Mittelwert von 0,31 und tendiert somit in Richtung Keratokonus ( $KMI \leq 0,5$ , Keratokonusverdacht = 0,5). In der Kontrollgruppe erreicht der KMI gesunde Werte ( $KMI \geq 1$ ) mit im Mittel 1,05. Die CH und der CRF nehmen bei den von Keratokonus betroffenen Augen (CH 8,22, CRF 7,25 in der Keratokonusgruppe) im Vergleich zu den gesunden Augen (CH 11,48, CRF 11,20 in der Kontrollgruppe) niedrigere Werte an. In der gesunden Vergleichsgruppe erkennt der KMP im Mittel  $78,50\% \pm 23,74\%$  als gesund (KCnormal) an. Bei im Mittel  $17,66\% \pm 18,42\%$  wird ein Keratokonusverdacht ausgesprochen (KCsuspect).  $3,81\% \pm 5,65\%$  der gesunden Augen werden als milder Keratokonus (KCmild),  $0,04\% \pm 0,28\%$  als moderater Keratokonus (KCmoderat) und  $0,00\% \pm 0,00\%$  als schwerer Keratokonus (KCsevere) eingestuft. In der Keratokonusgruppe werden  $19,36\% \pm 30,12\%$  in die Gruppe gesund (KCnormal) eingeteilt und  $26,66\% \pm 23,88\%$  werden als verdächtig (KCsuspect) klassifiziert. Nach dem KMP haben in der Keratokonusgruppe im Durchschnitt  $30,29\% \pm 22,53\%$  einen milden Keratokonus (KCmild),  $14,49\% \pm 16,87\%$  einen moderaten Keratokonus (KCmoderate) und  $9,19\% \pm 21,33\%$  einen schweren Keratokonus (KCsevere) (Abbildung 12). Mit Ausnahme des KCsuspect präsentieren die ORA-Parameter statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen der Keratokonus- und der Kontrollgruppe (Tabelle 10).

ORA-Parameter	Keratokonusgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert	
	MW	SD	MW	SD		
KMI	0,31	0,50	1,05	0,25	<0,0001	
CH	8,22	2,46	11,48	1,64	<0,0001	
CRF	7,25	3,66	11,20	1,73	<0,0001	
KMP						
%	KCnormal	19,36	30,12	78,50	23,74	<0,0001
	KCsuspect	26,66	23,88	17,66	18,42	0,014
	KCmild	30,29	22,53	3,81	5,65	<0,0001
	KCmoderate	14,49	16,87	0,04	0,28	<0,0001
	KCsevere	9,19	21,33	0,00	0,00	<0,0001

**Tabelle 10: Werte der ORA-Parameter mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert für die Keratokonusgruppe sowie für die Kontrollgruppe.**

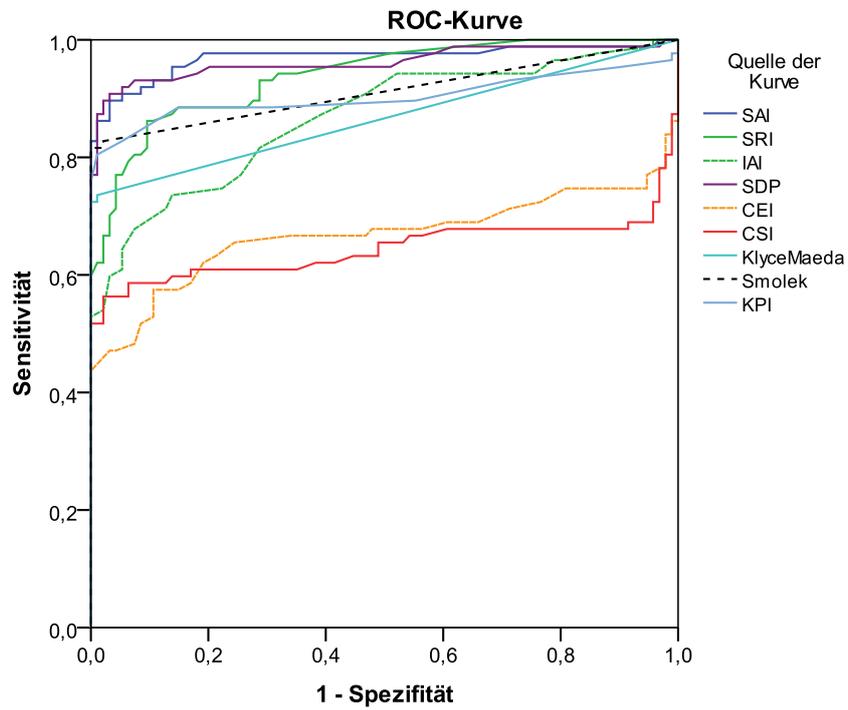


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 12:** Histogramm mit der KMP-Verteilung in der Kontrollgruppe (kein Keratokonus) und in der Keratokonusgruppe (Keratokonius). Der Fehlerbalken gibt das 95%-Konfidenzintervall an.

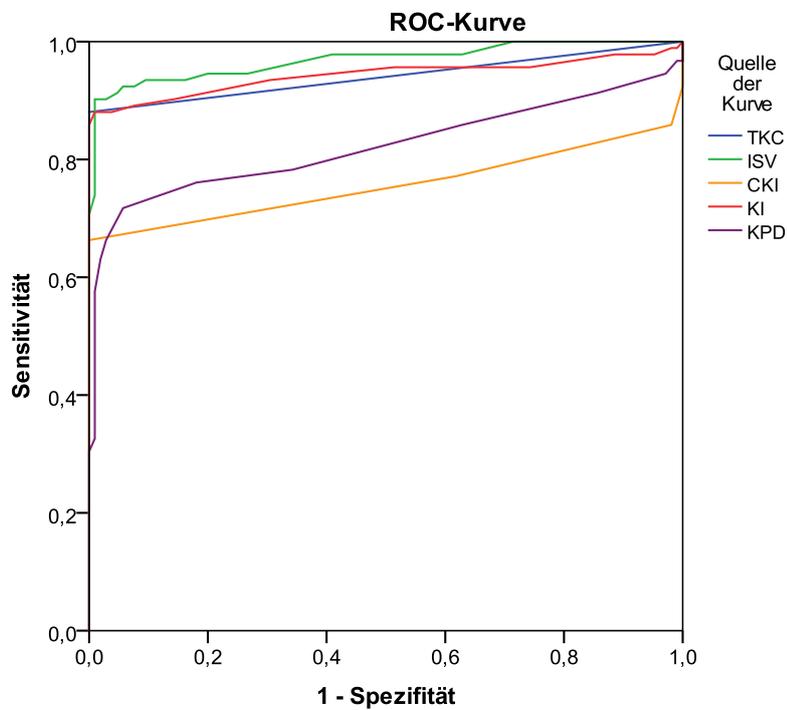
## 5.4 ROC-Kurvenanalyse

In der Receiver Operating Curve (ROC) Kurvenanalyse weisen die Parameter eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen auf. Die AUC-Werte der TMS-Parameter liegen zwischen 0,644 (CSI) und 0,969 (SAI). Der Pentacam-Parameter ISV erreicht unter den Pentacam-Parametern die höchste Trennschärfe mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,969. Der TKC zeigt nur eine geringfügig schlechtere Trennschärfe mit einem AUC-Wert von 0,940. Die D-Werte weisen bis auf Dy eine sehr gute Trennschärfe mit AUC-Werten  $> 0,9$  auf. Db und D zeigen mit AUC-Werten von 0,962 (Db) und 0,968 (D) die größte Trennschärfe auf. Der KMI als ORA-Parameter weist einen AUC-Wert von 0,909 auf. CH und CRF präsentieren eine bessere Testgenauigkeit mit AUC-Werten von 0,947 für die CH und 0,951 für den CRF. In den Abbildungen 13 - 16 sind die ROC-Kurven für die TMS-Parameter, die Pentacam-Indizes sowie der Biomechanik-Parameter des ORA dargestellt. Die AUC-Werte der einzelnen Indizes sind in Tabelle 11 aufgelistet.



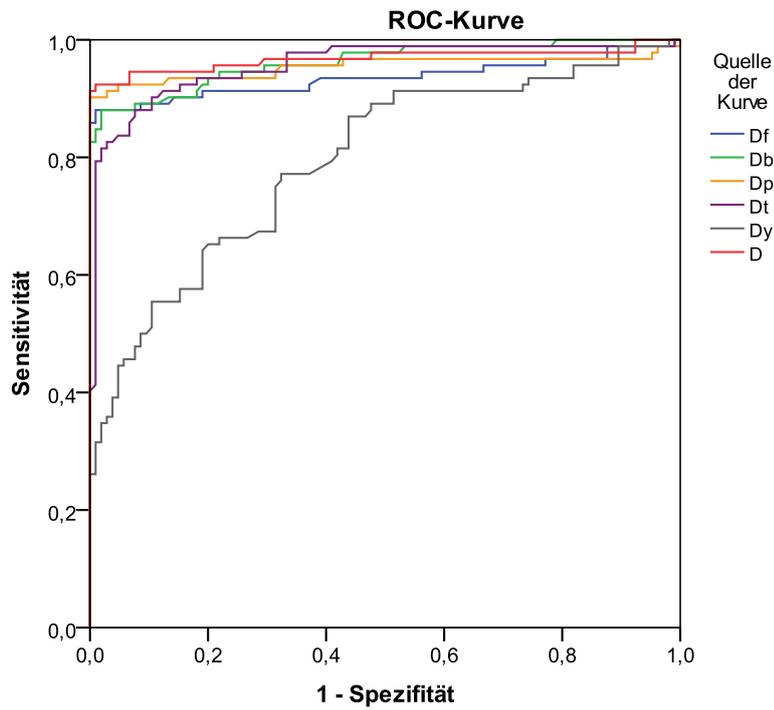
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 13: ROC-Kurve für die TMS-Parameter.



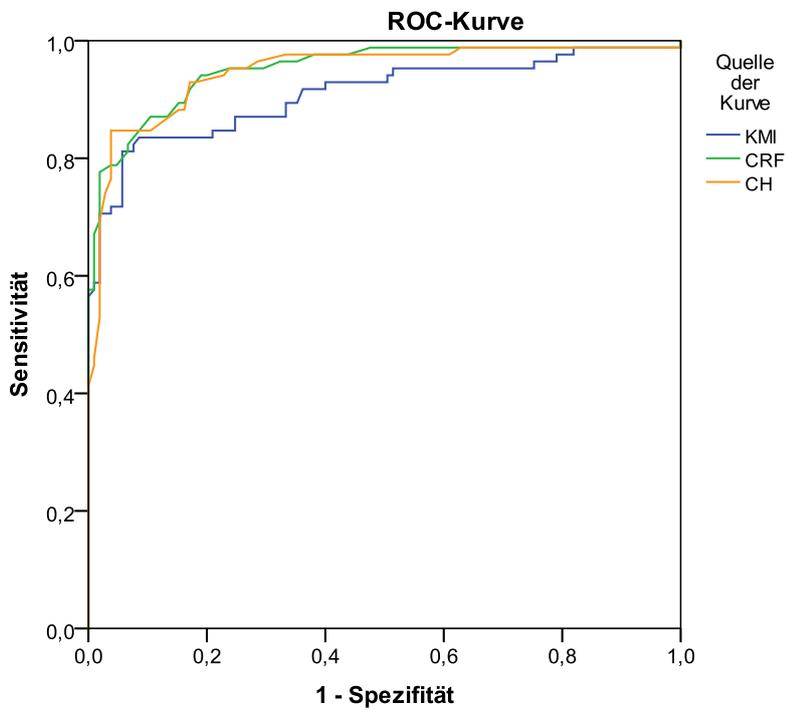
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 14: ROC-Kurve für die Pentacam-Indizes.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 15: ROC-Kurve für die D-Werte der Pentacam.**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Abbildung 16: ROC-Kurve der Biomechanik-Parameter des ORA.**

<b>TMS-Parameter</b>	<b>Fläche unter der ROC-Kurve</b>
SAI	0,969
SRI	0,938
IAI	0,867
SDP	0,962
CEI	0,667
CSI	0,644
Klyce/Maeda	0,866
Smolek/Klyce	0,912
KPI	0,903
<b>Pentacam-Parameter</b>	
TKC	0,940
ISV	0,969
CKI	0,756
KPD	0,822
KI	0,943
<b>D-Werte der Pentacam</b>	
Df	0,936
Db	0,962
Dt	0,956
Dy	0,794
Dp	0,955
D	0,968
<b>ORA-Parameter</b>	
KMI	0,909
CH	0,947
CRF	0,951

Tabelle 11: AUC-Werte der ROC-Analyse der Parameter des TMS-5, der Pentacam und des ORA.

## 6 Diskussion

Das TMS, die Pentacam und der ORA sind etablierte Verfahren in der Diagnostik des Keratokonus, welche auf der Basis topographischer, tomographischer, pachymetrischer oder biomechanischer Eigenschaften der Hornhaut verschiedene Parameter und teils spezifisch zur Keratokonusdiagnostik entwickelte Indizes ausgeben. Bislang gibt es keinen einheitlichen Standard in der gerätegestützten Diagnostik des Keratokonus.

In dieser Arbeit wurden die Indizes verschiedener Geräte in Bezug auf ihre Spezifität und Sensitivität in der Keratokonusdiagnostik sowie auf ihre Trennschärfe zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen verglichen.

Die Geschlechterverteilung ist in der Keratokonusgruppe zum männlichen Geschlecht hin verschoben (85% Männer). Wie in der Literatur beschrieben, erkranken mehr Männer als Frauen an Keratokonus (Georgiou et al. 2004, Ihalainen 1986, Kanellopoulos & Asimellis 2013a, Owens & Gamble 2003, Pearson et al. 2000). Die gesunde Vergleichsgruppe weist eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung auf (48,6% Männer, 51,4% Frauen). Das Alter unterscheidet sich in den beiden Gruppen des Studienkollektivs statistisch signifikant. Die Keratokonuspatienten sind mit im Mittel  $35 \pm 12$  Jahren älter als die Probanden der Kontrollgruppe mit einem mittleren Alter von  $27 \pm 7$  Jahren. In die Keratokonusgruppe wurden Patienten mit gesicherter Diagnose, die sich in der Hornhautsprechstunde der Augenklinik vorstellten, einbezogen. Für die gesunde Vergleichsgruppe wurden vor allem Studenten aus der Altersgruppe 20 - 30 Jahre akquiriert, da sich in dieser Altersgruppe der Keratokonus manifestiert (Bühren et al. 2011). Die Verteilung der Augen ist in der Keratokonusgruppe recht ausgeglichen mit 44 linken und 49 rechten Augen. In der Kontrollgruppe wurde standardmäßig das rechte Auge untersucht, so dass mit Ausnahme von 2 linken Augen 105 rechte Augen in die Arbeit eingehen.

## 6.1 TMS

Die TMS-Parameter der von uns untersuchten Keratokonusgruppe liegen bis auf den SRI deutlich über den von der TMS als pathologisch eingestuften Grenzwerten. Die gesunde Kontrollgruppe liegt in allen Parametern innerhalb der vom TMS angegebenen Normwerte.

Bei der Berechnung des SRI werden nur die Fluktuationen der kornealen Brechkraft über der Pupillenöffnung berücksichtigt. Die Keratokonusgruppe erreicht im Mittel einen SRI von  $1,03 \pm 0,68$ . Die Gerätesoftware definiert einen SRI bis 1,01 als normal und ab 1,97 als pathologisch. Die Keratokonusgruppe liegt somit im Mittel nur im suspekten Bereich. In der Kontrollgruppe sind die SRI-Werte ( $0,12 \pm 0,13$ ) deutlich niedriger im Vergleich zu Normalwerten. So erzielt der SRI in der ROC-Kurvenanalyse trotzdem noch eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen mit einer AUC von 0,938. Der SAI, welcher die Brechkraftunterschiede in gegenüberliegenden Hemimeridianen misst, stellt sich mit einer AUC von 0,969 als testgenauester Parameter bei der Erkennung von erkrankten Augen heraus. Mit Mittelwerten von  $2,43 \pm 1,48$  in der Keratokonusgruppe und von  $0,36 \pm 0,17$  in der Kontrollgruppe diagnostiziert der SAI in diesem Studienkollektiv unter den TMS-Parametern einen Keratokonus am sichersten. Der IAI geht aus der Addition der einzelnen Brechkraftschwankungen zwischen den Ringen entlang der Hemimeridiane über der kornealen Oberfläche hervor. Da bei Keratokonus typischerweise ein irregulärer Astigmatismus vorliegt, sollten die IAI-Werte bei Keratokonus erhöht sein. In diesem Studienkollektiv zeigen sich bei den an Keratokonus erkrankten Augen im Mittel Werte von  $0,53 \pm 0,19$  und bei den gesunden Kontrollaugen Werte von  $0,34 \pm 0,05$ . Auch wenn die Streubreite der Werte in der Keratokonusgruppe recht groß ist, zeigt der IAI noch eine akzeptable Trennschärfe zwischen Augengesunden und Keratokonusaugen mit einer AUC von 0,867. Der SDP, der anhand des Streuverhaltens der über der Kornea gemessenen Brechkräfte eine Aussage über das Vorhandensein eines Keratokonus trifft, zeigt mit Werten von  $3,85 \pm 1,92$  in der Keratokonusgruppe und  $0,74 \pm 0,24$  in der Kontrollgruppe eine sehr gute Trennschärfe zwischen gesunden

und erkrankten Augen (AUC 0,962). CEI und CSI zeigen unter den skalaren TMS-Parametern die niedrigste Testgenauigkeit mit AUC-Werten von 0,667 und 0,644. Überraschenderweise können die speziell für die Keratokonusdiagnostik entwickelten Scores und Indizes nicht überzeugen. Der KCI ( $53,06 \pm 38,97$  Keratokonusgruppe,  $0,22 \pm 2,20$  Kontrollgruppe) sowie der KSI ( $50,87 \pm 30,80$  Keratokonusgruppe,  $0,37 \pm 2,50$  Kontrollgruppe) zeigen eine sehr große Spannbreite der Werte in beiden Gruppen. In den oben gezeigten Histogrammen zu der KCI- und KSI-Verteilung in den einzelnen Gruppen wird erkenntlich, dass beide Parameter eine falsch-negativ-Rate aufweisen. Die Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen mit 0,866 für den KCI und 0,912 für den KSI ist deutlich niedriger als die der oben beschriebenen skalaren TMS-Parameter. Auch der KPI (Keratokonusgruppe  $0,92 \pm 5,33$ , Kontrollgruppe  $0,21 \pm 0,02$ ) erreicht durch seine vor allem in der Keratokonusgruppe vorherrschende große Streubreite der Werte eine eher enttäuschende Trennschärfe (AUC-Wert 0,903). In der Literatur wird ein KPI von größer 0,23 als keratokonusverdächtig beschrieben (Maeda et al. 1994). Die Kontrollgruppe unserer Studie erreicht diesen Wert nahezu.

Maeda et al. (Maeda et al. 1994) erreichten in ihrer Studie signifikante Ergebnisse für die von ihnen untersuchten TMS-Parameter. Allerdings zeigten die einzelnen Ergebnisse der Parameter eine zu große Spannbreite, als dass nur ein Parameter zuverlässig zur Diagnostik eines Keratokonus herangezogen werden könnte. Sie beschrieben höhere SAI- und IAI-Werte für die Keratokonus- sowie für die gesunde Kontrollgruppe. CSI zeigte bei ihnen sowohl in der Keratokonus- als auch in der Kontrollgruppe deutlich niedrigere Werte. Weiterhin berichteten sie von einem deutlichen IAI-Anstieg vor allem bei moderatem bis schwerem Keratokonusstadium. Ein im Mittel geringeres Keratokonusstadium in unserem Patientenkollektiv könnte das schlechtere Abschneiden des IAI erklären. Der KPI zeigte in ihrer Studie zwar eine hohe Spezifität und eine hohe Testgenauigkeit (accuracy), aber eine geringe Sensitivität, so dass sie postulierten: der KPI allein wäre nicht erfolgsversprechend bei der Diagnostik des Keratokonus.

Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) beschrieben die Entwicklung des neuronalen Netzwerks KSI und verglichen ihn mit den Keratokonus-

Detektionssystemen KCI und KPI in Bezug auf ihre Testgenauigkeit einen Keratokonusverdacht von verschiedenen Keratokonusstufen, anderen Erkrankungen wie die pelluzide marginale Degeneration, Keratoplastik oder photorefraktive Keratektomie, sowie Gesunden zu unterscheiden. Der KSI hatte im Gegensatz zu dem KCI oder dem KPI keine Schwierigkeiten, Keratokonus von anderen Erkrankungen, vor allem der pelluziden marginalen Degeneration zu unterscheiden. Der KPI und der KCI seien nicht auf die Unterscheidung zwischen Keratokonus und anderen Erkrankungen ausgerichtet (Smolek & Klyce 1997). Auch in Bezug auf die Detektion von keratokonusverdächtigen Augen erzielte der KSI sehr gute Ergebnisse mit 100% Sensitivität und Spezifität. KCI und KPI schnitten hierbei deutlich schlechter ab. Der KCI müsste keratokonusverdächtige Augen als normal erkennen, da er auf diese Abstufung nicht ausgelegt ist. In der Studie von Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) stufte er aber mehrere keratokonusverdächtige Topographien als Keratokonus ein. Dies führte dazu, dass Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) die Spezifität von KCI von zuvor 98% auf 94% senkten. Hingegen unterschieden sich die Mittelwerte des KPI für gesunde Augen bzw. an anderen Erkrankungen erkrankte Augen nicht signifikant von der Gruppe der keratokonusverdächtigen Augen. Auch in unserer Studie präsentiert der KSI im Vergleich zu KPI und KCI in Bezug auf die Unterscheidung zwischen gesunden und erkrankten Augen bessere Resultate.

Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) beschrieben den SAI, CSI und OSI (Opposite Sector Index) in absteigender Reihenfolge als wichtigste Parameter des neuronalen Netzwerks zur Klassifizierung eines klinischen Keratokonus. Im Vergleich erhielten Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) in der gesunden Gruppe geringfügig niedrigere SAI-Werte als in der vorliegenden Studie. Die SAI-Werte unseres Patientenkollektiv entsprechen in etwa den Werten der KC2-Gruppe von Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997). In unserem Studienkollektiv schneidet der SAI auch als ein sehr testgenauer Parameter ab. Die erhaltenen CSI-Werte sind in den Kontrollgruppen annähernd gleich, unsere CSI-Werte der Keratokonusgruppe liegen zwischen denen der KC1 und KC2 Gruppe von Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997). Allerdings zeigt der CSI in der ROC-Kurvenanalyse in dieser Arbeit die niedrigste Testgenauigkeit.

Die Fähigkeit des neuronalen Netzwerkes die Kornea einzustufen wurde bei Smolek und Klyce (Smolek & Klyce 1997) durch den SRI negativ beeinflusst. In der vorliegenden Studie ergeben sich für den SRI in der Keratokonusgruppe nur suspekte Werte, sodass der SRI als Prädiktor für Keratokonus nicht überzeugt.

Zusammenfassend für die TMS-Parameter dieser Arbeit gilt, dass die Parameter, die aus Berechnungen von Brechkraftunterschieden hervorgehen, eine verbesserte Testgenauigkeit als die Keratokonus-Scores zeigen. Bei den Indizes, die aus Brechkraftasymmetrien hervorgehen, muss weiterhin zwischen solchen unterschieden werden, welche in ihrer Berechnung die gesamte Korneavorderfläche einbeziehen und denen, die nur einen Ausschnitt quantifizieren. Erstere sind in Hinsicht auf die Keratokonusdiagnostik sensibler, spezifischer und zeigen eine größere Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen auf. SRI und CSI, welche sich auf die zentralen Brechkraftasymmetrien beschränken, eignen sich gut zur Diagnostik eines zentralen Keratokonus (Maeda et al. 1994), aber nicht bei inferiorer oder inferotemporaler Lage des Konus. Einschränkend muss angemerkt sein, dass nicht nur bei Keratokonus Asymmetrien in der Brechkraft vorliegen können. Weitere ektatische Hornhauterkrankungen, wie die pelluzide marginale Degeneration oder Keratoglobus, sowie stattgefundene hornhautchirurgische Eingriffe, können zu Veränderungen und Unregelmäßigkeiten der Brechkraft führen (Maeda et al. 1994, Rabinowitz 1998, Karabatsas & Cook 1996, Panos et al. 2013, Tummanapalli et al. 2013).

## 6.2 Pentacam

Die Topographische Keratokonusklassifikation (TKC) der Pentacam setzt sich aus den Parametern ISV, KI, Rmin und Exz. in 30° zusammen. In Anlehnung an die Amsler- bzw. Muckenhirnstadien teilt die TKC die Topographiekarten anhand der erhobenen Werte der Indizes in vier Grade (Tabelle 5) ein. Laut dem TKC herrscht in der Keratokonusgruppe im Mittel ein Grad 2 Keratokonus mit TKC-Werten von  $2,23 \pm 1,13$  vor. Wie in Abbildung 11 ersichtlich, stuft die TKC 12% der Keratokonuspatienten falsch-negativ ein. Dies könnte darauf hindeuten, dass die TKC nicht gut zur Erkennung von Frühformen des Keratokonus geeignet ist. Die Topographiekarten des gesamten Kontrollkollektivs werden mit einer TKC von  $0,00 \pm 0,00$  korrekt eingestuft. Trotz der Falsch-Negativ-Rate in der Keratokonusgruppe verzeichnet er eine gute Trennschärfe mit einer AUC von 0,940.

Der ISV präsentiert mit einem Mittelwert von 90,05 in der Keratokonusgruppe nicht nur einen Wert von mehr als doppelt über dem als pathologisch geltendem Referenzwert, sondern ist von den Pentacam-Parametern mit einer AUC von 0,969 auch der testgenaueste Parameter. Allerdings zeigt dieser Wert vor allem in der Keratokonusgruppe eine sehr hohe Streubreite der Werte mit einer Standardabweichung von 49,12.

Der Keratokonusindex KI erreicht in der Keratokonusgruppe im Mittel pathologische Werte von  $1,23 \pm 0,16$ . In der Kontrollgruppe ergeben sich normale KI-Werte von  $1,02 \pm 0,02$ . Die KI-Werte, einschließlich der Standardabweichung, liegen in der Kontrollgruppe und der Keratokonusgruppe eng beieinander. Dennoch erzielt der KI eine gute Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen mit einem AUC-Wert von 0,943.

Der KPD, ein Parameter der Vorderkammeranalyse, beschreibt die Beeinflussung der Brechkraftberechnung durch die korneale Rückfläche. Die Keratokonusgruppe erreicht im Mittel KPD-Werte von  $2,14 \pm 1,29$ . Somit nimmt der KPD hier pathologische Werte an ( $KPD > 1,5$  pathologisch). In der Kontrollgruppe hingegen werden normale Werte von  $1,12 \pm 0,20$  gemessen. Auch wenn die erhobenen

Werte für den KPD im Referenzbereich liegen, ist seine Testgenauigkeit deutlich niedriger (AUC 0,822) als die der oben beschriebenen Pentacam-Indizes.

Die Werte des CKI überschneiden sich in der Keratokonus- und der Kontrollgruppe unter Einbezug der Standardabweichung (CKI Keratokonusgruppe  $1,06 \pm 0,07$ ; Kontrollgruppe  $1,01 \pm 0,01$ ). Dennoch ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). In der ROC-Kurvenanalyse zeigt der CKI jedoch die geringste Trennschärfe unter den Pentacam-Parametern mit einem AUC-Wert 0,756. Ein Parameter zur Erfassung eines zentralen Keratokonus ist offenbar zu spezifisch für die allgemeine Keratokonusdiagnostik und erfasst eine inferiore oder inferotemporale Konusbildung nicht ausreichend.

Kanellopoulos und Asimellis (Kanellopoulos & Asimellis 2013b) untersuchten 212 Keratokonuspatienten, um Werte für die Pentacam-Indizes, ihre Reproduzierbarkeit und ihre Korrelation mit klinischen Keratokonusklassifikationen zu erhalten. Für ISV, KI und Km erhielten sie für die Keratokonuspatienten geringfügig höhere und für den CKI vergleichbare Mittelwerte wie in unserer Studie. Die Reproduzierbarkeit der Vorderflächenirregularitätsparameter ISV, KI und CKI bezeichneten Kanellopoulos und Asimellis (Kanellopoulos & Asimellis 2013b) als gut. ISV wird als ein sehr sensitiver und spezifischer Parameter bei der Diagnostik der Frühform des Keratokonus beschrieben. Des Weiteren korrelierte er eng mit der Ausprägung des Keratokonus. Auch in unserer Studie zeigt der ISV eine sehr hohe Testgenauigkeit.

In der Studie von Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011) wurde die Wirksamkeit einer Reihe von Pentacam-Indizes in der Unterscheidung zwischen Keratokonusaugen, Augen mit subklinischem Keratokonus und normalen Augen analysiert. Bis auf die ISV-Werte stimmen ihre erhobenen Pentacam-Mittelwerte mit denen aus der vorliegenden Studie überein. Der ISV erzielte bei Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011) in der Keratokonusgruppe einen Wert von 86,64 und in der Kontrollgruppe von 29,92. Somit erreichte der ISV im Vergleich zur vorliegenden Studie in der Keratokonusgruppe leicht niedrigere Werte und in der Kontrollgruppe höhere Werte. Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011) zeigten in der ROC-Kurvenanalyse für den ISV eine niedrigere Trennschärfe zwischen normalen und Keratokonusaugen mit einer AUC von 0,924 auf. Im Vergleich zwischen

subklinischem Keratokonus und der Kontrollgruppe war die Trennschärfe mit einer AUC von 0,795 noch geringer. Auch für den KI erzielten sie mit einem AUC-Wert von 0,907 eine geringere Testgenauigkeit als unsere Studie. CKI erreicht in unserem Studienkollektiv eine deutlich geringere Trennschärfe als in der Studie von Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011). Die divergierenden Ergebnisse könnten an Unterschieden in den Patientenkollektiven mit einem unterschiedlichen Schweregrad an Keratokonus liegen. Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011) kamen zu dem Schluss, dass ein Parameter alleine nicht aussagekräftig genug, vor allem in Bezug auf die Diagnostik des subklinischen Keratokonus, sei.

McAlinden et al. (McAlinden et al. 2011) untersuchten die Präzision der Pentacam mit den Werten Wiederholbarkeit (wiederholte Untersuchung durch den gleichen Untersucher) und Reproduzierbarkeit (erneute Untersuchung durch einen zweiten Untersucher). Im Allgemeinen zeigte die Reproduzierbarkeit eine geringfügig größere Variabilität der Werte als die Wiederholbarkeit, was auf untersucherbezogene Einflüsse schließen lässt. Der Parameter KPD sowie die Indizes KI und CKI zeigten eine gute Wiederholbarkeit. ISV hingegen präsentierte eine schlechtere Wiederholbarkeit. Bei den Höhenkarten gilt nach der Studie von McAlinden et al. (McAlinden et al. 2011), dass die Höhenkarten der Hornvorderseite wiederholbarer sind als die der Rückseite. Zudem zeigten die Außenbereiche eine größere Variabilität bei Wiederholung der Untersuchung.

Rückblickend präsentieren sich ISV, KI und TKC als testgenaueste Parameter der Pentacam. ISV wird auch in der Literatur als sensitiver und spezifischer Parameter beschrieben. In unserem Studienkollektiv zeigt der ISV vor allem in der Keratokonusgruppe eine große Variabilität, die Werte des KI liegen in der Keratokonus- und Kontrollgruppe eng beieinander und der TKC stuft 12% der Keratokonuspatienten falsch-negativ ein. In der vorliegenden Arbeit ist keiner der Werte für sich allein zuverlässig genug, um im klinischen Alltag einen Keratokonus sicher zu diagnostizieren oder ausschließen zu können.

Die Abweichungsparameter des „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“-Moduls, welche die Höhen- und Dickenveränderungen der Hornhaut quantifizieren, können

allgemein gut zwischen erkrankten und gesunden Augen differenzieren. Df beschreibt die Höhenveränderungen der Hornhautvorderseite. Er zeigt vor allem in der Keratokonusgruppe eine große Streubreite der Werte. Da Df in der Keratokonusgruppe weitaus höhere Werte als in der Kontrollgruppe erreicht, erzielt er trotz der hohen Standardabweichung der Werte eine gute Trennschärfe mit einer AUC von 0,936. Db und D erreichen mit AUC-Werten von 0,962 (Db) und 0,968 (D) die größte Testgenauigkeit unter den D-Werten. So zeigen sich die Höhenveränderungen der kornealen Rückfläche (Db) sowie auch die aus allen D-Werten berechnete allgemeine Abweichung (D) als sensitive und spezifische Parameter in der Keratokonusdiagnostik. Das Dickenminimum Dp erreicht in der Keratokonusgruppe deutlich höhere Werte als in der Kontrollgruppe und zeigt trotz großer Streubreite der Werte eine gute Trennschärfe mit einer AUC von 0,955. Die Abweichung der dünnsten Stelle nach inferior/superior in Bezug zum Apex beschrieben durch Dy präsentiert die geringste Trennschärfe unter den D-Werten (AUC-Wert 0,794).

Bae et al. (Bae et al. 2014) versuchten in ihrer Studie erste topographische und tomographische Veränderungen in der Pentacam-Untersuchung von Partneraugen bei einseitigem Keratokonus aufzuzeigen, welche nicht mit den aktuellen Detektionsprogrammen (Corneal thickness spatial profile, Percentage of thickness increase, Belin/Ambrósio enhanced ectasia Display) erfasst werden. Ihr Studienkollektiv ist in drei Gruppen unterteilt: an Keratokonus erkrankte Augen, gesunde Partneraugen bei einseitigem Keratokonus (Einschlusskriterien:  $D < 1,6$  SD, normale Keratometriewerte der Hornhautoberfläche) und eine gesunde Kontrollgruppe. Zwischen den Keratokonusaugen und den Partneraugen ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse für alle erhobenen Parameter. Im Vergleich zwischen der Keratokonusgruppe und der Kontrollgruppe konnten Bae et al. (Bae et al. 2014) für den Abweichungsparameter Dy keine statistische Signifikanz zeigen. In unserer Studie präsentiert Dy zwar statistisch signifikante Werte, in der ROC-Kurvenanalyse schneidet er aber mit einer AUC von 0,794 von den D-Werten am schlechtesten ab. In unserer Studie zeigen Dp und Dt in der Keratokonusgruppe höhere Werte als bei Bae et al. (Bae et al. 2014). Die Werte der Kontrollgruppe sind tendenziell ähnlich. Bei dem Vergleich zwischen den

Kontrollaugen und den Partneraugen fielen Bae et al. (Bae et al. 2014) keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Hornhautdicke, das „Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia“-Modul oder die D-Werte auf. Die größte Trennschärfe in diesem Gruppenvergleich erzielte der 4 mm ST-IN-Wert (Asymmetrie der Brechkräfte zwischen der superotemporalen (ST) und der inferonasalen (IN) Region errechnet aus der Subtraktion der Brechkräfte in die jeweilige Richtung der topographischen Karte). Auch die Höhendifferenz (Max - Min) zwischen der kornealen Vorder- und Rückseite und die topometrischen Indizes „Index of Vertical Asymmetry“ (IVA) und „Index of Height Decentration“ (IHD) wiesen statistisch signifikante Unterschiede auf. Es muss aber darauf hingewiesen sein, dass Bae et al. (Bae et al. 2014) sehr strikte Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Gruppe der Partneraugen festlegten. Bae et al. (Bae et al. 2014) betonen in ihrer Studie die Höhenwerte zusammen mit den anterioren Brechkraftwerten zur Identifizierung früher Keratokonusformen zu berücksichtigen. Saad und Gatinel (Saad & Gatinel 2010), sowie auch Uçakhan et al. (Uçakhan et al. 2011) kamen hingegen zu der Erkenntnis, dass die Pachymetrie sowie posteriore Veränderungen der Hornhaut sensitivere Parameter zur Erkennung von Frühformen eines Keratokonus seien als die topographischen Parameter der Hornhautvorderseite.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf den unterschiedlichen Definitionen und Ein-/Ausschlusskriterien für die Gruppe der frühesten Form eines Keratokonus beruhen.

Kamiya et al. (Kamiya et al. 2014) ermittelten die Effektivität von kornealen Höhendaten, Pachymetrie und Keratometrie der Oculus Pentacam in Bezug auf ihre Trennschärfe zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen. Signifikante Unterschiede konnten sie bei den Keratometerwerten, der zentralen Hornhautdicke, der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, im Corneal Thickness Spatial Profile bei 2 - 4 mm, dem percentage of thickness increase bei 2 - 10 mm und dem allgemeinen D-Wert erzielen. In der ROC-Kurvenanalyse zeigten die anterioren und posterioren Höhenunterschiede zwischen der BFS und der enhanced BFS die besten Resultate. Der allgemeine D-Wert erreichte auch eine sehr gute Trennschärfe. Im Vergleich zu unserer Studie zeigt der D-Wert bei

Kamiya et al. (Kamiya et al. 2014) leicht niedrigere Werte in der Keratokonusgruppe und höhere Werte in der Kontrollgruppe an. In unserem Studienkollektiv können wir eine leicht verbesserte Testgenauigkeit für den D-Wert im Vergleich zu Kamiya et al. (Kamiya et al. 2014) nachweisen.

Kamiya et al. (Kamiya et al. 2014) beschrieben die „posterior elevation difference“ des Belin/Ambrósio enhanced Ectasia Moduls mit einer Sensitivität von 92,1% und einer Spezifität von 95,2% sowie die „anterior elevation difference“ mit einer Sensitivität von 89,7% und einer Spezifität von 95,2%. Diese Angaben kommen an die in der Literatur beschriebenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der Parameter des TMS heran (Maeda et al. 1994, Smolek & Klyce 1997). Zudem haben sie bei frühen Keratokonusstadien signifikantere Werte erhoben als bei manifestem Keratokonus. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die anterioren und posterioren Veränderungen der Höhenkarten des „Belin/Ambrósio enhanced ectasia“-Moduls auch sehr gut zur Erkennung eines frühen Keratokonus geeignet sind (Kamiya et al. 2014).

Muftuoglu et al. (Muftuoglu et al. 2013) zeigten in ihrer Studie, dass bei Keratokonus sowie bei forme fruste Keratokonus statistisch signifikant niedrigere Hornhautdickenwerte gemessen werden. Statistisch signifikant höhere Werte erhielten sie für die Keratokonusgruppen unter anderem bei dem pachymetrischen Progressionsindex, den posterioren Höhenwerten und der Höhendifferenz der kornealen Rückfläche. Die größte Trennschärfe zwischen Keratokonusaugen und den gesunden Kontrollaugen zeigten bei Muftuoglu et al. (Muftuoglu et al. 2013) die Pachymetriewerte. Bei dem Vergleich der forme fruste Keratokonusgruppe und der Kontrollgruppe waren es die topographischen Parameter und die pachymetrische Progression. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Höhendifferenz der Rückseite sensitiver für die Detektion früher ektatischer Veränderungen ist als die Höhenwerte der Rückseite allein. Allerdings reiche dieser einzelne Parameter zur Ektasiebeurteilung nicht aus, da es Überschneidungen der Werte zwischen der forme fruste Keratokonusgruppe und der Kontrollgruppe gab. Zudem fanden sie heraus, dass das Hornhautdickenminimum sowie die Differenz der zentralen Hornhautdicke und des Hornhautdickenminimums aussagekräftiger zur Ektasiebeurteilung sind als die zentrale Hornhautdicke allein.

Zusammenfassend zeigt sich bei allen Abweichungsparametern eine große Spannweite der Werte. Die Werte der Keratokonusgruppe und der Kontrollgruppe unterscheiden sich deutlich, so dass sie insgesamt eine gute Testgenauigkeit verzeichnen. In der Literatur wird mehrfach die Höhendifferenz der Rückseite sowie die Pachymetrie als sensitive und spezifische Verfahren zur Keratokonusdiagnostik beschrieben. Kamiya et al. (Kamiya et al. 2014) betonen, dass die Sensitivität und die Spezifität der von der Pentacam gemessenen Höhendifferenz der Rückfläche mit den Sensitivitäts- und Spezifitätswerten der TMS-Parameter mithalten kann. Die Ergebnisse unserer Studie können diese Beobachtungen nur bestätigen. Db, welcher die Höhendifferenz der Rückfläche quantifiziert, zeigt sich hier als einer der testgenauesten Parameter unter den D-Werten. Die dünnste Stelle, welche durch den Parameter Dt beschrieben wird, präsentiert nur eine geringfügig schlechtere Trennschärfe.

### 6.3 TMS und Pentacam im Vergleich

Bei dem TMS wird ein Muster, bestehend aus konzentrischen Ringen auf die Kornea projiziert. Das Spiegelbild des Musters wird von einer zentral im Strahlengang platzierten Kamera aufgenommen. Somit können systembedingt keine Daten des zentralen Bereichs der Hornhaut ermittelt werden und müssen aus Daten der peripher liegenden Hornhautbereiche interpoliert werden.

Im Vergleich zum TMS arbeitet die Pentacam nach dem Prinzip der Spaltlampe. Eine um 360° rotierende Spaltlichtkamera nimmt durch die Projektion eines Lichtspalts die diffuse Volumenstreuung der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes auf. Hierbei wird nicht nur der zentrale Bereich erfasst, sondern die gesamte Kornea inklusive Hornhautdickenmessung, Analyse der Rückfläche und der Vorderkammer.

Die Brechkraftkarten werden bei der placidobasierten Hornhauttopographie unter der Annahme, dass die Referenzachse gleich der Sehachse und dem kornealen Apex ist (Belin & Khachikian 2007), erstellt. Ein Großteil der Augen weichen aber von diesem „zentral ausgerichteten visuellen System“ ab (Tomlinson & Schwartz 1979), so dass verfälschte Brechkraftkarten und Werte entstehen können (Belin &

Khachikian 2007, de Sanctis et al. 2008). Weiterhin muss bei der Hornhauttopographie berücksichtigt werden, dass die Berechnung der Brechkraftdaten auf Spiegelbildern der Kornea beruht. Die Pentacam hingegen erlangt bei ihrer Messung Höhendaten, welche unabhängig von der Sehachse sowie des kornealen Apex gemessen werden (de Sanctis et al. 2008).

In der Literatur wird aufgrund oben angeführter Unterschiede die Spaltlichtmethode oftmals als das überlegene Verfahren im Vergleich mit der placidobasierten Hornhauttopographie beschrieben (Belin & Khachikian 2009, Nilforoushan et al. 2008, Saad & Gatinel 2010).

TMS und Pentacam beinhalten Parameter, welche die gleichen Eigenschaften der Hornhaut mit ähnlicher Methodik quantifizieren. Diese Parameter eignen sich gut für einen Vergleich zwischen den beiden Geräten. Im Folgenden werden die beiden Geräte anhand der Parameter auf ihre Testgenauigkeit verglichen.

Beide Geräte beinhalten Parameter zur Erfassung eines zentralen Keratokonus, welche den zentralen Bereich der Hornhaut beurteilen. Der TMS-Parameter Center Surround Index (CSI) berechnet sich aus der Differenz der Brechkräfte zwischen der zentralen 3 mm Zone und den diese Zone umgebenden 3 - 6 mm Ring. So soll der CSI sensitiv auf eine zentrale Versteilung der Kornea reagieren. Die Pentacam enthält zur zentralen Ektasieerkennung den Parameter Center Keratokonus Index (CKI). Wie sich dieser Index genau zusammensetzt ist bislang nicht dokumentiert.

In den Gerätehandbüchern wurden für die Parameter Grenzwerte festgelegt. CSI-Werte  $> -0,1$  und  $< 0,62$  sind laut Gerätehandbuch als normal einzustufen. Werte  $< -0,28$  und  $> 0,8$  deuten hingegen auf abnorme CSI-Werte hin. Werte dazwischen gelten als verdächtig (Tomey 2009). Bei dem CKI gelten nach Herstellerangaben Werte  $\geq 1,03$  als pathologisch (Oculus 2008).

Der CSI erzielt in unserer Studie Werte von  $1,42 \pm 2,45$  in der Keratokonusgruppe und von  $0,24 \pm 0,19$  in der Kontrollgruppe. In der ROC-Kurvenanalyse präsentiert der CSI mit einer AUC von 0,644 die niedrigste Trennschärfe von allen Parametern der verschiedenen Geräte.

Der CKI der Pentacam erreicht in der Keratokonusgruppe Werte von  $1,06 \pm 0,07$  und in der Kontrollgruppe von  $1,01 \pm 0,01$ . So liegt der Mittelwert der

Keratokoniusgruppe zwar im pathologischen Bereich, aber unter Einbeziehung der Standardabweichung gibt es Überschneidungen mit dem als gesund geltenden Bereich und den Werten unserer Kontrollgruppe. Der CKI zeigt mit einer AUC von 0,756 eine bessere Testgenauigkeit als der CSI. Im Vergleich mit den Pentacam-Indizes schneidet er aber am schlechtesten ab.

Beide Parameter eignen sich nicht gut zur Beurteilung eines Keratokonius, da ihre Trennschärfe deutlich geringer ist als die anderer Indizes. Dennoch kann der Pentacam-Parameter besser zwischen gesunden und an Keratokonius erkrankten Augen unterscheiden. Das schlechtere Abschneiden des TMS-Parameters könnte an dem oben aufgeführten systembedingten zentral nicht messbaren Bereich liegen.

Ein weiterer Parameter des TMS, der sogenannte Surface Asymmetry Index (SAI), erkennt Unregelmäßigkeiten in der Hornhautoberfläche, indem er die Unterschiede der kornealen Brechkraft in gegenüberliegenden Hemimeridianen misst. Der Index of Surface Variance (ISV) als Pentacam-Parameter basiert auf einem ähnlichen Prinzip und quantifiziert die Abweichung der einzelnen Hornhautradialen um den Mittelwert.

In dem Benutzerhandbuch der TMS wird ein SAI-Wert bis 0,42 als normal und ein SAI-Wert  $> 0,5$  als pathologisch beschrieben (Tomey 2009). Bei dem ISV gilt laut dem Gerätehandbuch der Oculus Pentacam ein Wert  $> 37$  als verdächtig und ein Wert  $> 41$  als pathologisch (Oculus 2008). In der Keratokoniusgruppe erzielt der SAI Werte von  $2,43 \pm 1,48$  und der ISV Werte von  $90,05 \pm 49,12$ . In der Kontrollgruppe liegen die Werte für den SAI bei  $0,36 \pm 0,17$  und für den ISV bei  $15,77 \pm 5,91$ . Augengesunde und Keratokoniusaugen erreichen deutlich unterschiedliche Werte. Die beiden Parameter schneiden in der ROC-Kurvenanalyse unter Berücksichtigung aller Geräte am besten ab und zeigen eine sehr gute Trennschärfe zwischen Augengesunden und Keratokoniusaugen mit AUC-Werten von 0,969 für beide Parameter. Dennoch eignen sie sich nicht als Einzelparameter zur Keratokoniusdiagnostik im klinischen Alltag, da sie in dieser Studie eine zu große Streubreite der Werte verzeichnen.

Insgesamt zeigt die Pentacam eine geringfügig verbesserte Testgenauigkeit im Vergleich zum TMS. Betrachtet man alle erhobenen Ergebnisse der Pentacam-Parameter, zeigt aber kein Parameter so prägnante Werte, als dass er als Einzelparameter im klinischen Alltag zum Keratokonus-Screening eingesetzt werden könnte. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Diagnose eines Keratokonus in der Gruppe der Patienten unter anderem auf der Auswertung der Pentacam-Topographiekarten und -Indizes basierte. Dies könnte zu einer Verschiebung der Ergebnisse zu Gunsten der Pentacam geführt haben.

#### **6.4 Ocular Response Analyzer**

In der vorliegenden Arbeit erreichen die Werte der kornealen Hysterese (CH) und der kornealen Steifigkeit (CRF) in der Keratokonusgruppe niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe. Dieses Phänomen ist in der Literatur mehrfach beschrieben (Gatzioufas & Seitz 2013, Piñero et al. 2010, Shah et al. 2007). Saad et al. (Saad et al. 2010) erstellten eine Tabelle mit der Spannbreite der Werte für CRF und CH aus verschiedenen Studien. Diese Werte stimmen tendenziell mit denen aus unserer Studie überein. In der ROC-Kurvenanalyse präsentieren die Parameter CH und CRF eine sehr gute Testgenauigkeit mit AUC-Werten  $> 0,9$ .

Gatzioufas und Seitz (Gatzioufas & Seitz 2013) erklärten in ihrem Übersichtsartikel über die Biomechanik der Kornea bei Keratokonus, dass eine geringere Festigkeit und eine verminderte Gewebedämpfung der Hornhaut bei Keratokonus zu herabgesetzten CH- und CRF-Werten führt (Gatzioufas & Seitz 2013, Luce 2005). Spörl et al. (Spörl et al. 2009) fanden, dass CH und CRF hauptsächlich durch die Veränderungen der Grundsubstanz bei Keratokonus beeinflusst werden. Die genaue Bedeutung der Parameter ist bislang nicht vollständig verstanden (Terai et al. 2012).

Touboul et al. (Touboul et al. 2008) untersuchten die Zusammenhänge verschiedener ORA-Parameter. Sie erhielten niedrigere Werte für die Parameter CH und CRF in der Keratokonusgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin fanden sie heraus, dass in den gesunden Augen der Parameter CRF zumeist positivere Werte annahm als die CH. Bei den

Keratokonusaugen war dies genau gegensätzlich. In der Keratokonusgruppe erreichte die CH höhere Werte als der CRF. CH spiegelt die visköse Komponente der Hornhaut wider. CRF quantifiziert den Gesamtwiderstand (visköse Dämpfung und elastischer Widerstand) der Hornhaut. In gesunden Korneae besteht ein Gleichgewicht zwischen den viskösen und elastischen Anteilen bis hin zu einem leichten Überwiegen der elastischen Komponente (Spörl et al. 2009). So beträgt (CH minus CRF) normalerweise Null oder erzielt negative Werte. Bei an Keratokonus erkrankten Augen hingegen nimmt der elastische Anteil der Hornhaut ab, so dass (CH minus CRF) positive Werte erreicht (Spörl et al. 2009). Touboul et al. (Touboul et al. 2008) stellten den Parameter (CH minus CRF) zusammen mit einem CRF-Wert unter 8 mmHg als neue sensitivere Methode zum Screening von Forme Fruste Keratokonus vor. In unserer Studie nimmt die Differenz (CH minus CRF) in der Keratokonusgruppe einen Wert von 0,97 und in der Kontrollgruppe einen Wert von 0,28 an. So erreicht auch bei uns die Differenz von (CH minus CRF) in der Keratokonusgruppe positivere Werte als in der Kontrollgruppe. Saad et al. (Saad et al. 2010) konnten in ihrer Studie die Beobachtungen von Touboul et al. (Touboul et al. 2008) ebenfalls bestätigen. Bei ihnen nahm die Differenz (CH minus CRF) in der Gruppe der Keratokonusverdächtigen positivere Werte an als in der Kontrollgruppe (Saad et al. 2010).

Gatzioufas und Seitz (Gatzioufas & Seitz 2013) dokumentierten niedrige Sensitivitäts- und Spezifitätsniveaus für CH und CRF in der Keratokonusdiagnostik (Fontes et al. 2010, Gatzioufas & Seitz 2013, Saad et al. 2010). Zusätzlich seien diese Parameter nicht aussagekräftig in der Diagnostik von Frühformen eines Keratokonus (Gatzioufas & Seitz 2013).

Saad et al. (Saad et al. 2010) verzeichneten niedrigere CH- und CRF-Werte in der Keratokonusgruppe als in der Kontrollgruppe. Zudem unterschieden sich die CH- und CRF-Werte signifikant in den Keratokonussubgruppen mild, moderat und schwer. Je fortgeschrittener der Keratokonus, desto niedrigere Werte zeigten sich für die Parameter CH und CRF. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass sich bei Fortschreiten eines Keratokonus die biomechanischen Eigenschaften weiter verändern. Shah et al. (Shah et al. 2007) beschrieben dieselben Veränderungen. Bei milder Keratokonusausprägung erhielten sie CH-Werte von

10,3 mmHg, bei moderatem Keratokonus betrug der CH 9,7 mmHg und bei schwerem Keratokonus 9,0 mmHg. Aufgrund einer zu großen Streubreite der Werte wegen interindividueller Unterschiede konnte der Parameter CH in der Studie von Shah et al. (Shah et al. 2007) nicht zwischen mildem Keratokonus und gesunden Augen unterscheiden. Saad et al. (Saad et al. 2010) hingegen erhielten zwischen den keratokonusverdächtigen Augen und den Augengesunden signifikant unterschiedliche Werte. Allerdings zeigte sich hier auch eine große Streubreite der Werte, welche eine Beurteilung im klinischen Alltag einschränkt.

Weiterhin erkannten Saad et al. (Saad et al. 2010) Unterschiede in den verschiedenen Applanationskurven von gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen. Applanationskurven von erkrankten Augen zeigten eine größere Variabilität der Kurven mit Oszillationen und kleineren Amplituden der Maxima. So kamen sie zu dem Schluss, dass das Augenmerk in Zukunft auf die Quantifizierung der Signalkurven gelegt werden sollte, da CH und CRF eine zu große Spannbreite der Werte zeigen, als dass sie für den klinischen Alltag brauchbar wären.

Touboul et al. (Touboul et al. 2011) erzielten in ihrer Studie leicht höhere Werte für CH und CRF in der Keratokonusgruppe, aber niedrigere Werte in der Kontrollgruppe im Vergleich mit den Werten unseres Studienkollektivs. Die divergierenden CH- und CRF-Werte in der Keratokonusgruppe können durch unterschiedliche Schweregrade des Keratokonus in den Studien erklärbar sein. Touboul et al. (Touboul et al. 2011) konnten in der ROC-Kurvenanalyse AUC-Werte von 0,68 für CH und 0,79 für CRF erzielen, welche deutlich geringer als die in unserer Studie sind. Am besten schnitt bei Ihnen der Parameter  $tp_{max}$  (Zeitpunkt der maximalen Amplitude in der Luftdruckkurve) ab. Aufgrund ihrer Ergebnisse schlussfolgerten sie, dass der ORA bislang noch nicht zur sensitiven und spezifischen Diagnostik eines Keratokonus eingesetzt werden könnte.

In der Studie von Mikieliwicz et al. (Mikielewicz et al. 2011) erreichte die CH in der ROC-Kurvenanalyse mit einem AUC-Wert von 0,90 eine niedrigere Trennschärfe als in unserer Studie. Bei ihnen erzielten der CRF und die  $p2_{area}$  (die  $p2_{area}$  beschreibt die 75% der oberen Fläche unter dem 2. Gipfel) die beste Trennschärfe mit AUC-Werten von 0,968. Bei Mikieliwicz et al. (Mikielewicz et al. 2011) schnitt

der CRF bei der Differenzierung zwischen gesunden Augen und Augen mit frühen Keratokonusformen am besten ab. Auch bei der Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden des Keratokonus zeigte der CRF die besten Resultate.

Schweitzer et al. (Schweitzer et al. 2010) untersuchten Partneraugen bei unilateralem Keratokonus auf biomechanische Veränderungen, sogleich die Topographie keine Abnormitäten zeigte. Sie konnten signifikante Unterschiede zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe aufzeigen. CH und CRF präsentierten signifikant unterschiedliche Werte für beide Gruppen. Der für die primäre Applanation (P1) sowie für die sekundäre Applanation (P2) aufgebrachte Druck und das maximale Druckniveau waren bei den Partneraugen deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. In den Applanationskurven zeigte die forme fruste Keratokonus Gruppe kleinere Amplituden für die beiden Gipfel peak1 und peak2. Peak1 präsentierte zudem eine geringere Breite auf halber Spitzenhöhe (fwhm1). Bei der ROC-Kurvenanalyse stellte sich der Parameter CRF im Vergleich zu CH als der bessere Parameter zum Screening von forme fruste Keratokonus dar, da CRF einen größeren Unterschied der Werte zwischen den beiden Gruppen erzielte. Dies lässt sich mit der stärkeren Abnahme der elastischen Komponente der Kornea bei Keratokonus begründen. In unserer Studie zeigt auch der CRF eine bessere Trennschärfe zwischen Keratokonusaugen und Augengesunden als die CH an.

Auch Schweitzer et al. (Schweitzer et al. 2010) kamen zu dem Schluss, dass CRF und CH allein nicht aussagekräftig genug in Bezug zur Beurteilung des Vorliegens einer Keratokonusfrühform seien. Es zeigten sich aber deutliche Veränderungen in den Biokorneogrammen der forme fruste Keratokonus Gruppe bei normalen Topographien, so dass die Applanations- und Druckkurve gute Hilfen in der Diagnostik eines Keratokonus sein können.

Übereinstimmend mit den Funden in der Literatur zeigen sich in unserer Studie signifikant niedrigere Werte für die Parameter CH und CRF in der Keratokonusgruppe im Vergleich zu den Augengesunden. CRF scheint der testgenauere Parameter zu sein. Für den CRF messen wir größere Unterschiede

in den Werten der beiden Gruppen. Auch in der Literatur lässt sich dies bestätigen (Mikielewicz et al. 2011, Schweitzer et al. 2010). Der CRF beschreibt die gesamtelastische Komponente der Hornhaut (Spörl et al. 2009), welche bei Keratokonus verstärkt abnimmt. Hieraus resultieren die größeren Unterschiede zwischen den Gruppen und so die verbesserte Testgenauigkeit des CRF im Vergleich zu dem CH.

Wie oben zitiert fallen Unterschiede in den Biokorneogrammen oftmals viel gravierender zwischen Gesunden und Erkrankten aus als die CH- oder CRF-Werte. Kerautret et al. (Kerautret et al. 2008) schilderten einen Fall von einseitiger Keratektasie nach LASIK mit gleichen CH- und CRF-Werten für beide Augen, aber das erkrankte Auge zeigte typische Veränderungen im Biokorneogramm.

In der aktuellen Software des ORA (Software 3.0) wurden zwei neue Indizes eingeführt: der Keratokonus-Match-Index (KMI) und die Keratokonus Match Probability (KMP). Der KMI geht durch die Verknüpfung von sieben Wellenformparametern des Biokorneogrammes aus einem neuronalen Netzwerk hervor. Werte  $\leq 0$  haben große Ähnlichkeit mit Keratokonusbiokorneogrammen. Bei KMI-Werten von 0,5 spricht man von einem Keratokonusverdacht und Werte  $\geq 1$  deuten auf ein normales Biokorneogramm hin. Der KMP gibt in einem Balkendiagramm die Ähnlichkeit des vorliegenden Biokorneogrammes zu denen verschiedener Keratokonus-Subpopulationen (verdächtig, mild, moderat und schwer) sowie zu Gesunden (normal) in Prozent wieder. In der vorliegenden Studie zeigt der KMI vor allem in der Keratokonusgruppe eine große Streubreite der Werte ( $0,31 \pm 0,50$ ). In der Kontrollgruppe nimmt der KMI gesunde Werte mit im Mittel  $1,05 \pm 0,25$  an. In der ROC-Kurvenanalyse zeigt der KMI eine mäßige Trennschärfe mit einer AUC von 0,909. Das schlechte Abschneiden des KMI in der ROC-Kurvenanalyse kann auf die vor allem in der Keratokonusgruppe vorherrschende große Spannbreite der einzelnen Werte zurückgeführt werden. Der KMP erkennt  $78,50\% \pm 23,74\%$  der gesunden Probanden als gesund (KCnormal). Überraschenderweise stuft der KMP die gesunden Augen zu  $17,66\% \pm 18,42\%$  als keratokonusverdächtig (KCsuspect) und sogar zu  $3,81\% \pm 5,65\%$  als milden Keratokonus (KCmild) ein. Die Keratokonusaugen werden im Mittel nur zu  $53,97\%$  ( $30,29\% \pm 22,53\%$  KCmild,  $14,49\% \pm 16,87\%$  KCmoderate,  $9,19\% \pm$

21,33% KCsevere) als solche vom KMP erkannt. Die an Keratokonus erkrankten Augen werden hingegen zu 46,02% als entweder keratokonusverdächtig (26,66%  $\pm$  23,88% KCsuspect) oder sogar als gesund (19,36%  $\pm$  30,12% KCnormal) eingestuft.

Gatzioufas und Seitz (Gatzioufas & Seitz 2013) beschrieben, dass die Beurteilung der ORA-Wellenform fachlich hochspezifische Kenntnisse erfordert. Die Reproduzierbarkeit, die Sensitivität und die Spezifität sei bislang nicht ausreichend. Die automatische Analyse der ORA-Wellenform durch die Parameter KMI und KMP könnte zu einer Erleichterung führen. Gatzioufas und Seitz (Gatzioufas & Seitz 2013) nennen folgende Grenzwerte für den KMI: normale Hornhaut  $1,0 \pm 0,37$ ; Forme-Fruste Keratokonus  $0,62 \pm 0,37$ ; milder Keratokonus  $0,11 \pm 0,43$ ; moderater Keratokonus  $-0,25 \pm 0,35$ ; schwerer Keratokonus  $-0,46 \pm 0,32$ . Demzufolge liegt bei uns in der Keratokonusgruppe ein Forme Fruste Keratokonus bis milder Keratokonus vor und die Korneae der Kontrollgruppe werden als normal erkannt. In ihrer Arbeitsgruppe erzielten sie hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für den KMI und den KMP vor allem auch bei der Detektion von Forme Fruste Keratokonus (Gatzioufas & Seitz 2013, Labiris et al. 2013). Dennoch kamen sie zu dem Schluss, dass die Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut mit ihren Parameter KMI und KMP die Topographie und die Tomographie bislang unterstützen, aber nicht ersetzen kann.

Labiris et al. (Labiris et al. 2013) evaluierten die diagnostische Eignung der neuen ORA-Parameter KMI und KMP und setzten diese in Zusammenhang mit der Keratokonusklassifikation nach Amsler/Krumeich sowie mit einer Reihe von Keratokonusindizes der Pentacam. Sie erhielten signifikant unterschiedliche Werte für den KMI in der Keratokonus- und der Kontrollgruppe mit deutlich niedrigeren Werten für den KMI in der Keratokonusgruppe ( $0,20 \pm 0,38$ ) im Vergleich zu unseren Ergebnissen. Nach den Richtwerten aus der Studie von Gatzioufas und Seitz (Gatzioufas & Seitz 2013) herrscht in dem Patientenkollektiv von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) ein milder Keratokonus vor und in unserem Patientenkollektiv ein Forme Fruste Keratokonus bis milder Keratokonus. Die Werte der Kontrollgruppe (KMI:  $0,98 \pm 0,25$ ) sind tendenziell ähnlich. In der ROC-

Kurvenanalyse konnten Labiris et al. (Labiris et al. 2013) eine „overall predictive accuracy“ von 97,7% mit Sensitivitätswerten von 91,18% und Spezifitätswerten von 94,34% für den KMI nachweisen. Die Ergebnisse der ROC-Kurvenanalyse zwischen unserer Studie und der von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) gehen weit auseinander. Die bessere Testgenauigkeit des KMI in der Studie von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) könnte auf die unterschiedlichen Keratokonusausprägungen in den Gruppen der beiden Studien zurückzuführen sein. Dies könnte darauf hindeuten, dass der KMI Schwierigkeiten hat, leichte Keratokonusformen zu erkennen. Weiterhin konnten Labiris et al. (Labiris et al. 2013) einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem KMI und dem Amsler/Krumeichstadien sowie den meisten Pentacamparametern aufzeigen.

Die KMP-Verteilung in der Kontrollgruppe von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) verhält sich wie folgt: 78% werden als gesund, 22% als keratokonusverdächtig und 0% als an Keratokonus erkrankt eingestuft. In unserer Studie liegt der Prozentsatz an keratokonusverdächtigen Augen in der Kontrollgruppe bei 18%. Zusätzlich erhalten wir 4% falsch-positive Ergebnisse.

In der Keratokonusgruppe des Studienkollektivs von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) wurden 69% als solche erkannt. Es wurden aber auch 24% der Keratokonusaugen als keratokonusverdächtig und 7% als gesund (normal) prognostiziert. In unserer Studie werden in der Keratokonusgruppe 54% als Keratokonus erkannt. Die falsch-negativ Rate liegt bei 19%. 27% der Keratokonuspatienten werden als keratokonusverdächtig eingestuft. So stuft der KMP in unserer Studie die Hälfte der Keratokonuspatienten korrekt ein. Labiris et al. (Labiris et al. 2013) erhielten mit 69% der korrekt eingestuften Keratokonusaugen eine bessere Testgenauigkeit. Dennoch ist die falsch-positiv und falsch-negativ Rate zu hoch, als dass der KMP aussagekräftig in der Diagnostik des Keratokonus wäre.

Schlussfolgernd kann der KMP bislang nicht ausreichend zwischen Keratokonusaugen und Augengesunden unterscheiden. Der KMI zeigt in unserem Studienkollektiv eine mäßige Trennschärfe. Die Ergebnisse von Labiris et al. (Labiris et al. 2013) präsentierten allerdings eine sehr hohe Testgenauigkeit für

den KMI. Nach unseren Ergebnissen zu urteilen, kann der KMI zwar sicher gesunde Probanden erkennen, aber in der Keratokonusgruppe zeigt er eine große Spannbreite der Werte.

### ***Einschränkungen des ORA***

Durch das Tragen harter Kontaktlinsen bei Keratokonus kann es zu zentralen Hornhautulzerationen und -narben kommen. Der ORA bedient sich zur Messung der Hornhautverformung der Spiegelreflektion eines Infrarotlichtes. Zentrale Hornhautirregularitäten, wie Narben, können eine übermäßige Lichtstreuung an der Hornhautoberfläche verursachen, so dass die Applanation nicht zuverlässig gemessen werden kann (Touboul et al. 2011). Terai et al. (Terai et al. 2012) beschrieben erhöhte CH- und CRF-Werte bei Vorhandensein von Narben bei fortgeschrittenem Keratokonus. Wie oben beschrieben, nehmen die CH- und CRF-Werte bei Progredienz des Keratokonus ab (Saad et al. 2010, Shah et al. 2007). Bestehen zusätzlich Hornhautnarben bei fortgeschrittenem Keratokonus könnten falsch-hohe Werte für CH und CRF gemessen werden.

Im Regelfall richtet sich das Gerät selbstständig nach dem Apex der Hornhaut aus, wenn der Patient korrekt vor dem Gerät positioniert ist und das grüne Licht fixiert. In unserer Studie zeigte der ORA bei Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus zum Teil Schwierigkeiten bei der Justierung und die Messung konnte nicht durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenem Keratokonus und eventuellen Hornhautnarben könnte das Gerät Schwierigkeiten haben, den Apex der Kornea aufgrund der Lichtstreuung aufzufinden.

Weiterhin konzentriert sich die ORA-Messung auf einen zentralen 3 mm-Bereich der Hornhaut. Peripher gelegene Abschnitte werden bei der Untersuchung außer Acht gelassen. Bei nicht zentralen Ektasien könnte dies zu einer verfälschten Messung der biomechanischen Parameter führen (Touboul et al. 2011).

Die korneale Krümmung, der intraokulare Druck (IOD) und die Hornhautdicke beeinflussen die biomechanischen Parameter CH und CRF. In abgeflachten Korneae zeigen die CH und der CRF niedrigere Werte an (Terai et al. 2012, Lim et

al. 2008). Bei Ansteigen des intraokularen Drucks erfährt die Hornhaut eine vermehrte Spannung, wodurch sie nach Deformation schneller in ihre Ausgangsposition zurückkehrt. So nimmt die CH bei höheren IOD-Werten ab (Spörl et al. 2009). Hingegen steigt der CRF bei zunehmenden IOD an. Dies lässt sich durch den erhöhten Widerstand bei Verformung der Kornea aufgrund der höheren IOD-Werte erklären (Spörl et al. 2009). Die Hornhautdicke ist auch bei gesunden Korneae recht variabel. Bei dünneren Hornhäuten nehmen CH und CRF niedrigere Werte an (Shah et al. 2007, Spörl et al. 2009, Touboul et al. 2008). So wurde beobachtet, dass man eine höhere Sensitivität für CH und CRF erreicht, wenn man sie in Verbindung mit der Hornhautdicke betrachtet (Schweitzer et al. 2010). Spörl et al. (Spörl et al. 2009) entwickelten eine Korrekturformel für die CH und den CRF, welche den Einfluss von dem IOD und der Hornhautdicke herausfiltert um wahre Werte für CH und CRF zu erhalten:

$$CH_{\text{korr.}}: CH_{\text{mess}} - 0,2 \text{ mmHg} \times (18 - \text{IODcc}^*) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - \text{CCT})$$

$$\text{CRF}_{\text{korr.}}: \text{CRF}_{\text{mess}} - 0,1 \text{ mmHg} \times (18 - \text{IODcc}^*) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - \text{CCT})$$

\*hornhautunabhängiger Druck

In dieser Formel gilt für den intraokularen Druck ein Referenzwert von 18 mmHg und für die Hornhautdicke ein Referenzwert von 540  $\mu\text{m}$ . Die korrigierten CH- und CRF-Werte sollen nur noch die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut widerspiegeln (Spörl et al. 2009).

### **Schlussfolgerung**

In dieser Studie wurde ein Keratokonus mittels topographischer und tomographischer Diagnostik sicherer erkannt als durch die Beurteilung der biomechanischen Parameter und Indizes des ORA.

Bei dem Vergleich der drei Geräte muss berücksichtigt werden, dass der aktuelle Goldstandard in der Keratokonusdiagnostik die Spaltlampenuntersuchung, sowie die Hornhauttopographie und -tomographie sind. So kann vor allem bei der topographischen, aber auch bei der tomographischen Beurteilung der Hornhaut, auf einen größeren Erfahrungsschatz zurückgegriffen werden als bei der Beurteilung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut.

Unter den Parametern des Topographiesystems TMS präsentieren die skalaren Brechkraftasymmetrie-Parameter SAI und SDP die beste Trennschärfe zwischen gesunden und an Keratokonus erkrankten Augen. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass auch andere okuläre Erkrankungen mit Brechkraftasymmetrien einhergehen können. Der speziell für die Keratokonusdiagnostik entwickelte TMS-Index KSI zeigt sich mit einer guten Testgenauigkeit.

Die Pentacam-Indizes ISV, TKC und KI präsentieren unter den Pentacam-Parametern die größte Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen. Bei den Abweichungsparametern sticht Db, welcher die Höhenveränderungen der kornealen Rückfläche quantifiziert, als ein sensitiver und spezifischer Parameter hervor.

Der ORA-Parameter KMI wird in der Literatur als ein testgenauer Parameter beschrieben. Dies können wir in unserer Studie nicht nachweisen. CH und CRF zeigen bei uns eine bessere Trennschärfe zwischen gesunden und erkrankten Augen.

Unsere Studie zeigt, dass sowohl das TMS mit den Parametern SAI, SDP und KSI als auch die Pentacam mit ihren Indizes ISV, TKC, KI und Db, sowie der ORA vorrangig mit dem CRF gut für das Screening des Keratokonus eingesetzt werden können und eine hohe Trennschärfe aufweisen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ambrósio R Jr, Caiado ALC, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW (2011) Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* 27: 753–758
2. Amsler M (1961) The „forme fruste“ of keratoconus. *Wiener klin. Wochenschrift* 73: 842–843
3. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ (2005) Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *The British Journal of Ophthalmology* 89: 1403–1406
4. Bae G, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY (2014) Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *American Journal of Ophthalmology* 157: 103 – 109
5. Belin MW, Khachikian SS (2007) Keratoconus: it is hard to define, but .. *American Journal of Ophthalmology* 143: 500–503
6. Belin MW, Khachikian SS (2009) An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed – a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 37: 14–29
7. Bowman KJ, Carney LG, Collin HB (1979) Bilateral keratoconus posticus circumscriptus: a case report. *American Journal of Optometry and Physiological Optics* 56: 435–440
8. Bühren J, Kühne C, Kohnen T (2006) Wellenfrontanalyse zur Diagnose des subklinischen Keratokonus. *Der Ophthalmologe* 103: 783–790
9. Bühren J, Bischoff G, Kohnen T (2011) Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 228: 923–940
10. Copeland RA, Afshari NA (Hrsg.) (2013). *Copeland and Afshari's principles and practice of cornea*. 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, London
11. Corbett MC, Rosen ES, O'Brart DPS (Hrsg.) (1999) *Corneal topography*. BMJ Books, London
12. Cullen JF, Butler, HG (1963) Mongolism (Down's Syndrome) And Keratoconus. *The British Journal of Ophthalmology* 47: 321–330
13. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM (2008) Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 115: 1534–1539
14. Elder MJ (1994) Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 31: 38–40
15. Eppig T, Gillner M, Langenbacher A, Seitz B, Viestenz A (2011) Kontaktlose In-vivo-Bildgebung der Hornhaut und der Vorderkammer des menschlichen

- Auges – ein qualitative Vergleich zweier Bildgebungsmodalitäten in der Praxis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 228: 1052–1059
16. Fontes BM, Ambrósio Junior R, Jardim D, Velarde GC, Nosé W (2010) Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 73: 333–337
  17. Gatzioufas Z, Seitz B (2013) Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus. *Der Ophthalmologe* 110: 810, 812–817
  18. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O’Conor R (2004) Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (London, England)* 18: 379–383
  19. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbucher A (2013) Früherkennung des Keratokonus – Systemassistierte Screeningverfahren heute. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 230: 998–1004
  20. Grehn F, Kampik A (Hrsg.) (2003) *Augenärztliche Diagnostik*. Thieme, Stuttgart New York
  21. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI (2006). Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 223: 493–502
  22. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM (1989) Association between keratoconus and atopy. *The British Journal of Ophthalmology* 73: 816–822
  23. Hoffmann F (1976) Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 169: 584–590
  24. Ihalainen A (1986) Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmologica Supplement* 178: 1–64
  25. Jacobs DS, Dohlman CH (1993) Is keratoconus genetic? *International Ophthalmology Clinics* 33: 249–260
  26. Johnson RD, Nguyen MT, Lee N, Hamilton DR (2011) Corneal biomechanical properties in normal, forme fruste keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors. *Cornea* 30: 516–523
  27. Kahán IL, Varsányi-Nagy M, Tóth M, Nádrai A (1990) The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development. *Experimental Eye Research* 50: 339–343
  28. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A (2014) Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *The British Journal of Ophthalmology* 98: 459–463
  29. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013a) Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 7: 329–335
  30. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013b) Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry

- indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 7: 1539–1548
31. Karabatsas CH, Cook SD (1996) Topographic analysis in pellucid marginal corneal degeneration and keratoglobus. *Eye (London, England)* 10: 451–455
32. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA (1986) A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 101: 267–273
33. Kerautret J, Colin J, Touboul D, Roberts C (2008) Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 34: 510–513
34. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE (1999) Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Experimental Eye Research* 69: 475–481
35. Klyce SD (2009) Chasing the suspect: keratoconus. *The British Journal of Ophthalmology* 93: 845–847
36. Kok YO, Tan GFL, Loon SC (2012) Review: Keratoconus in Asia. *Cornea* 31: 581–593
37. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW (1984) Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of Ophthalmology* 28: 293–322
38. Kroll P, Grunz C, Straub W (Hrsg.) (2007) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. 3rd ed. Thieme, Stuttgart New York
39. Krumeich JH, Daniel J (1997) Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamelläre Keratoplastik zur Stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I - III. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 211: 94–100
40. Kühle HJ, Busse H (Hrsg.) (1991) *Taschenbuch der Augenheilkunde*. 3rd ed. Verlag Hans Huber, Bern Stuttgart Toronto
41. Labiris G, Gatziofufas Z, Sideroudi H, Giarmoukakis A, Kozobolis V, Seitz B (2013) Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmologica* 91: e258–262
42. Langenbacher A, Gusek-Schneider GC, Kus MM, Huber D, Seitz B (1999) Keratokonus-Screening mit Wellenfrontparametern auf der Basis topographischer Höhendaten. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 214: 217–223
43. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H (2004) Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 111: 440–446
44. Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL, Tan D, Tong L, Saw SM (2008) Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49: 3852–3857
45. Lindsay RG, Bruce AS, Gutteridge IF (2000) Keratoconus associated with continual eye rubbing due to punctual agenesis. *Cornea* 19: 567–569

46. Luce DA (2005) Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 31: 156–162
47. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW (1994) Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 35: 2749–2757
48. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK (1995) Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Archives of Ophthalmology* 113: 870–874
49. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K (2011) A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52: 7731–7737
50. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ (2005) Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46: 1948–1956
51. Messmer EM (2013) Update on corneal cross-linking for keratoconus. *Oman Journal of Ophthalmology*, 6: S8–S11
52. Mikielwicz M, Kotliar K, Barraquer RI, Michael R (2011) Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *The British Journal of Ophthalmology* 95: 793–798
53. Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, Brown DJ, Kawamoto K, Chikama TI, Nishida T, Jester JV (2007) Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48: 1087–1094
54. Muftuoglu O, Ayar O, Ozulken K, Ozyol E, Akinci A (2013) Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 39: 1348–1357
55. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I (2010) The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea* 29: 1261–1264
56. Nilforoushan MR, Speaker M, Marmor M, Abramson J, Tullo W, Morschauser D, Latkany R (2008) Comparative evaluation of refractive surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, Pentacam, and wavefront analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 34: 623–631
57. Oculus Optikgeräte GmbH (Hrsg.) (2008) Benutzerhandbuch Pentacam / Pentacam HR (BH/70700/1108/de) für Pentacam-Programm: Version v63, Patientendatenverwaltung: Version 6.02r10, pp 31; 33; 68 – 70; 73 – 75; 87 – 88
58. Oculus Optikgeräte GmbH (Hrsg.) (2010) Interpretations-Leitfaden Pentacam / Pentacam HR (IG/70700/0510/de), pp 28 – 30; 42 – 46
59. Owens H, Gamble G (2003) A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 22: 122–125
60. Panos GD, Hafezi F, Gatziofias Z (2013) Pellucid marginal degeneration and keratoconus; differential diagnosis by corneal topography. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 39: 968

61. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH (2000) Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* (London, England) 14: 625–628
62. Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R (2010) Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51: 1948–1955
63. Rabinowitz YS (1998) Keratoconus. *Survey of Ophthalmology* 42: 297–319
64. Rabinowitz YS, Rasheed K (1999) KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 25: 1327–1335
65. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ (2002) Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 109: 1642–1646
66. Reichert, Inc. (2010a) Ocular Response Analyzer Software Version 3.0 User's Guide, pp 26 – 26; 30
67. Reichert, Inc. (2010b). Understand the Cornea Understand the Pressure Corneal Biomechanics and Accurate IOP in one Simple Instrument. interne Kommunikation von Reichert
68. Saad A, Gatinel D (2010) Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51: 5546–5555
69. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D (2010) Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51: 2912–2916
70. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D (2008) Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 34: 789–795
71. Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J (2010) Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51: 2403–2410
72. Seitz B, Behrens A, Langenbucher A (1997) Corneal topography. *Current Opinion in Ophthalmology* 8: 8–24
73. Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH (2011) Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Der Ophthalmologe* 108: 817–824
74. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I (2007) Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48: 3026–3031
75. Sharif KW, Casey TA, Coltart J (1992) Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *Journal of the Royal Society of Medicine* 85: 446–448

76. Sherwin T, Brooks NH (2004) Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 32: 211–217
77. Shirayama-Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T (2009) Longitudinal analysis of corneal topography in suspected keratoconus. *The British Journal of Ophthalmology* 93: 815–819
78. Smolek MK, Klyce SD (1997) Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 38: 2290–2299
79. Spörl E, Terai N, Haustein M, Böhm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE (2009) Biomechanischer Zustand der Hornhaut als neuer Indikator für pathologische und strukturelle Veränderungen. *Der Ophthalmologe* 106: 512–520
80. Stoiber J (2008) Die stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 225: R121–136
81. Takahashi A, Nakayasu K, Okisaka S, Kanai A (1990) Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 94: 1068–1073
82. Tanaka E, Aoyama J, Tanaka M, Van Eijden T, Sugiyama M, Hanaoka K, Watanabe M, Tanne K (2003) The proteoglycan contents of the temporomandibular joint disc influence its dynamic viscoelastic properties. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A* 65: 386–392
83. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E (2012). Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Current Eye Research* 37: 553–562
84. Tomey Corp. (Hrsg.) (2009) Instruction Manual Topographic Modelling System TMS-5, pp 3-35 – 3-58
85. Tomlinson A, Schwartz C (1979) The position of the corneal apex in the normal eye. *American Journal of Optometry and Physiological Optics* 56: 236–240
86. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J (2008) Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 34: 616–622
87. Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, Gallois A, Colin J, Roberts CJ (2011) Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 37: 2144–2150
88. Tummanapalli SS, Maseedupally V, Mandathara P, Rathi VM, Sangwan VS (2013) Evaluation of corneal elevation and thickness indices in pellucid marginal degeneration and keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 39: 56–65
89. Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A (2011) Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 37: 1116–112

## 8 Eigene Publikationen

Müßig L, Zemova E, Pattmöller J, Seitz B, Eppig T, Langenbacher A. Screeningmethoden bei Keratokonus. Der Ophthalmologe 2013; 110 (Supplement 1): 131 (Poster PSa04-03).

Müßig L, Zemova E, Pattmöller J, Seitz B, Szentmáry N, Langenbacher A. Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2014; im Druck.

## 9 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Achim Langenbacher, danke ich herzlichst für die Überlassung des Dissertationsthemas und die hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie die statistische Auswertung der Daten in SPSS.

Herrn Dr. Timo Eppig bin ich für seine umfassende Betreuung zu großem Dank verpflichtet. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Besonders danke ich ihm für die Hilfe bei Korrekturen in der Statistik, beim Erstellen der Graphiken, bei der Formgebung der Arbeit und die rasche akribische Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. B. Seitz, Universitätsprofessor und Direktor der Klinik für Augenheilkunde, danke ich für die Bereitstellung der Untersuchungsgeräte und die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen in seiner Klinik.

Bei dem Personal der Augenklinik, insbesondere bei Frau Jost, Johanna Pattmöller und Elena Zemova, bedanke ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke all meinen Freunden, die an den Untersuchungen teilgenommen haben und mir so ein großes Stück bei der Realisierung der klinischen Studie geholfen haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich dafür, dass sie mir stets liebevoll zur Seite standen und mich tatkräftig unterstützten.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Vater, der mich immer wieder bestärkt und angespornt hat und mir eine große Hilfe bei der Korrektur der Arbeit war.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

*Geburtsdatum* 12.06.1987  
*Geburtsort* Werdohl  
*Familienstand* ledig

### Arbeitgeber

*Seit 04.2014* GRN Klinik Eberbach  
 Innere Medizin  
 Scheuerbergstr. 3  
 69412 Eberbach

### Hochschulausbildung

*10.2007 - 10.2013* Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg  
*09.2009* 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
*10.2013* 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Promotion

*seit 04.2011* Thema: "Screeningmethoden bei Keratokonus" bei Prof. Dr. hum. biol. A. Langenbacher, Institut für Experimentelle Ophthalmologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

### Famulaturen

*03.2010 - 04.2010* Pädiatrie, Kinderarztpraxis Haarmann-Thiemann, Sundern  
*03.2011 - 04.2011* Innere Medizin, Marienhospital Balve  
*08.2011 - 09.2011* Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg  
*09.2011 - 10.2011* Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

### Praktisches Jahr

*08.2012 - 12.2012* Innere Medizin, Spital Bülach, Schweiz  
*12.2012 - 02.2013* Chirurgie, Knappschaftskrankenhaus Sulzbach  
*02.2013 - 04.2013* Chirurgie, King Edward VIII Hospital, Durban, Südafrika  
*04.2013 - 07.2013* Neurologie, Knappschaftskrankenhaus Sulzbach