

Aus der Klinik für Augenheilkunde
am Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS*
in Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

Die Validität der intraokularen Druckmessung in Abhängigkeit vom Keratokonusstadium

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

Vorgelegt von:

Daniela Esther Knauf
geboren am 20.03.1994 in Bitburg

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1. Zusammenfassung.....	1
1.1. Zusammenfassung.....	1
1.1.1. Einleitung und Ziele.....	1
1.1.2. Patienten und Methoden	1
1.1.3. Ergebnisse	1
1.1.4. Schlussfolgerung.....	1
1.2. Summary.....	2
1.2.1. Introduction and Purpose	2
1.2.2. Patients and Methods.....	2
1.2.3. Results	2
1.2.4. Conclusions	2
2. Einleitung	3
2.1. Keratokonus.....	3
2.1.1. Epidemiologie.....	4
2.1.2. Ätiologie	4
2.1.3. Klinische Merkmale	5
2.1.4. Klassifikation	7
2.1.5. Histopathologie	11
2.1.6. Therapie.....	11
2.2. Intraokularer Druck.....	12
2.3. Fragestellung	13
3. Patienten und Methoden	14
3.1. Homburger Keratokonus Center.....	14
3.2. Goldmann-Appplanationstonometrie	16

3.3.	Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA).....	17
3.3.1.	Funktionsweise	17
3.3.2.	Relevante Ausgabeparameter.....	17
3.4.	Oculus CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland).....	18
3.4.1.	Funktionsweise	18
3.4.2.	Relevante Ausgabeparameter.....	18
3.5.	Oculus PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland).....	19
3.5.1.	Funktionsweise	19
3.5.2.	Relevante Ausgabeparameter.....	19
3.6.	Studienkollektiv	20
3.7.	Statistische Analyse	20
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Demographische Daten.....	22
4.2.	Deskriptive Statistik	23
4.3.	Cronbachs Alpha.....	31
4.4.	Varianzanalyse.....	36
4.5.	Korrelationsanalyse.....	43
5.	Diskussion.....	47
5.1.	Deskriptive Statistik	47
5.2.	Interne Konsistenz der Messmethoden	49
5.3.	Einfluss der Krankheitsstadien auf die Druckmessung	50
5.4.	Die Hornhautdicke als Einflussgröße auf die IOD-Messung	51
5.5.	Schlussfolgerung.....	54
	Literaturverzeichnis	VI
	Publikationen.....	XIII
	Danksagung	XIV
	Lebenslauf.....	XV

Abkürzungsverzeichnis

A *Anterior radius of curvature, vorderer Krümmungsradius*
ANOVA *Analysis of variance*
B *Posterior radius of curvature, hinterer Krümmungsradius*
bIOP *Biomechanisch korrigierter intraokularer Druck*
C *Corneal pachymetry*
CA *Cronbachs Alpha*
CCT *Central corneal thickness, zentrale Hornhautdicke*
CST *CorvisST®*
D *Distance best corrected visual acuity, Visus*
Exz. in 30 *Exzentrizität in 30 Grad*
GAT *Goldmann-Applanationstonometrie*
HKC *Homburger Keratokonus Center*
ICRS *Intrakorneale Ringsegmente*
IFN γ *Interferon gamma*
IL *Interleukin*
IOD *Intraokularer Druck*
IOP *Intraocular pressure*
IOPcc *Korneal-kompensierter intraokularer Druck*
IOPg *Goldmann-korrelierter intraokularer Druck*
IOPnct *NonContact intraokularer Druck*
ISV *Index of surface variance, Index der Oberflächenvariabilität*
KC *Keratoconus*
KI *Keratokonus-Index*
KK *Keratokonus*
ORA *Ocular Response Analyzer*
Rmin *minimaler Radius*
SPSS *Statistical package for social sciences*
TCT *thinnest corneal thickness*
TKC *Topographische Keratokonus-Klassifikation*
TNF α *Tumornekrosefaktor alpha*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut bei Keratokonus (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)	3
Abbildung 2: Fleischer Ring (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)	6
Abbildung 3: Vogt-Striae (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)	7
Abbildung 4: Anzahl der Augen und Wiedervorstellungen im Homburger Keratokonus Center, Stand Mai 2023 (Abbildung zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)	15
Abbildung 5: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPGoldmann	44
Abbildung 6: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPg	44
Abbildung 7: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPcc.....	45
Abbildung 8: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPnct.....	45
Abbildung 9: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von bIOP	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Keratokonus nach Amsler [1].....	8
Tabelle 2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich [31].....	8
Tabelle 3: Beschreibung der Topografischen Keratokonus-Klassifikation (TKC) [72].....	9
Tabelle 4: Keratokonus-Stadien nach dem ABCD-System nach Belin und Duncan [6].....	10
Tabelle 5: Verteilung der Daten im ABCD-Grading-System nach Belin und Duncan	22
Tabelle 6: Deskriptive Statistik für IOPGoldmann, IOPnct, bIOP, IOPcc, IOPg.....	23
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den TKC-Stadien.....	25
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien A0-4 der ABCD-Klassifikation	26
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien B0-4 der ABCD-Klassifikation	28
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien C0-4 der ABCD-Klassifikation	29
Tabelle 11: Ergebnisse von Cronbachs Alpha ohne Berücksichtigung der Krankheitsstadien	31
Tabelle 12: Ergebnisse von Cronbachs Alpha in TKC und ABCD-Stadien.....	32
Tabelle 13: p-Werte der ANOVA in den Stadien TKC0 bis TKC4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.....	36
Tabelle 14: p-Werte der ANOVA in den Stadien A0 bis A4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.	38
Tabelle 15: p-Werte der ANOVA in den Stadien B0 bis B4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.	39
Tabelle 16: p-Werte der ANOVA in den Stadien C0 bis C4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.	41
Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt.	43

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

1.1.1. Einleitung und Ziele

Keratokonius (KK) ist eine fortschreitende Erkrankung, welche meist bilateral und asymmetrisch auftritt. Sie führt zu einer kegelförmigen Vorwölbung und Verdünnung der Hornhaut. Dies führt zu einem irregulären Astigmatismus. Die Messung des intraokularen Drucks (IOD) kann bei solchen Hornhäuten schwierig sein. Ziel dieser Studie war es, die zuverlässigste Messmethode zur Ermittlung des Augeninnendrucks bei KK zu finden.

1.1.2. Patienten und Methoden

Die Daten von 390 Augen von 246 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Der Augeninnendruck wurde mit der Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT), dem Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) und dem CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) gemessen. Eine pachymetrische Messung wurde mit der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Die Daten wurden mittels Cronbachs Alpha (CA), Varianzanalyse (Analysis of variance, ANOVA) sowie anschließenden Post-HOC-Tests und Pearson-Korrelation ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

1.1.3. Ergebnisse

CA zeigte, dass der Druckwert des GAT sowohl bei der TKC- als auch bei der ABCD-Klassifikation nicht mit den Werten von ORA und CST austauschbar ist. Die ANOVA zeigte für fast alle Krankheitsstadien signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messmethoden. Die Post-HOC-Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Messmethoden bei früheren und fortgeschrittenen Stadien des KK unabhängig von der verwendeten Klassifikation. Die Pearson-Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen IOD und der dünnsten Stelle der Hornhaut (thinnest corneal thickness, TCT) für alle Variablen außer den biomechanisch korrigierten Augeninnendruck (bIOP) des CST.

1.1.4. Schlussfolgerung

Der CST-basierte bIOP scheint für die IOD-Messung bei KC-Hornhäuten am besten geeignet zu sein. Ob der biomechanisch korrigierte IOD mit dem tatsächlichen IOD übereinstimmt, kann in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die Messergebnisse der GAT bei KK-Patienten sollten mit Vorsicht und immer im Hinblick auf die Hornhautdicke interpretiert werden.

1.2. Summary

1.2.1. Introduction and Purpose

Keratoconus (KC) is a progressive disease of the cornea that occurs bilaterally and asymmetrically in most cases. It results in a cone-shaped protrusion and thinning of the cornea. This leads to irregular astigmatism. Measurement of intraocular pressure (IOP) may be difficult. The aim of this study was to find the least affected measurement method for the intraocular pressure.

1.2.2. Patients and Methods

Data from 390 eyes of 246 patients were retrospectively analyzed. IOP was measured with Goldmann applanation tonometry (GAT), Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) and CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). A pachymetric measurement was performed using the PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Data were compared using Cronbachs Alpha (CA), ANOVA as well as following post-hoc-tests, and Pearson correlation. The significance level was set at 5%.

1.2.3. Results

CA showed that the pressure value of GAT is not interchangeable with the values of ORA and CST in both TKC and ABCD classification. ANOVA showed significant difference within the TKC stages and the stages according to criterion A, B and C for almost all measurement modalities. The post-hoc tests showed significant differences between the measurement modalities in earlier and advanced stages of KC. The Pearson correlation analysis showed significant correlation between IOP and TCT for all variables except bIOP.

1.2.4. Conclusions

CST-based bIOP seems to be best suited for IOP measurement in KC corneas. Whether the biomechanically corrected IOP corresponds to the actual IOP cannot be clarified in this work. This should be investigated in further studies. The measurement results from GAT in KC patients should be interpreted with care and always in view of corneal thickness.

2. Einleitung

2.1. Keratokonus

Beschrieben wurde die Erkrankung Keratokonus das erste Mal im Jahre 1854. Das Wort Keratokonus setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort Kerato, das bedeutet Kornea, und Konus, welches Kegel bedeutet [61].

Der Keratokonus ist eine fortschreitende inflammatorische Erkrankung der Hornhaut [63], welche bilateral [47] und asymmetrisch [47,76] auftritt. Es handelt sich um eine lokalisierte Ausdünnung und kegelförmige Vorwölbung (Abbildung 1) der Hornhaut [65].

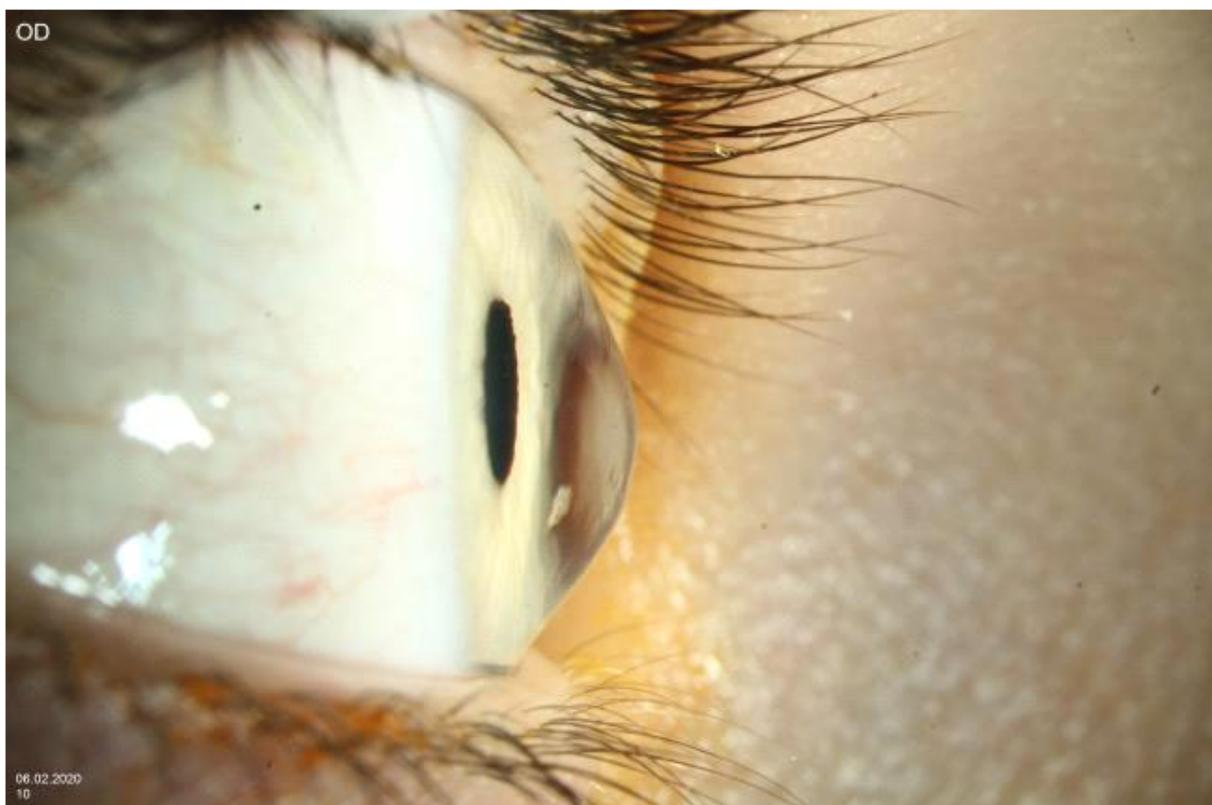


Abbildung 1: Kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut bei Keratokonus (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)

Vaskularisierung oder Zelleinwanderung treten primär nicht auf [41]. Typischerweise manifestiert sich die Ausdünnung zentral oder inferotemporal, sodass die dünnste Stelle meist gleich unter dem kornealen Apex zu finden ist [63]. Diese Ausdünnung führt zu einem fortschreitenden Verlust des Visus bei irregulärem Astigmatismus und Myopisierung [65].

Die beginnenden Stadien des Keratokonus werden subklinischer oder forme fruste Keratokonus genannt [38]. Als erste Symptome zeigen sich eine progrediente Verschlechterung der Sehschärfe und das Auftreten einer Myopie. Zudem ist eine schwankende Stärke der benötigten Sehhilfe zu beobachten. Zu Beginn der Erkrankung kann nur ein Auge betroffen sein. Eine Studie zeigte jedoch, dass bei 50 Prozent der nicht betroffenen Augen der Patienten die Krankheit innerhalb von 16 Jahren ebenfalls auftreten wird [43].

Der Keratokonus tritt überwiegend in der Pubertät auf und schreitet fort bis zum vierzigsten oder fünfzigsten Lebensjahr. Üblicherweise bleibt dann der Befund stabil. Allerdings sind auch Fälle mit völlig anderem zeitlichem Verlauf bekannt [61,63].

2.1.1. Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz in der Bevölkerung werden zwischen 5% und 23% angegeben. Auch findet sich die Angabe von 5,4 Erkrankten pro 10000 Personen [41,61]. Diese Unterschiede entstehen durch verschiedene Definitionen der Krankheit und diagnostische Kriterien der einzelnen Studien [65].

Es handelt sich zumeist um eine isolierte Erkrankung, wobei Assoziationen vor allem mit Trisomie 21, Leber's kongenitaler Amaurose und Bindegewebserkrankungen beschrieben werden [47]. Des Weiteren werden zahlreiche weitere Erkrankungen aufgeführt, die zusammen mit einem Keratokonus aufgetreten sind. Dazu gehören unter anderem das Marfan Syndrom, Neurofibromatose, Turner Syndrom, Retinitis pigmentosa und viele mehr [61].

Es sind Menschen jeden Geschlechts betroffen, jedoch zeigen einige Studien ein vermehrtes Auftreten beim männlichen Geschlecht [19,23]. Der Keratokonus betrifft alle ethnischen Gruppen, allerdings zeigte sich in einer Studie von 2000 ein höheres Erkrankungsrisiko für Asiaten. Auch war der Krankheitsverlauf schwerer [58]. Meistens tritt der Keratokonus sporadisch auf. Bei einer kleinen Minderheit der Patienten finden sich jedoch in der Familienanamnese Keratokonus-Erkrankungen [13].

2.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie des Keratokonus ist weitgehend ungeklärt und am ehesten multifaktoriell. Verschiedene Formen von okulären Mikrotraumata werden als Ursache diskutiert. In Frage kommen hier vor allem das Augenreiben [36,53], welches der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Keratokonus ist. Der Zusammenhang der Erkrankung mit mechanischen Belastungen wurde in mehreren Studien beschrieben [36,61,65]. Die Korrelation könnte sich

mit der Aktivierung von Wundheilungsprozessen und Signalkaskaden als Reaktion auf das mechanische epitheliale Trauma erklären lassen. Es konnte nachgewiesen werden, dass in Augen mit Keratokonus eine vierfach höhere Anzahl an Interleukin-1-Rezeptoren vorhanden ist als in nicht betroffenen Augen [50]. Außerdem wurden im Tränenfilm von Keratokonus-Patienten und deren Familienangehörigen ersten Grades erhöhte Konzentrationen von Interleukin-1b (IL-1b), IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ und TNF α gefunden [34]. In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Keratokonus und atopischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis beschrieben [3]. Die Inzidenz des Keratokonus unter Patienten mit atopischen Erkrankungen ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erhöht, jedoch wird dieser Zusammenhang häufig auf vermehrtes Augenreiben in dieser Patientengruppe zurückgeführt [3].

Eine Vererbbarkeit oder ein genetischer Faktor lassen sich nicht genau bestimmen. Der beste Beweis für eine genetische Beteiligung konnte in Studien mit monozygoten Zwillingen nachgewiesen werden [13]. In 6-8% der Fälle wurde eine positive Familienanamnese dokumentiert. Es konnten verschiedene Loci für einen autosomal-dominant vererbaren Keratokonus gefunden werden: 15q22.32-24 [10], 2p24 [33], 3p14-q13 [7], 16q22.3-q23.1 [75], sowie weitere mögliche Loci [21,44]. Daraus lässt sich auf eine genetische Heterogenität schließen.

2.1.3. Klinische Merkmale

Die klinischen Zeichen und Symptome des Keratokonus variieren in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung. Im beginnenden Stadium verursacht der Keratokonus meist keine Symptome und kann nur mit spezifischen Tests diagnostiziert werden. Häufig bleibt die Erkrankung zunächst unentdeckt [47]. Wenn die Krankheit fortschreitet, kommt es zu einem progredienten Verlust der Sehschärfe und einem progredienten irregulären Astigmatismus [63]. Trotz dieser Faktoren ist die Sehschärfe in der Nähe oft noch gut erhalten.

Die Skiaskopie wird zur Beurteilung des Astigmatismus eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine Untersuchungsmethode, bei der eine Lichtbewegung auf dem Augenhintergrund beurteilt wird [20]. Je nach Beschaffenheit der Hornhaut können verschiedene Effekte beobachtet werden. Beim Keratokonus entsteht als Fundusreflex häufig ein Scherenphänomen. Es kommt zu einer Gegenbewegung der Lichtreflexion im Zentrum und einer Mitbewegung in der Peripherie, welche den Eindruck einer Schere hervorrufen. Dieser Effekt ist umso deutlicher ausgeprägt, je weiter der KK fortgeschritten ist [26]. Ein weiteres Zeichen für eine Ektasie ist die Lokalisation der dünnsten Stelle der Kornea. Diese befindet sich beim Keratokonus

typischerweise inferior oder inferotemporal. Je stärker die Krankheit ausgeprägt ist, desto eher ist auch das Zentrum der Hornhaut betroffen [65].

Der Fleischer-Ring, eine Hämosiderin-Ablagerung in der Kornea, ist bei moderaten oder fortgeschrittenen Fällen von Keratokonus häufig zu entdecken [65]. Die Ablagerung zeigt sich typischerweise als Bogen oder Ring um die Basis des Konus. Dies ist in Abbildung 2 dargestellt. Sie stammt aus dem Tränenfilm und resultieren aus den hochgradigen Veränderungen in der Wölbung der Kornea durch die Krankheit [63].

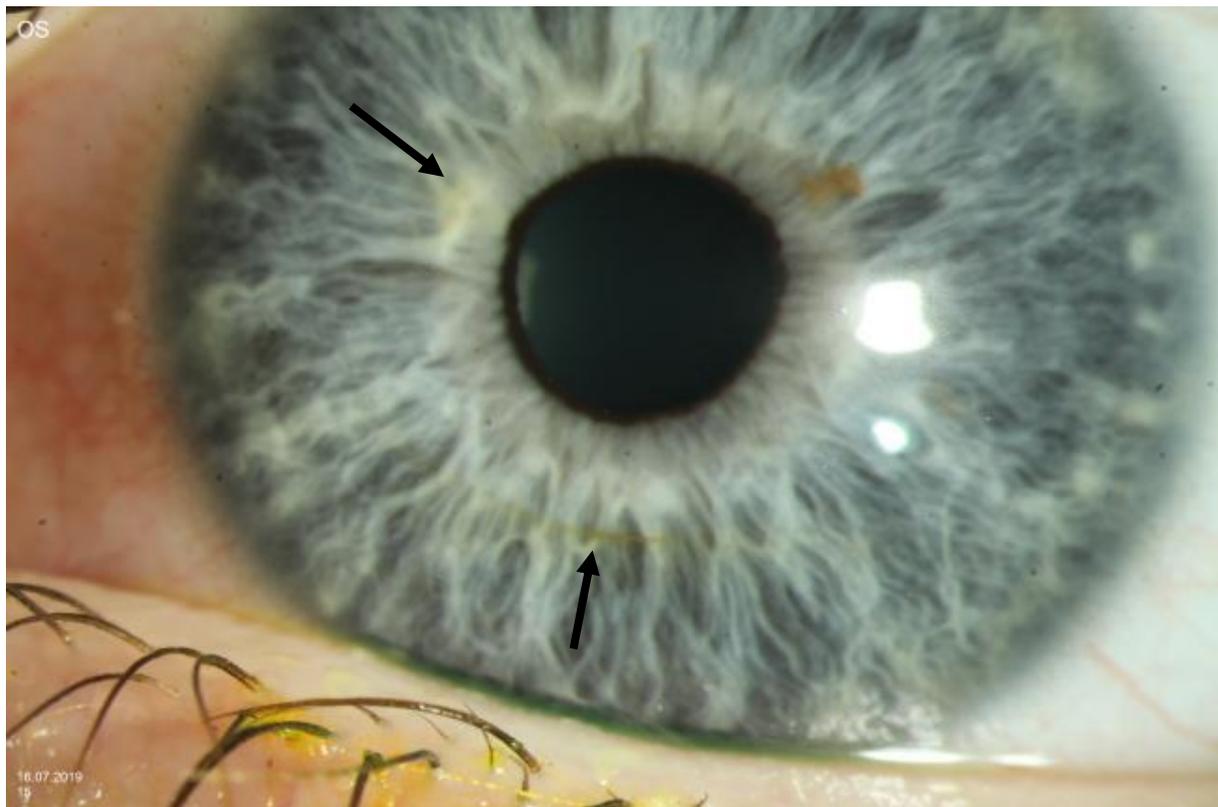


Abbildung 2: Fleischer Ring (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)

Ein weiteres charakteristisches Zeichen sind die sogenannten Vogt-Striae (Abbildung 3). Sie werden durch Kompression der Descemet-Membran ausgelöst und zeigen sich als feine vertikale Linien. Sie können verschwinden, wenn physikalischer Druck auf die Kornea ausgeübt wird oder harte Kontaktlinsen getragen werden [63].

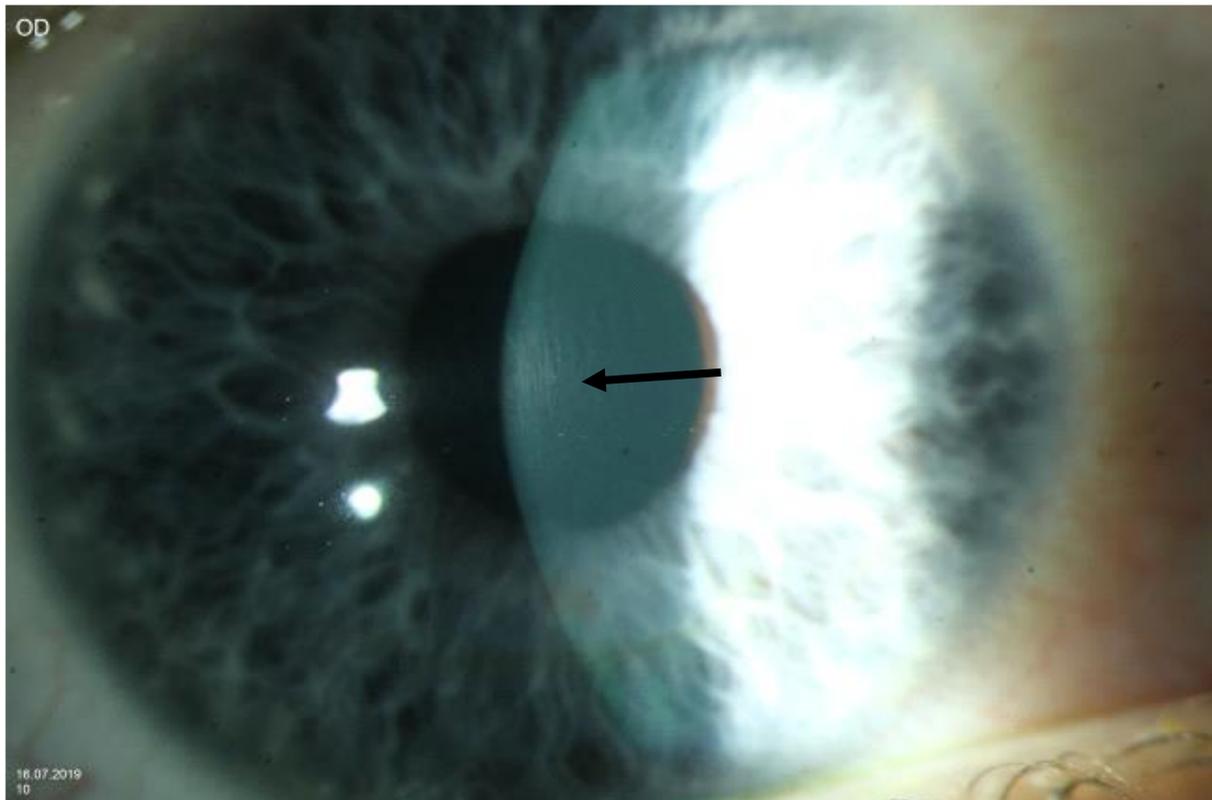


Abbildung 3: Vogt-Striae (Bild zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)

Häufig sind die kornealen Nerven besser sichtbar und es kommt zu oberflächlichen und tiefen kornealen Trübungen. Diese Zeichen treten in verschiedenen Stadien des Keratokonus auf [47].

Bei fortgeschrittener Krankheit findet sich oft das Munson-Zeichen. Hierbei handelt es sich um eine kegelförmige Deformation des unteren Lids beim Blick nach unten. Auch das Rizutti-Zeichen, eine helle Reflexion der nasalen Limbusregion beim Leuchten in die temporale Limbusregion, kann oft beobachtet werden [43]. Außerdem können beim fortgeschrittenen Keratokonus Risse in der Descemet-Membran auftreten, woraufhin es zu einem akuten Stromaödem oder Hydrops kommt [74].

2.1.4. Klassifikation

Basierend auf Morphologie, Krankheitsentwicklung, klinischen Zeichen und Index-Systemen gibt es verschiedene Klassifikationen für den Keratokonus [63]. Die älteste und erste Klassifikation des Keratokonus stammt von Amsler (Tabelle 1) [1].

Tabelle 1: Einteilung des Keratokonus nach Amsler [1]

	Hornhautradius	Ophthalmometer: Abknickung beider Testmarken	Visus (Brille)	Hornhaut
Grad 1	> 7,5	1-3°	1,0	Klar
Grad 2	< 7,0	4-8°	0,2 - 0,8	Klar
Grad 3	< 6,0	> 8°		Risse und Falten der Descemet- Membran
Grad 4	Nicht messbar	Nicht messbar	< 0,1	Trübungen

Bei dieser Einteilung werden vier verschiedene Stadien der Erkrankung unterschieden [63]. Auch bei der Einteilung nach Krumeich gibt es vier Krankheitsstadien (Tabelle 2) [31].

Tabelle 2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich [31]

Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> - exzentrische Hornhautversteilung - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von ≤ 5 Dioptrien - Hornhautradien ≤ 48 Dioptrien - Vogt-Striae, keine Narben
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 5 bis ≤ 8 Dioptrien - Hornhautradien ≤ 53 Dioptrien - keine zentralen Hornhautnarben - Hornhautdicke $\geq 400 \mu\text{m}$
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> - induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von > 8 bis ≤ 100 Dioptrien - Hornhautradien > 53 Dioptrien - keine zentralen Hornhautnarben - Hornhautdicke 200-400 μm
Stadium 4	<ul style="list-style-type: none"> - Refraktion nicht messbar - Hornhautradien > 55 Dioptrien - zentrale Narben - Hornhautdicke $\geq 200 \mu\text{m}$

Bei beiden Systemen sind die Hornhautradien und Veränderungen im Bereich der Hornhaut Hauptkriterien. Bei Amsler wird zudem der Visus herangezogen, bei Krumeich steht die Refraktion im Vordergrund [31].

Neben diesen Klassifikationen stehen viele Index-basierte Systeme zur Verfügung. Im Besonderen können hier die Topographische Keratokonus-Klassifikation (TKC) der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) und das ABCD-Grading-System nach Belin und Duncan genannt werden.

Die Topographische Keratokonus-Klassifikation (TKC) der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) betrachtet nur die Vorderfläche der Hornhaut (Tabelle 3) [52]. Sie erlaubt die Einteilung in 5 Grade: 0 (normal) bis 4 (fortgeschrittener Keratokonus). Es sind Zwischenstadien möglich [27].

Tabelle 3: Beschreibung der Topografischen Keratokonus-Klassifikation (TKC) [72]

		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hornhaut-indizes	ISV	30-55	55-90	90-150	> 150
	KI	1,07-6,5	1,10-1,25	1,15-1,45	> 1,50
Exz. in 30°		Manchmal 1 Wert im abnormen Bereich	Oft 1 Wert im abnormen Bereich	Min. 1 Wert im abnormen Bereich	Min. 1 Wert im abnormen Bereich
Rmin [mm]		7,5-6,5	6,9-5,3	6,6-4,8	< 5 oder nicht messbar
Visus		0,8-1,25	0,32-1,0	0,16-0,63	0,2-0,5
Skiaskopie		Scherenphänomen	Deutliches Scherenphänomen, Skiaskopie erschwert	Scherenphänomen ausgeprägt, Skiaskopie kaum durchführbar	Skiaskopie nicht mehr durchführbar

Spaltlampe	Kornea klar, Konus und -basis ophthalmoskopisch klar sichtbar, Fleischerring an der Apexbasis, Hornhautverdünnung am Apex nicht sichtbar, aber messbar	Kornea meist noch klar, milde Apexverdünnung und gelegentlich bereits Dezentrierung des Apex, partieller oder zirkulärer Fleischerring, evtl. Vogt-Striae erkennbar	Verdünnter, dezentrierter und meist leicht eingetrübter Apex, Vogt-Striae und evtl. Munson-Zeichen erkennbar	Kornea meist stark vernarbt und um den Apex eingetrübt, Munson-Zeichen
-------------------	--	---	--	--

ISV = Index of surface variance, KI = Keratokonus Index, Exz. in 30° = Exzentrizität in 30 Grad, Rmin = minimaler Radius

Das ABCD-System nach Belin und Duncan (Tabelle 4) ist nutzerfreundlich und basiert auf den Messwerten der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) [6]. Es kombiniert anatomische und funktionelle Informationen. Die Parameter, die in dieses System eingehen, sind der vordere Krümmungsradius (A für ‚anterior radius of curvature‘, gemessen in einer 3,0 mm-Zone um die dünnste Stelle), der hintere Krümmungsradius (B für ‚back surface‘), gemessen in einer 3,0 mm-Zone um die dünnste Stelle), und die dünnste Stelle der Hornhaut (C für ‚corneal pachymetry‘) [6]. Des Weiteren gehören der Brillen-Visus (D für ‚distance best-corrected visual acuity‘) sowie ein (-), (+) oder (++) dazu. Das (-) steht für fehlende Narben und das (+) für Narben, welche nicht die Irisdetails überdecken. Der Indikator (++) gibt an, dass Narben vorhanden sind, welche Irisdetails überdecken [5]. Die Vorteile dieses Systems liegen darin, dass jede Komponente einzeln beurteilt wird, was auch subklinische Formen des Keratokonus demaskieren kann [5].

Tabelle 4: Keratokonus-Stadien nach dem ABCD-System nach Belin und Duncan [6]

	A	B	C	D	Narben
Stadium 0	> 7,5 mm (< 46,5 dpt)	> 5,90 mm	> 490 µm	≥ 20/20 (≥ 1,0)	-
Stadium 1	> 7,05 mm (< 48,0 dpt)	> 5,70 mm	> 450 µm	< 20/20 (< 1,0)	-, +, ++
Stadium 2	> 6,35 mm (< 53,0 dpt)	> 5,15 mm	> 400 µm	< 20/40 (< 0,5)	-, +, ++

Stadium 3	> 6,15 mm (< 55,0 dpt)	> 4,95 mm	> 300 µm	< 20/100 (< 0,2)	-, +, ++
Stadium 4	≤ 6,15 mm (> 55,0 dpt)	≤ 4,95 mm	≤ 300 µm	< 20/400 (< 0,05)	-, +, ++

A = anterior radius of curvature, B = back surface, C = corneal pachymetry, D = distance best corrected visual acuity

2.1.5. Histopathologie

Histopathologisch gibt es mehrere typische Zeichen für den Keratokonus. Eines davon ist das Tränenfilmpooling um den Kegel mit korrelativer Eisenablagerung in der Basalzellschicht des kornealen Epithels an der Basis des Konus. Diese sind ein Zeichen dafür, dass die epithelialen Basalzellen degenerieren. Ebenso ist die Dichte dieser Basalzellen vermindert [63]. Häufig sind multiple Defekte in der Bowman-Lamelle zu finden, welche mit proliferiertem Kollagen-Gewebe gefüllt sind, das vom anterioren Stroma ausgeht [69]. Typisch sind auch Veränderungen im Stroma der betroffenen Kornea. Eine reduzierte Zahl von Keratozyten und Kollagenlamellen ist zu beobachten. Außerdem konnten agranuläre Zellen im Stroma gefunden werden [63]. Eine verminderte Anzahl an Keratozyten ist vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung zu finden [17]. Die Descemet-Membran ist meist nicht von histopathologischen Veränderungen betroffen, es sei denn es kommt zur Ruptur derselben und damit zum akuten kornealen Hydrops [73]. Des Weiteren zeigen die Nerven der Kornea Auffälligkeiten wie dickere Nervenstränge, reduzierte Dichte der Nerven und subepitheliale Nerveneinsprossungen [18,68].

2.1.6. Therapie

Die Behandlung eines Keratokonus richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Beginnende Fälle können zum Ausgleich der Myopie und des Astigmatismus mittels sphäro-zylindrischer Brillengläser behandelt werden. Meist haben die Patienten jedoch bei Diagnosestellung bereits eine Brille [8]. Bei nicht ausreichender Visuskorrektur werden harte Kontaktlinsen angepasst. Bei dieser Therapiemöglichkeit nutzt man den Tränenfilm zusammen mit der harten Kontaktlinse als zusammengesetztes optisches System, welches Aberrationen ausgleicht [8]. Die Progression des Keratokonus kann mit einem Cross-Linking aufgehalten werden [24], sodass vor allem jene Patienten profitieren, die im frühen bis intermediären Stadium mit Kontaktlinsen noch gute Visusergebnisse erreichen [8]. Hierbei wird mittels Riboflavin und UV-Strahlung eine Vernetzung der Kollagenfibrillen in der Kornea und somit eine Versteifung herbeigeführt [78]. Möglich ist auch die Implantation von intrakornealen Ringsegmenten (ICRS) aus Polymethylmethacrylat. Die Implantate sind in verschiedenen

Ausführungen erhältlich [2]. Die Prozedur gilt als sicher und führt zu einer Abflachung der Kornea und damit einem verbesserten Visus [2]. Patienten mit ausgeprägtem Astigmatismus oder Vernarbung der Kornea sowie Patienten mit Zustand nach akutem Hydrops sollten mit einer perforierenden oder tiefen lamellären Keratoplastik behandelt werden [66]. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren besteht darin, dass das Empfänger-Endothel bei der tiefen lamellären Keratoplastik intakt bleibt. Der endothelialen Immunreaktion wird damit vorgebeugt [66]. Eine Hornhautscheibe des Betroffenen sowie ein entsprechendes Transplantat eines Spenders werden ausgeschnitten. Die Trepanation, das Ausschneiden der Hornhautscheiben, kann als Excimer-Laser-Trepanation durchgeführt werden. Dieses Verfahren vermeidet eine mechanische Deformation der Hornhaut durch kontaktloses Schneiden [66]. Das geeignete Transplantat wird in die Empfängerhornhaut mittels einer doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht eingenäht. Bei dieser Technik werden die Vorzüge einer frühen visuellen Rehabilitation sowie eines geringen Risikos der Fadenlockerung vereint [66].

2.2. Intraokularer Druck

Im gesunden Auge beträgt der intraokulare Druck (IOD) circa 15 mmHg [28]. Der IOD wird im Wesentlichen von dem Gleichgewicht zwischen der Produktion des Kammerwassers und dessen Abfluss bestimmt [30]. Das Kammerwasser wird von den Processus ciliares des Ziliarkörpers produziert. Es entsteht durch Ultrafiltration des Blutes, Diffusion und aktive Sekretion, wobei letztere den größten Anteil an der Kammerwasserproduktion innehat [30]. Der Abfluss des Kammerwassers erfolgt durch den Schlemm-Kanal, das Trabekelwerk und die episkleralen Venen [30]. Der intraokulare Druck, der durch das Kammerwasser entsteht, erhält die Form des Auges und somit auch die optischen Proportionen des Augapfels [28]. Mithilfe verschiedener Methoden kann der Augeninnendruck gemessen werden. Am häufigsten werden die Goldmann-Appplanationstonometrie, herkömmliche Pneumotonometer, der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) sowie das CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) verwendet [16,57].

2.3. Fragestellung

Die genaue Bestimmung des IOD kann in verschiedenen Stadien des KK eine Herausforderung darstellen. Aufgrund des KK-bedingten Hornhautastigmatismus, der Hornhautverkrümmung und insbesondere der Hornhautverdünnung wird der IOD in der Regel niedriger gemessen als er eigentlich ist. Bis auf wenige Ausnahmen hängen die bestehenden IOD-Messmethoden weitgehend von der Hornhautdicke und den biomechanischen Eigenschaften ab.

Die Messung mittels der Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) zeigt nach Ehlers et al. (1975) beste Ergebnisse bei einer Hornhautdicke von 520 μm [14]. Wird die Hornhaut dünner, nimmt der natürliche Widerstand durch die Kornea ab. Dies wird fälschlicherweise als ein niedrigerer Augeninnendruck gewertet. Auch die beiden Non-Contact-Tonometer ORA und CST messen den intraokularen Druck und sind von den Eigenschaften der Hornhaut abhängig. Beide Geräte sind vom Messprinzip her Pneumotonometer und messen neben dem IOD weitere Parameter.

Diese Studie prüft die interne Konsistenz der verschiedenen Messmethoden GAT, ORA und CST. Auch soll durch diese Arbeit klar werden, inwiefern das Krankheitsstadium Einfluss auf die Messung des IOD hat. Die Untersuchung, wie genau sich die Variablen der Messungen mittels GAT, ORA und CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) in Bezug auf die Krankheitsstadien verhalten, wird in der vorliegenden Studie zum ersten Mal durchgeführt.

Die Korrelation zwischen der dünnsten Stelle der Hornhaut und dem gemessenen Druck der Geräte wird gesondert betrachtet. Hierbei wird nicht zwischen den Krankheitsstadien unterschieden. Der Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem gemessenen IOD war schon oft Gegenstand genauer Untersuchungen. In dieser Arbeit wird zum ersten Mal die Korrelation des gemessenen IOD mit der dünnsten Stelle der Hornhaut (thinnest corneal thickness, TCT) analysiert. Außerdem werden hier alle ausgegebenen Druckvariablen der Methoden GAT, ORA und CST in einer Arbeit vergleichend untersucht.

3. Patienten und Methoden

3.1. Homburger Keratokonus Center

Das Homburger Keratokonus Center (HKC) wurde 2009 an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar gegründet. Bis Juni 2022 konnten bereits 2400 Patienten mit Keratokonus eingeschlossen werden [19]. Ziel des Projektes ist es, Patienten mit Keratokonus zu erfassen und standardisiert zu untersuchen. Die erhobenen Werte können dann im Langzeitverlauf verglichen werden. Dies dient der Frühdiagnose, stadiengerechten Therapie und Ursachenforschung ektatischer Hornhautrekrankungen. Einem entsprechenden Ethikantrag mit der Nummer 121/20 wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes stattgegeben. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie und Endokrinologie werden Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen in das HKC aufgenommen, um die Wechselwirkungen zwischen Keratokonus und Schilddrüsenerkrankungen zu evaluieren [27]. Ein besonderer Fokus liegt auch auf Patienten mit Trisomie 21 [24].

Nach dem Unterzeichnen einer Einverständniserklärung wird der Patient in das HKC aufgenommen [26]. Danach erfolgt eine Visuserhebung mit und ohne Korrektur, eine biomikroskopische Untersuchung sowie eine Analyse des gesamten vorderen Augenabschnittes [26]. Hierzu gehören u.a. Untersuchungen mittels PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Zur Tonometrie kommen das CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) sowie die Goldmann-Appplanationstonometrie zum Einsatz. Ebenso erfasst werden der Skiaskopiereflex und die objektive Refraktion. Mithilfe eines Fragebogens wird eine ausführliche Anamnese erhoben, wobei unter anderem eine Selbsteinschätzung zum Augenreiben abgefragt wird. Besonderes Gewicht liegt auf dem Kontaktlinsentrageverhalten, sofern der Patient Kontaktlinsen nutzt. Des Weiteren wird eine Blutentnahme zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus vorgenommen [24]. Im Rahmen des Homburger Keratokonus Centers sind bisher etwa 2700 Patienten und damit über 5000 Augen in einer zusammen mit dem Institut für Experimentelle Ophthalmologie entwickelten Datenbank der Universität des Saarlandes erfasst [67]. Manche Patienten konnten bereits über mehrere Jahre begleitet werden, wie in Abbildung 4 deutlich wird [67].

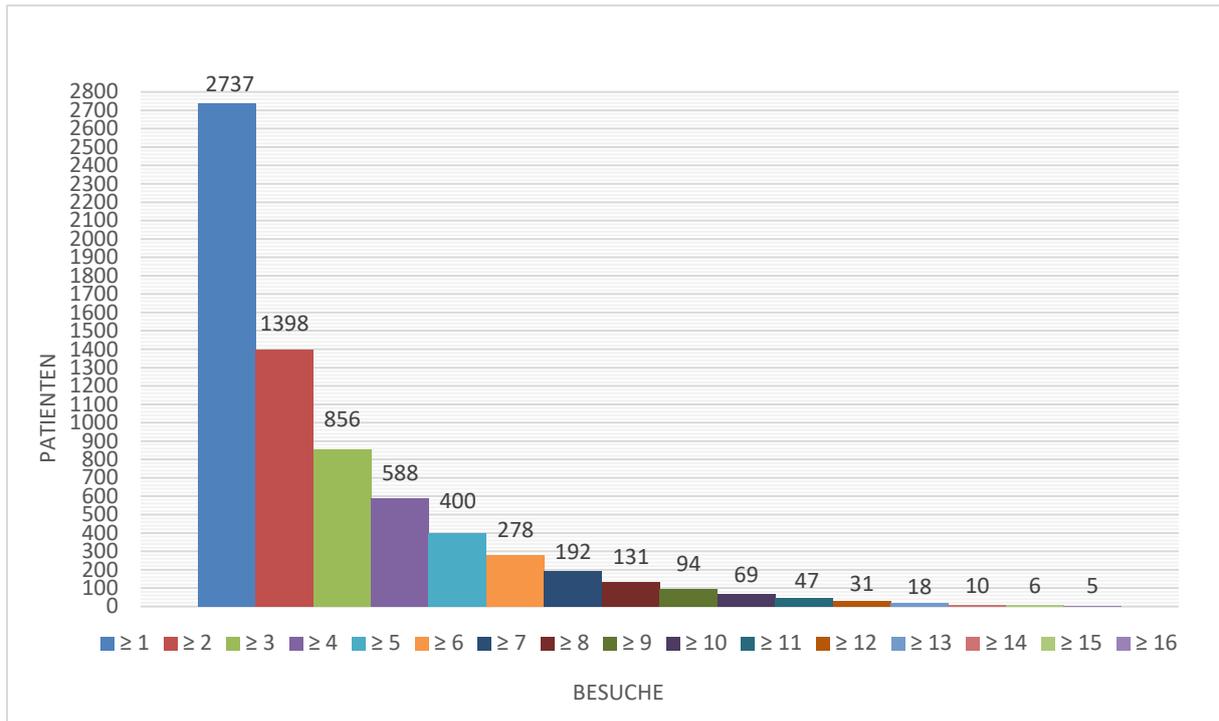


Abbildung 4: Anzahl der Augen und Wiedervorstellungen im Homburger Keratokonus Center, Stand Mai 2023 (Abbildung zur Verfügung gestellt aus dem Homburger Keratokonus Center)

3.2. Goldmann-Appplanationstonometrie

Seit den 1950er Jahren wird die Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) als Standardmethode zur Messung des Augeninnendrucks angesehen [11,49]. Die Messung basiert auf dem Imbert-Fick-Gesetz. Dies besagt, dass der Druck in einer flüssigkeitsgefüllten Kugel direkt mit der Kraft, die benötigt wird eine bestimmte Fläche der Kugel abzufachen, zusammenhängt [29]. Die Kornea wird mit einem Lokalanästhetikum betäubt. Anschließend wird die Spitze des Tonometers gegen die Hornhaut gedrückt [57]. Eine Fläche von $7,35 \text{ mm}^2$ wird durch den Druck des Tonometers abgeflacht [42]. Diese Fläche entspricht einem Kreis mit $3,06 \text{ mm}$ Durchmesser und wurde empirisch festgelegt, um Einflussfaktoren wie die Hornhautdicke, -rigidität oder kapilläre Adhäsion weitestgehend auszuschalten [57]. Außerdem entspricht bei diesem Durchmesser die Kraft von $0,1 \text{ g}$ einem intraokularen Druck von 1 mmHg [57]. Diese Art der Augeninnendruckmessung ist sehr fehleranfällig. Zum einen kann es zu Fehlern während des Messvorgangs kommen, wenn das falsche Okular der Spaltlampe verwendet wird, die Menge an Fluoreszein nicht ausreicht, zu viel ist oder Barthaare oder Wimpern zusätzlichen Druck gegen den Messarm ausüben [64]. Weitere Fehlerquellen ergeben sich aus der Anatomie des Auges. Die Hornhautdicke hat einen großen Einfluss auf die Messung des Augeninnendrucks mit der Goldmann-Appplanationstonometrie [39,49]. So wird der Augeninnendruck bei dicken Hornhäuten über- und bei dünnen Hornhäuten unterschätzt [11,16], da bei der Entwicklung der Messmethode von einer mittleren zentralen Hornhautdicke von $520 \mu\text{m}$ ausgegangen wurde [64]. Auch ein Astigmatismus [45], ein Stromaödem [71], eine Akkommodation über 3 dpt [62] sowie die Lidmuskulatur [9] haben Einfluss auf die Genauigkeit der Messung. Zu den extraokularen Einflüssen, die die Messung verfälschen können, gehört vor allem die Erhöhung des intrathorakalen Drucks [78].

3.3. Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA)

3.3.1. Funktionsweise

Der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) ist ein Non-Contact-Tonometer. Nach der Positionierung des Auges am Gerät wird nach Auslösen durch den Untersucher ein definierter Luftstrom mit einer Dauer von 25 ms in Richtung des Hornhautzentrums abgegeben. Dieser Luftstrom führt zur Verformung der Kornea bis hin zu einer ersten Applanation [37]. Die Stärke des Luftstromes selbst hängt also von der Elastizität der Hornhaut sowie vom intraokulären Druck ab [60]. Ist die erste Applanation erreicht, wird der Luftstrom abgeschaltet. Da es dabei zu einigen Millisekunden Verzögerung kommt, wird die Kornea über die erste Applanation hinaus verformt [37]. Nach Abschalten des Luftstoßes führt die Elastizität der Hornhaut dazu, dass diese wieder ihre Ursprungsform annimmt. Dabei wird eine zweite Applanationsphase durchlaufen [51]. Ein Infrarot-Detektor nimmt auf, bei welchem Luftdruck die Abflachung der Hornhaut erreicht wird, indem die Reflektion eines Laserstrahls auf der Kornea aufgezeichnet wird [32]. Bei flacher Hornhaut ist die Reflektion maximal, so dass der benötigte Luftdruck einfach abgelesen werden kann [60]. Die beiden Applanationsphasen finden während einer Zeitspanne von 20 ms statt. Durch diese schnelle Messung ist gewährleistet, dass sich die Position des Auges in dieser Zeit nicht verändert [51].

3.3.2. Relevante Ausgabeparameter

Der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) misst zwei verschiedene Druckwerte. Zum einen erhält der Untersucher den Goldmann-korrelierten intraokularen Druck (IOPg). Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert der beiden Luftdrücke zum Zeitpunkt der beiden Applanationsphasen [37] und wird somit von der Hornhautdicke beeinflusst [59]. Der Korneal-kompensierte intraokulare Druck (IOPcc) ist weniger abhängig von der Hornhautdicke [59], da zur Berechnung dieses Wertes ein empirisch hergeleiteter Algorithmus verwendet wird [60].

3.4. Oculus CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

3.4.1. Funktionsweise

Bei dem CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) handelt es sich ebenfalls um ein Non-Contact Tonometer. Es misst den Augeninnendruck mithilfe eines Luftstoßes ohne das Auge zu berühren. Proportional zur Einwirkzeit des Luftstromes erhöht das Gerät die Intensität desselben, wodurch die Hornhaut schließlich eine konkave Form annimmt. Eine High-Speed-Kamera nimmt die durch den Luftstrom erzeugte Deformation des Auges auf [32].

Zu diesem Zweck beleuchtet eine Spaltlampe mit einem Spalt von 9 mm Länge eine Schnittebene von der Vorder- zur Rückfläche der Hornhaut. Diese Schnittebene erscheint selbstleuchtend, da die Zellen der Hornhaut das Licht streuen. In einem Winkel von 45° zur Pupille befindet sich eine Kamera, bei der die Bildebene um 45° zur optischen Achse der Kameralinse geneigt ist. Dies dient dazu, die Lichtstreuung der Hornhautebene scharf auf die Bildebene der Kamera zu fokussieren. Bei der Aufnahme entstehen mehr als 4000 Bilder pro Sekunde, aus denen die Scheimpflug-Kamera eine Abfolge von 140 Bildern erstellt [32]. Diese Abfolge wird dann mithilfe des Computers analysiert [55]. Der Augeninnendruck wird mithilfe des Imbert-Fick-Gesetzes berechnet [55].

3.4.2. Relevante Ausgabeparameter

Auch das CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) misst zwei verschiedene Druckwerte. Der nicht-korrigierte intraokulare Druck (IOPnct) ist der Druck, der bei der Untersuchung gemessen wird. Mit diesem Wert werden keine weiteren Anpassungen oder Berechnungen vorgenommen. Der biomechanisch korrigierte intraokulare Druck (bIOP) korrigiert den gemessenen Wert unter Berücksichtigung der Hornhautdicke, des Alters des Patienten und der biomechanischen Response [48]. Durch dieses Verfahren erhält der Untersucher einen individuell biomechanisch angepassten IOD-Wert [80].

3.5. Oculus PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

3.5.1. Funktionsweise

Die PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) nutzt das Prinzip der Spaltlampe und nimmt mithilfe einer rotierenden Kamera die diffuse Streuung des Spaltlichtes im vorderen Augenabschnitt auf [25]. Eine komplette Aufnahme ist in maximal 2 Sekunden abgeschlossen. Eventuelle Bewegungen des Auges während der Messung werden von einer zweiten Kamera aufgenommen und entsprechend korrigiert [56]. Aus den 25000 gemessenen Höhenwerten berechnet die PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnittes. Aus diesem können Tomographie und Pachymetrie abgeleitet werden [52]. Die aufgenommenen Scheimpflugbilder werden im Gerät digitalisiert und an den Computer gesendet. Hier werden die Messwerte als Diagramm, als räumliches Bild sowie als farbige Darstellung gespeichert.

3.5.2. Relevante Ausgabeparameter

Aus der Messung mit der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ergaben sich drei für diese Arbeit relevante Variablen. Zum einen wurde die Variable der dünnsten Stelle der Hornhaut (TCT, thinnest corneal thickness) betrachtet. Diese ergab sich aus der pachymetrischen Messung. Auch die Klassifizierung des Keratokonus in die TKC-Stadien war für die vorliegende Arbeit von Bedeutung. Die TKC errechnet sich aus dem Index der Oberflächenvariabilität (ISV), dem Keratokonus-Index (KI), der Exzentrizität in 30° und dem kleinsten Krümmungsradius (Rmin). Zu beachten war hierbei, dass es sich um eine topographische und nicht um eine klinische Einteilung handelt. Aus diesem Grund werden auch klinische Befunde zur Einteilung herangezogen. Dies ist angelehnt an die Stadieneinteilung nach Amsler [81]. Die PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) gab zudem das Krankheitsstadium nach Belin und Duncan aus, welches in A 0-4, B 0-4, C 0-4 und D 0-4 angegeben wird. Der Visus (D) wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt.

3.6. Studienkollektiv

Es wurden 390 Augen von 246 Patienten mit Keratokonus aus der Datenbank des Homburger Keratokonus Centers eingeschlossen. Davon waren 78 (31,7%) der Patienten weiblich, 168 (68,3%) männlich und das Alter betrug zwischen 11 und 73 Jahre (mittleres Alter $36,45 \pm 13,45$ Jahre). Eine detaillierte Aufklärung der Patienten über die vorgenommenen Untersuchungen erfolgte bereits im Rahmen der Aufnahme in das HKC. Es wurden 201 rechte und 189 linke Augen eingeschlossen. Dabei konnte nur die neueste Untersuchung, welche alle benötigten Variablen vollständig enthält, zur Auswertung genutzt werden. Alle Patienten, welche bereits eine Behandlung des Keratokonus mittels Crosslinking, ICRS oder Keratoplastik erhalten hatten, wurden aus der Datenmenge entfernt. Augen mit einem gemessenen Augeninnendruck von < 4 mmHg wurden aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Messfehlers ebenfalls ausgeschlossen. Die Messungen wurden mit oben beschriebenen Geräten durchgeführt und die dort beschriebenen Parameter für die statistische Analyse aus der Datenbank extrahiert.

3.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS (Statistical package for social sciences; Version 27, 2020, IBM, USA) durchgeführt. Es erfolgte die deskriptive Statistik aller Daten mittels Verfahren wie absolute, relative Häufigkeiten, Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung.

Zur Überprüfung, der internen Konsistenz der verschiedenen Messmethoden wurde Cronbachs Alpha bestimmt. Dies wurde angewendet auf das gesamte Datenkollektiv unabhängig des Krankheitsstadiums sowie auf die Krankheitsstadien nach Belin und Duncan und TKC im Einzelnen. Der Reliabilitäts-Koeffizient war bei diesem Test von Bedeutung. Er bewegt sich normalerweise zwischen 0 und 1, wobei es aber kein unteres Limit für den Wert gibt. Je näher sich der Cronbachs Alpha Koeffizient an der 1 befindet, desto größer ist die interne Konsistenz der betrachteten Elemente. Der Koeffizient wird mittels der Formel

$$CA = \frac{rk}{[1 + (k - 1)r]}$$

berechnet. Somit hängt der Wert von Cronbachs Alpha sowohl von der Anzahl der einbezogenen Elemente (k) als auch dem Mittelwert der Inter-Item-Korrelationsmatrix (r) ab [22]. George und Mallory (2003) beschrieben die folgenden Grenzwerte als Faustregel zur Interpretation: Ein $CA > 0,9$ bedeutet eine exzellente interne Konsistenz, $CA > 0,8$ eine gute. Bei einem $CA > 0,7$ ist die interne Konsistenz noch akzeptabel, bei $CA > 0,6$ fraglich. Bei einem $CA > 0,5$ muss man von einer schlechten internen Konsistenz ausgehen, und bei einem

CA < 0,5 ist die interne Konsistenz inakzeptabel [22]. Neben der Bestimmung von Cronbachs Alpha wurde auch die multiple quadrierte Korrelation berechnet. Diese dient ebenfalls zur Beurteilung, ob das Entfernen einer Variablen aus der Gesamtheit dazu führt, dass sich die interne Konsistenz der Tests verbessert. Ein hoher Wert (nahe an 1) bedeutet, dass die betrachteten Untersuchungen eine hohe interne Konsistenz aufweisen. Somit bedeutet ein niedriger Wert (nahe an 0) eine geringe interne Konsistenz [82].

Es wurde außerdem eine ANOVA durchgeführt, um die Mittelwerte der Grundgesamtheiten miteinander zu vergleichen und zu überprüfen, ob zwischen den einzelnen Krankheitsstadien signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Druckwerte der unterschiedlichen Methoden bestanden. Dies fand Anwendung sowohl für die TKC-Stadien der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) als auch für das ABCD-Grading-System nach Belin und Duncan. Eine Voraussetzung für die Durchführung der ANOVA war der Test auf Homogenität der Varianzen. Dieser Test wurde im Vorfeld durchgeführt und zeigte, welche der Variablen in den verschiedenen Krankheitsstadien homoskedastisch und welche heteroskedastisch waren. Homoskedastisch bedeutet, dass die Varianz mehrerer Gruppen gleich ist. Bei unterschiedlichen Varianzen sind die Variablen heteroskedastisch. Um genau zu differenzieren, zwischen welchen Krankheitsstadien ein signifikanter Unterschied bestand, wurden im Anschluss Post-HOC-Tests durchgeführt. Für die homoskedastischen Variablen wurde der Bonferroni-Test angewandt, bei den heteroskedastischen der Dunnett-T3-Test.

Ebenso wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der dünnsten Stelle der Hornhaut, gemessen mittels der PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), sowie den Druckvariablen vorgenommen. Anschließend wurde der Pearson Korrelationskoeffizient betrachtet. Der Test diente der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der dünnsten Stelle der Hornhaut und den Druckwerten. Dies wurde anschließend auch für jedes Krankheitsstadium nach TKC einzeln berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf < 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Von den 246 Keratokonus-Patienten waren 68,3% Männer und 31,7% Frauen. Das mittlere Alter der Patienten betrug $36,45 \pm 13,45$ Jahre. 201 (51,5%) rechte und 189 (48,5%) linke Augen konnten eingeschlossen werden. Es wurden 84 Augen (21,5%) in TKC0, 51 Augen (13,1%) in TKC1 und 114 Augen (29,2%) in TKC2 betrachtet. In TKC3 wurden 101 Augen (25,9%) einberechnet, in TKC4 waren es 40 (10,3%). Da die PentacamHR® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) auch Zwischenstadien angab, wurden diese zur besseren Übersicht dem nächsthöheren Stadium zugeordnet. Bezüglich des ABCD-Gradings nach Belin und Duncan ist die Aufteilung der Augen in die Krankheitsstadien in Tabelle 5 dargestellt. Da in der vorliegenden Arbeit das Kriterium D nicht berücksichtigt wurde, ist es auch in der Tabelle nicht dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung der Daten im ABCD-Grading-System nach Belin und Duncan

	A	B	C
Stadium 0	144 36,9%	113 29,0%	190 48,7%
Stadium 1	50 12,8%	26 6,6%	106 27,2%
Stadium 2	112 28,8%	88 22,6%	65 16,7%
Stadium 3	32 8,2%	35 9,0%	27 6,9%
Stadium 4	52 13,3%	128 32,8%	2 0,5%

A = anterior radius of curvature, B = back surface, C = corneal pachymetry

4.2. Deskriptive Statistik

Ein Ausschnitt der relevanten Werte der deskriptiven Statistik sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik für IOPGoldmann, IOPnct, bIOP, IOPcc, IOPg

		GAT	ORA	CorvisST®		
		IOP Goldmann	IOPg	IOPcc	IOPnct	bIOP
Mittelwert [mmHg]		12,54	10,36	13,69	13,45	14,21
Median [mmHg]		12,00	9,90	13,40	13,50	14,10
Varianz [mmHg²]		5,41	11,46	8,41	5,81	4,19
Standardabweichung [mmHg]		2,33	3,39	2,90	2,41	2,05
95% Konfidenzintervall [mmHg]	Lower Bound	12,31	10,02	13,40	13,22	14,01
	Upper Bound	12,77	10,70	13,98	13,70	14,42
Minimum [mmHg]		7,00	4,00	6,20	5,50	8,00
Maximum [mmHg]		20,00	28,60	28,90	24,50	22,60
Spannweite [mmHg]		13,00	24,60	22,70	19,00	14,60
Interquartilsabstand [mmHg]		3,00	4,52	3,85	2,50	2,20
Schiefe		0,077	1,750	0,522	0,487	0,463
Kurtosis		0,098	1,630	1,835	2,609	1,796

GAT = Goldmann-Appplanationstonometrie, ORA = Ocular Response Analyzer, IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Die Druckwerte, welche mittels der Goldmann-Appplanationstonometrie gemessen wurden, zeigten einen Mittelwert von 12,54 mmHg sowie einen Median von 12,00 mmHg. Die Standardabweichung betrug 2,33 mmHg, die Varianz 5,41 mmHg². Das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 12,31 mmHg und 12,77 mmHg. Die Verteilung der Werte zeigte sich rechtsschief (Schiefe 0,077) sowie steilgipflig (Kurtosis 0,098).

Der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) lieferte zwei verschiedene Druckwerte. Der Mittelwert für die Variable IOPg betrug 10,36 mmHg, der

Median 9,90 mmHg. Hier ergab sich eine Standardabweichung von 3,39 mmHg und eine Varianz von 11,46 mmHg². Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 10,02 mmHg und 10,70 mmHg. Die Verteilung der Werte zeigte sich rechtsschief bei einer Schiefe von 1,750 sowie steilgipflig bei einer Kurtosis von 1,630. IOPcc hatte einen Mittelwert von 13,69 mmHg und einen Median von 13,40 mmHg. Die Standardabweichung betrug 2,90 mmHg, die Varianz 8,41 mmHg². 95% der Werte lagen im Konfidenzintervall zwischen 13,40 mmHg und 13,98 mmHg. Die Kurtosis betrug 1,835 und die Schiefe 0,522, somit war die Verteilung rechtsschief und steilgipflig.

Auch beim CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) wurden zwei verschiedene Druckwerte ausgegeben. Der Mittelwert für die Variable IOPnct lag bei 13,45 mmHg, der Median bei 13,50 mmHg. Hier betrug die Standardabweichung 2,41 mmHg, die Varianz 5,81 mmHg² und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 13,22 mmHg und 13,70 mmHg. Es zeigte sich eine rechtsschiefe (Schiefe 0,487) und steilgipflige (Kurtosis 2,609) Verteilung der Werte. Bei der Variablen bIOP betrug der Mittelwert 14,21 mmHg und der Median 14,10 mmHg. Es ergab sich eine Standardabweichung von 2,05 mmHg sowie eine Varianz von 4,19 mmHg². Das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 14,01 mmHg und 14,42 mmHg, und die Verteilung der Werte war rechtsschief (Schiefe 0,463) und steilgipflig (Kurtosis 1,796).

Die deskriptive Statistik erfolgte auch für die Krankheitsstadien im Einzelnen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Stadien 0-4 der TKC-Klassifikation zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den TKC-Stadien

		Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung [mmHg]
IOPGoldmann	0	13,26	2,15
	1	12,73	2,08
	2	12,30	2,45
	3	12,24	2,44
	4	12,23	2,06
IOPg	0	12,76	3,07
	1	11,40	2,89
	2	10,12	3,02
	3	9,13	3,30
	4	7,81	2,17
IOPcc	0	14,66	2,87
	1	13,99	2,77
	2	13,79	2,76
	3	13,15	3,02
	4	12,37	2,53
IOPnct	0	14,66	1,89
	1	14,28	2,39
	2	13,51	1,91
	3	12,69	2,56
	4	11,63	2,61
bIOP	0	14,80	1,62
	1	14,44	2,17
	2	14,23	1,81
	3	13,96	2,19
	4	13,28	2,55

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Deutlich war hier zu sehen, dass auch nach der Sortierung in die TKC-Stadien meistens bIOP die kleinsten Standardabweichungen mit Werten zwischen 1,62 mmHg und 2,55 mmHg hatte. Lediglich in Stadium 4 zeigte bIOP mit einer Standardabweichung von 2,55 mmHg einen höheren Wert als IOPGoldmann (2,06 mmHg), IOPg (2,17 mmHg) und IOPcc (2,53 mmHg). Auch bei IOPGoldmann veränderten sich die Werte für Mittelwert und Standardabweichung nur unwesentlich mit steigendem Krankheitsstadium. Diese beiden Variablen waren somit innerhalb der einzelnen TKC-Stadien wenig gestreut. Im Vergleich zeigten die verbleibenden Variablen deutliche Abweichungen der Mittelwerte und der Standardabweichungen zwischen den einzelnen Stadien der Erkrankung. Besonders auffällig war bei der Variable IOPg die extreme Abnahme des Mittelwerts mit fortschreitendem Keratokonusstadium. In TKC0 hatte IOPg einen Mittelwert von 12,76 mmHg, in TKC4 hingegen nur noch von 7,81 mmHg.

Für die Stadien A0-4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien A0-4 der ABCD-Klassifikation

		Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung [mmHg]
IOPGoldmann	0	12,84	2,25
	1	12,66	1,77
	2	12,38	2,55
	3	11,97	2,75
	4	12,27	2,18
IOPg	0	12,04	3,19
	1	10,77	3,53
	2	9,76	2,90
	3	8,41	2,84
	4	7,80	2,38
IOPcc	0	14,37	2,71
	1	13,76	3,30
	2	13,69	2,87
	3	12,76	2,42
	4	12,33	2,56

IOPnct	0	14,25	2,14
	1	14,12	2,25
	2	13,26	2,13
	3	12,58	2,56
	4	11,59	2,55
bIOP	0	14,47	1,92
	1	14,52	1,96
	2	14,16	1,90
	3	13,78	2,17
	4	13,55	2,50

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Man konnte erkennen, dass auch im Hinblick auf den vorderen Krümmungsradius bIOP geringe Streubreiten aufwies bei einem Mittelwert zwischen 13,55 mmHg und 14,52 mmHg und einer Standardabweichung von 1,90-2,50 mmHg. Die niedrigsten Mittelwerte sowie die höchste Standardabweichung befanden sich in A4, der höchste Druckwert und eine niedrige Standardabweichung in A0. Auffallend war außerdem, dass im Vergleich zu den anderen Variablen die Mittelwerte bei bIOP deutlich höher ausfielen. Auch bei IOPnct zeigten sich geringe Standardabweichungen von 2,13 mmHg bis 2,55 mmHg. Bei IOPg fanden sich erneut die größten Standardabweichungen (2,38-3,53 mmHg) als auch die größte Variabilität der Mittelwerte (7,80-12,04 mmHg). Die Mittelwerte sanken kontinuierlich mit steigendem Krankheitsstadium.

In Tabelle 9 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für das Kriterium B der ABCD-Klassifikation aufgelistet.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien B0-4 der ABCD-Klassifikation

		Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung [mmHg]
IOPGoldmann	0	12,90	2,20
	1	12,54	2,16
	2	12,52	2,33
	3	12,60	2,67
	4	12,21	2,35
IOPg	0	12,29	3,08
	1	12,08	4,39
	2	10,37	2,77
	3	9,39	2,85
	4	8,56	2,84
IOPcc	0	14,33	2,78
	1	14,74	4,10
	2	14,00	2,60
	3	13,19	2,74
	4	12,84	2,75
IOPnct	0	14,48	2,13
	1	14,14	2,89
	2	13,55	1,86
	3	13,56	2,09
	4	12,41	2,55
bIOP	0	14,62	1,88
	1	14,39	2,50
	2	14,17	1,80
	3	14,10	1,86
	4	13,87	2,25

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Äquivalent zu den beiden vorangegangenen Tabellen war auch beim hinteren Krümmungsradius zu sehen, dass die höchsten Standardabweichungen bei IOPg zu finden waren. Sie bewegten sich im Wertebereich zwischen 2,77 mmHg und 4,39 mmHg und waren so deutlich höher als bei den anderen Variablen. Des Weiteren waren die Mittelwerte bei IOPg inkonstant, die Werte sanken mit fortschreitendem Krankheitsstadium von 12,29 mmHg auf 8,56 mmHg. Am konstantesten waren bIOP und IOPGoldmann, wobei bIOP den intraokularen Druck stets etwas höher angab als IOPGoldmann. Außerdem wies bIOP die geringste Streubreite auf bei Standardabweichungen von 1,80-2,50 mmHg.

Die Werte für Mittelwert und Standardabweichung bei C0-4 sind in Tabelle 10 zu sehen.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckwerte in den Stadien C0-4 der ABCD-Klassifikation

		Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung [mmHg]
IOPGoldmann	0	12,90	2,89
	1	12,27	2,30
	2	12,14	2,24
	3	12,11	2,44
	4	11,00	5,66
IOPg	0	11,96	3,37
	1	9,49	2,58
	2	8,29	2,39
	3	7,80	2,71
	4	6,55	1,91
IOPcc	0	14,22	3,00
	1	13,68	2,67
	2	12,70	2,67
	3	12,56	2,83
	4	11,85	0,50

IOPnct	0	14,40	2,24
	1	13,11	1,99
	2	12,35	1,94
	3	10,93	2,53
	4	12,75	7,43
bIOP	0	14,35	2,00
	1	14,19	1,90
	2	14,10	2,00
	3	13,54	2,48
	4	15,20	7,21

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Bei den Stadien 0-4 nach Kriterium C der ABCD-Klassifikation wiesen alle Variablen eine deutliche Abweichung der Mittelwerte in den einzelnen Stadien auf. Am deutlichsten war dieser Effekt bei IOPg zu sehen, aber auch IOPnct zeigte einen Abfall des Mittelwertes mit zunehmendem Stadium der Erkrankung um 2-5 mmHg. Auffällig war, dass der Mittelwert bei IOPnct in Stadium 4 wieder anstieg. Die geringste Standardabweichung und damit Streubreite war bei bIOP erkennbar, die Standardabweichung war jedoch bei allen Variablen und Krankheitsstadien hoch. Vor allem die hohe Streuung der Werte bei C4 fiel auf, hier stiegen die Werte der Standardabweichung bei bIOP auf 7,21 mmHg und bei IOPnct auf 7,43 mmHg.

4.3. Cronbachs Alpha

Zur Überprüfung der internen Konsistenz der verschiedenen Messmethoden wurden die multiple quadrierte Korrelation sowie Cronbachs Alpha bestimmt. Zunächst erfolgte dies mit der Gesamtheit der Daten, ohne das Krankheitsstadium zu berücksichtigen. Die relevanten Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse von Cronbachs Alpha ohne Berücksichtigung der Krankheitsstadien

	Multiple quadrierte Korrelation	Cronbachs Alpha
IOPGoldmann entfernt	0,092	0,875
IOPg entfernt	0,802	0,749
IOPcc entfernt	0,680	0,784
IOPnct entfernt	0,878	0,758
bIOP entfernt	0,824	0,788

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Es ergab sich eine sehr niedrige multiple quadrierte Korrelation von 0,092 bei IOPGoldmann. Die Werte für die multiple quadrierte Korrelation der anderen Variablen IOPg, IOPcc, IOPnct und bIOP bewegten sich im Bereich zwischen 0,680 und 0,878. Dies bedeutet, dass sich die Variable IOPGoldmann nicht gut durch die anderen Variablen vorhersagen ließ. Außerdem zeigte sich eine Verbesserung von Cronbachs Alpha auf 0,875, nachdem die Variable IOPGoldmann entfernt wurde.

Der gleiche Test wurde innerhalb der TKC und ABCD-Stadien durchgeführt. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse von Cronbachs Alpha im Überblick.

Tabelle 12: Ergebnisse von Cronbachs Alpha in TKC und ABCD-Stadien

		TKC		A		B		C	
		Multiple quadrierte Korrelation	Cronbachs Alpha	Multiple quadrierte Korrelation	Cronbachs Alpha	Multiple quadrierte Korrelation	Cronbachs Alpha	Multiple quadrierte Korrelation	Cronbachs Alpha
0	IOPGoldmann entfernt	0,076	0,869	0,107	0,873	0,088	0,866	0,082	0,883
	IOPg entfernt	0,829	0,707	0,811	0,740	0,807	0,727	0,823	0,739
	IOPcc entfernt	0,748	0,751	0,702	0,774	0,714	0,770	0,737	0,783
	IOPnct entfernt	0,840	0,759	0,876	0,766	0,864	0,760	0,899	0,770
	blOP entfernt	0,781	0,769	0,822	0,791	0,812	0,773	0,874	0,783
1	IOPGoldmann entfernt	0,200	0,836	0,100	0,903	0,273	0,933	0,123	0,908
	IOPg entfernt	0,804	0,692	0,893	0,771	0,949	0,822	0,788	0,776
	IOPcc entfernt	0,692	0,770	0,840	0,802	0,887	0,842	0,726	0,798
	IOPnct entfernt	0,900	0,706	0,875	0,813	0,948	0,841	0,935	0,799
	blOP entfernt	0,849	0,760	0,846	0,815	0,893	0,869	0,938	0,795

2	IOPGoldmann entfernt	0,075	0,888	0,074	0,848	0,091	0,862	0,090	0,766
	IOPg entfernt	0,839	0,738	0,762	0,701	0,793	0,705	0,521	0,651
	IOPcc entfernt	0,750	0,749	0,665	0,739	0,689	0,764	0,518	0,678
	IOPnct entfernt	0,885	0,756	0,891	0,706	0,864	0,739	0,951	0,601
	blOP entfernt	0,825	0,784	0,864	0,736	0,817	0,761	0,952	0,589
3	IOPGoldmann entfernt	0,078	0,836	0,282	0,818	0,239	0,806	0,029	0,868
	IOPg entfernt	0,737	0,698	0,824	0,706	0,793	0,712	0,765	0,645
	IOPcc entfernt	0,638	0,748	0,769	0,750	0,747	0,684	0,596	0,754
	IOPnct entfernt	0,911	0,702	0,926	0,674	0,919	0,702	0,994	0,687
	blOP entfernt	0,891	0,730	0,899	0,708	0,915	0,722	0,994	0,690

4	IOPGoldmann	0,174	0,870	0,132	0,831	0,110	0,858	0,778
	entfernt							
	IOPg entfernt	0,703	0,769	0,637	0,713	0,728	0,726	0,846
	IOPcc	0,514	0,843	0,458	0,811	0,582	0,796	0,929
	entfernt							
	IOPnct	0,934	0,738	0,946	0,691	0,918	0,717	0,755
	entfernt							
	bIOP entfernt	0,922	0,754	0,941	0,690	0,900	0,736	0,750

TKC = Topographische Keratokonus-Klassifikation, A = anterior radius of curvature, B = back surface, C = corneal pachymetry, IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Auch hier betrug die Werte der multiplen quadrierten Korrelation bei der applanatorischen Messung zwischen 0,068 und 0,280. Dieser Wert war für die verbleibenden Variablen deutlich höher. Cronbachs Alpha verbesserte sich innerhalb der TKC-Stadien auf $> 0,834$, nachdem IOPGoldmann entfernt wurde. Nun wurden zusätzlich die ABCD-Stadien nach Belin und Duncan beachtet. Da der Visus (D) für das Ziel dieser Arbeit nicht von Bedeutung war, wurde er nicht berücksichtigt. In der Gruppe A0-4 ergab sich eine Verbesserung von Cronbachs Alpha nach dem Entfernen der Variable IOPGoldmann auf Werte zwischen 0,817 und 0,899. In den Stadien B0-4 und C0-4 stiegen die Werte von Cronbachs ebenfalls an, bei B auf $> 0,849$ und bei C auf $> 0,817$. Diese Beobachtung war unabhängig vom Krankheitsstadium. Die Werte der multiplen quadrierten Korrelation für IOPGoldmann waren in jedem Stadium in A-C sehr niedrig und bewegten sich im Wertebereich 0,078-0,280. Aufgrund der kleinen Datenmenge in Stadium C4 konnte keine multiple quadrierte Korrelation für dieses Stadium berechnet werden.

4.4. Varianzanalyse

Die ANOVA wurde für jedes Stadium der TKC durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: p-Werte der ANOVA in den Stadien TKC0 bis TKC4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.

	IOPGoldmann	IOPg	IOPcc	IOPnct	blOP
0	IOPGoldmann	1,000	<i>0,002</i>	<i>0,002</i>	<i>0,0004</i>
	IOPg	1,000	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>0,002</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
	IOPnct	<i>0,002</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
	blOP	<i>0,0003</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
1	IOPGoldmann	0,072	0,109	<i>0,017</i>	<i>0,006</i>
	IOPg	0,072	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	0,109	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
	IOPnct	<i>0,017</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
	blOP	<i>0,006</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
2	IOPGoldmann	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>0,009</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000
	IOPnct	<i>0,009</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	0,270
	blOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	0,270
3	IOPGoldmann	<i>< 0,0001</i>	0,176	1,000	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	0,176	<i>< 0,0001</i>	1,000	0,374
	IOPnct	1,000	<i>< 0,0001</i>	1,000	<i>0,011</i>
	blOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	0,374	<i>0,011</i>

4	IOPGoldmann		< 0,0001	1,000	1,000	0,494
	IOPg	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	1,000	< 0,0001		1,000	0,905
	IOPnct	1,000	< 0,0001	1,000		0,223
	blOP	0,494	< 0,0001	0,905	0,223	

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, blOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Bei TKC0 gab es signifikante Unterschiede zwischen IOPGoldmann < IOPcc ($p = 0,002$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = 0,002$) und IOPGoldmann < blOP ($p = 0,0004$). Zwischen IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede.

Im Stadium TKC1 wurden signifikante Unterschiede zwischen IOPGoldmann < IOPnct ($p = 0,017$) und IOPGoldmann < blOP ($p = 0,006$) festgestellt. IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) zeigten signifikante Unterschiede.

Signifikante Unterschiede gab es für TKC2 zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = 0,009$) und IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$). Weitere signifikante Unterschiede wurden für IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) festgestellt.

Bei TKC3 lagen die signifikanten Unterschiede zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$) und IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$). IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) waren signifikant unterschiedlich. Ebenso zeigte sich zwischen IOPnct < blOP ($p = 0,011$) ein signifikanter Unterschied.

IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) unterschieden sich im Stadium TKC4 signifikant.

Auch für die Krankheitsstadien nach Belin und Duncan wurde die ANOVA in gleicher Weise durchgeführt. Die Ergebnisse für das Kriterium A sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: p-Werte der ANOVA in den Stadien A0 bis A4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.

		IOPGoldmann	IOPg	IOPcc	IOPnct	blOP
0	IOPGoldmann		0,069	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPg	0,069		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	< 0,0001	< 0,0001		1,000	1,000
	IOPnct	< 0,0001	< 0,0001	1,000		1,000
	blOP	< 0,0001	< 0,0001	1,000	1,000	
1	IOPGoldmann		0,005	0,403	0,065	0,005
	IOPg	0,005		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	0,403	< 0,0001		1,000	1,000
	IOPnct	0,065	< 0,0001	1,000		1,000
	blOP	0,005	< 0,0001	1,000	1,000	
2	IOPGoldmann		< 0,0001	0,001	0,091	< 0,0001
	IOPg	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	0,001	< 0,0001		1,000	1,000
	IOPnct	0,091	< 0,0001	1,000		0,071
	blOP	< 0,0001	< 0,0001	1,000	0,071	
3	IOPGoldmann		< 0,0001	1,000	1,000	0,052
	IOPg	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	1,000	< 0,0001		1,000	1,000
	IOPnct	1,000	< 0,0001	1,000		0,614
	blOP	0,052	< 0,0001	1,000	0,614	
4	IOPGoldmann		< 0,0001	1,000	1,000	0,077
	IOPg	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	IOPcc	1,000	< 0,0001		1,000	0,107
	IOPnct	1,000	< 0,0001	1,000		0,0005
	blOP	0,077	< 0,0001	0,107	0,0005	

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, blOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Bei A0 wurden signifikante Unterschiede zwischen IOPGoldmann < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPGoldmann < bIOP ($p = < 0,0001$) festgestellt. Außerdem gab es signifikante Unterschiede bei IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$).

Signifikante Unterschiede fanden sich in A1 bei IOPGoldmann > IOPg ($p = 0,005$), IOPGoldmann < bIOP ($p = 0,005$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) sowie IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$).

Im Stadium A2 fanden sich die signifikanten Unterschiede bei IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPcc ($p = 0,001$), IOPGoldmann < bIOP ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$).

IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$) unterschieden sich im Stadium A3 statistisch signifikant.

Signifikante Unterschiede bestanden im Stadium A4 zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$), IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$) und IOPnct < bIOP ($p = 0,0005$).

Für das Kriterium B der ABCD-Klassifikation wurde die ANOVA in gleicher Weise durchgeführt. Die Ergebnisse für die Stadien B0 bis B4 sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: p-Werte der ANOVA in den Stadien B0 bis B4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.

		IOPGoldmann	IOPg	IOPcc	IOPnct	bIOP
0	IOPGoldmann		0,612	<i>0,0002</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	0,612		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>0,0002</i>	<i>< 0,0001</i>		1,000	1,000
	IOPnct	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000		1,000
	bIOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000	
1	IOPGoldmann		1,000	0,184	0,860	0,470
	IOPg	1,000		<i>0,046</i>	0,278	0,136
	IOPcc	0,184	<i>0,046</i>		1,000	1,000
	IOPnct	0,860	0,278	1,000		1,000
	bIOP	0,470	0,136	1,000	1,000	

2	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	<i>0,0003</i>	<i>0,034</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>0,0003</i>	<i>< 0,0001</i>		<i>1,000</i>	<i>1,000</i>
	IOPnct	<i>0,034</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>		<i>0,718</i>
	blOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>	<i>0,718</i>	
3	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>0,123</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>1,000</i>	<i>< 0,0001</i>		<i>1,000</i>	<i>1,000</i>
	IOPnct	<i>1,000</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>		<i>1,000</i>
	blOP	<i>0,123</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	
4	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	<i>0,486</i>	<i>1,000</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>0,486</i>	<i>< 0,0001</i>		<i>1,000</i>	<i>0,014</i>
	IOPnct	<i>1,000</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>1,000</i>		<i>< 0,0001</i>
	blOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>0,014</i>	<i>< 0,0001</i>	

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, blOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Signifikante Unterschiede bestanden im Stadium B0 zwischen IOPGoldmann < IOPcc ($p = 0,0002$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$) sowie zwischen IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$).

Im Stadium B1 bestand ein signifikanter Unterschied nur bei IOPg < IOPcc ($p = 0,046$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Stadium B2 zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPcc ($p = 0,0003$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = 0,034$) und IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$). Außerdem gab es signifikante Unterschiede zwischen IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$).

In B3 zeigte die ANOVA signifikante Unterschiede zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$).

Im Stadium B4 bestanden die signifikanten Unterschiede zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < bIOP ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) sowie IOPg < bIOP ($p = < 0,0001$). Auch zwischen IOPcc < bIOP ($p = 0,014$) und IOPnct < bIOP ($p = < 0,0001$) zeigten sich signifikante Unterschiede.

Für das Kriterium C nach Belin und Duncan wurden die gleichen Berechnungen durchgeführt. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse für die Stadien C0 bis C4.

Tabelle 16: p-Werte der ANOVA in den Stadien C0 bis C4. Signifikante p-Werte < 0,05 sind kursiv dargestellt.

		IOPGoldmann	IOPg	IOPcc	IOPnct	bIOP
0	IOPGoldmann		<i>0,005</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>0,005</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>		1,000	1,000
	IOPnct	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000		1,000
	bIOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000	
1	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	<i>0,0001</i>	0,088	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	<i>0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>		0,733	1,000
	IOPnct	0,088	<i>< 0,0001</i>	0,733		<i>0,007</i>
	bIOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	1,000	<i>0,007</i>	
2	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	1,000	1,000	<i>< 0,0001</i>
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	1,000	<i>< 0,0001</i>		1,000	<i>0,005</i>
	IOPnct	1,000	<i>< 0,0001</i>	1,000		<i>0,0002</i>
	bIOP	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>0,005</i>	<i>0,0002</i>	
3	IOPGoldmann		<i>< 0,0001</i>	1,000	0,968	0,457
	IOPg	<i>< 0,0001</i>		<i>< 0,0001</i>	<i>0,0002</i>	<i>< 0,0001</i>
	IOPcc	1,000	<i>< 0,0001</i>		0,225	1,000
	IOPnct	0,968	<i>0,0002</i>	0,225		<i>0,003</i>
	bIOP	0,457	<i>< 0,0001</i>	1,000	<i>0,003</i>	

4	IOPGoldmann		1,000	1,000	1,000	1,000
	IOPg	1,000		1,000	1,000	1,000
	IOPcc	1,000	1,000		1,000	1,000
	IOPnct	1,000	1,000	1,000		1,000
	blOP	1,000	1,000	1,000	1,000	

IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, blOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Stadium C0 zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = 0,005$), IOPGoldmann < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPnct ($p = < 0,0001$) als auch IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich waren IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$).

Im Stadium C1 bestanden die signifikanten Unterschiede zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < IOPcc ($p = 0,0001$), IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$) und zwischen IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$). Auch signifikant unterschiedlich waren IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$), IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) und IOPnct < blOP ($p = 0,007$).

Die ANOVA zeigte im Stadium C2 statistisch relevante Unterschiede zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPGoldmann < blOP ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = < 0,0001$) und IOPg < blOP ($p = < 0,0001$). Zwischen IOPcc < blOP ($p = 0,005$) und IOPnct < blOP ($p = 0,0002$) bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede.

Signifikante Unterschiede bestanden im Stadium C3 zwischen IOPGoldmann > IOPg ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPcc ($p = < 0,0001$), IOPg < IOPnct ($p = 0,0002$), IOPg < blOP ($p = < 0,0001$) und bei IOPnct < blOP ($p = 0,003$).

Im Stadium C4 waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

4.5. Korrelationsanalyse

Der Zusammenhang zwischen TCT und dem gemessenen Augeninnendruck wurde mittels einer Korrelationsanalyse untersucht. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Signifikante p-Werte sind kursiv dargestellt.

		TCT
IOPGoldmann	Pearson-Koeffizient	0,150
	Signifikanz	<i>0,003</i>
IOPg	Pearson-Koeffizient	0,460
	Signifikanz	<i>< 0,0001</i>
IOPcc	Pearson-Koeffizient	0,134
	Signifikanz	<i>0,008</i>
IOPnct	Pearson-Koeffizient	0,385
	Signifikanz	<i>< 0,0001</i>
bIOP	Pearson-Koeffizient	0,017
	Signifikanz	0,739

TCT = thinnest corneal thickness, IOPGoldmann = IOD, gemessen mit GAT, IOPg = Goldmann-korrelierter IOD, gemessen mit ORA, IOPcc = korneal-kompensierter IOD, gemessen mit ORA, IOPnct = nicht korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®, bIOP = biomechanisch korrigierter IOD, gemessen mit CorvisST®

Es ergab sich eine schwach signifikante Korrelation zwischen IOPGoldmann und der dünnsten Stelle der Hornhaut, bezeichnet durch die Variable TCT. Grafisch dargestellt ist dies in Abbildung 5.

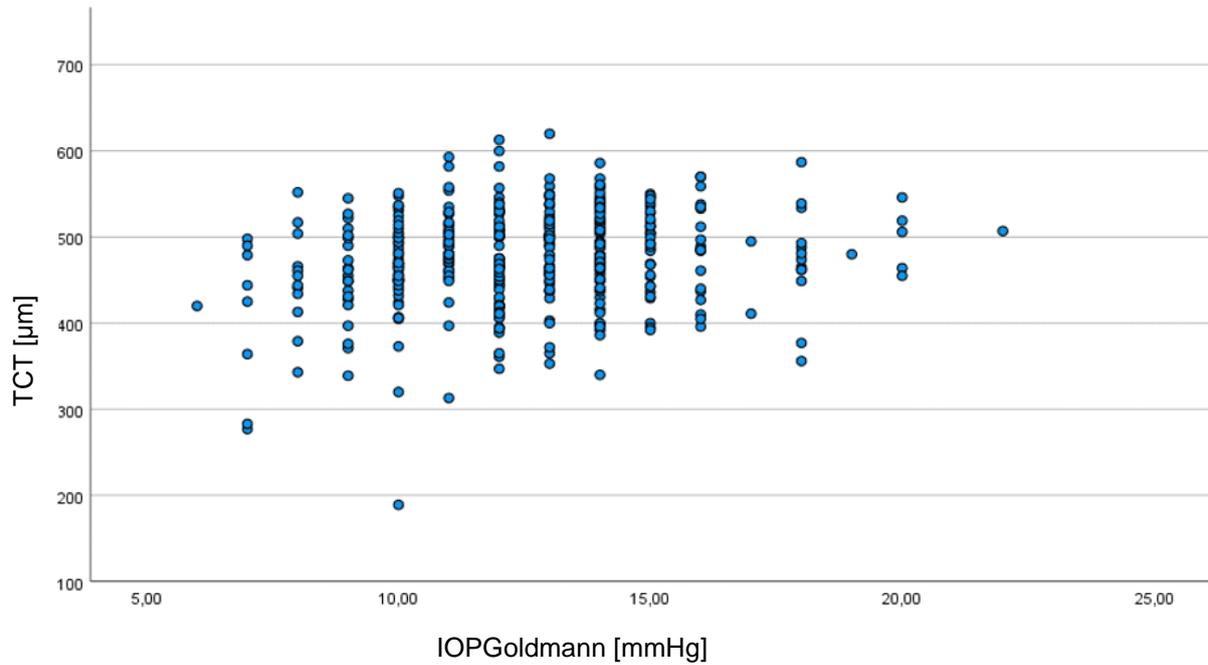


Abbildung 5: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPGoldmann

Die Variable IOPg korrelierte positiv mit der pachymetrisch gemessenen Dicke der Hornhaut (Pearson-Koeffizient 0,460). Dies wird in Abbildung 6 deutlich.

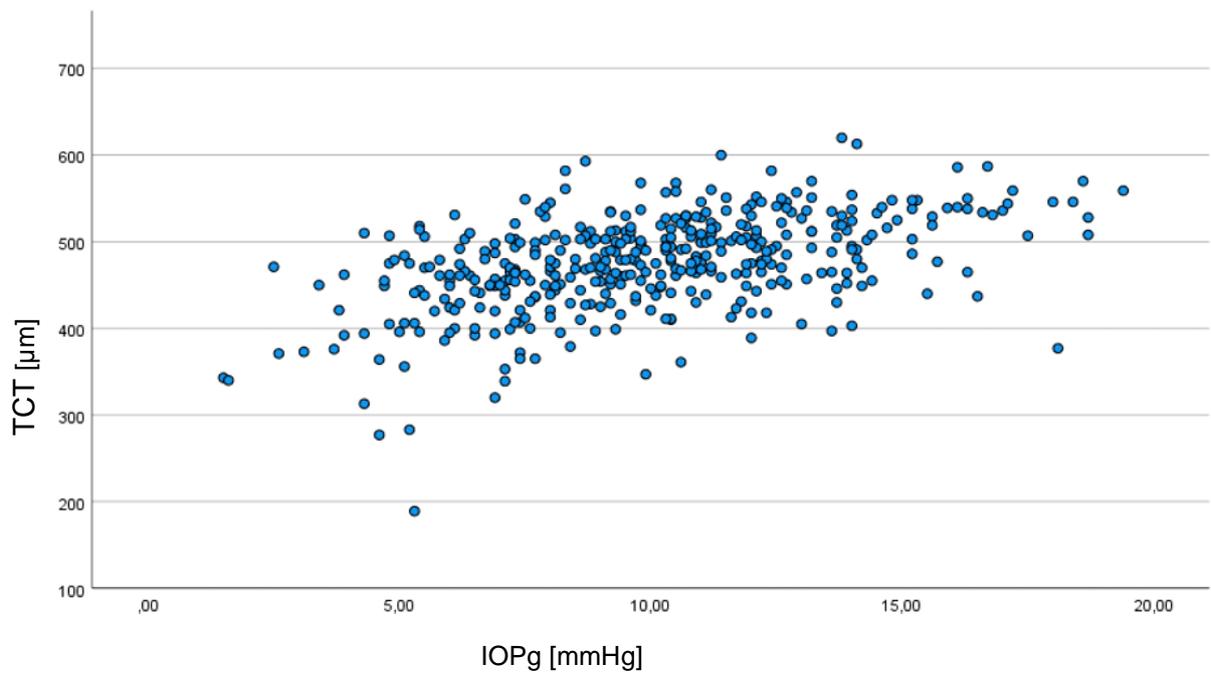


Abbildung 6: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPg

Bei der Analyse der Korrelation zwischen IOPcc und TCT zeigte sich eine statistisch gering signifikante Korrelation. In Abbildung 7 wird dies dargestellt.

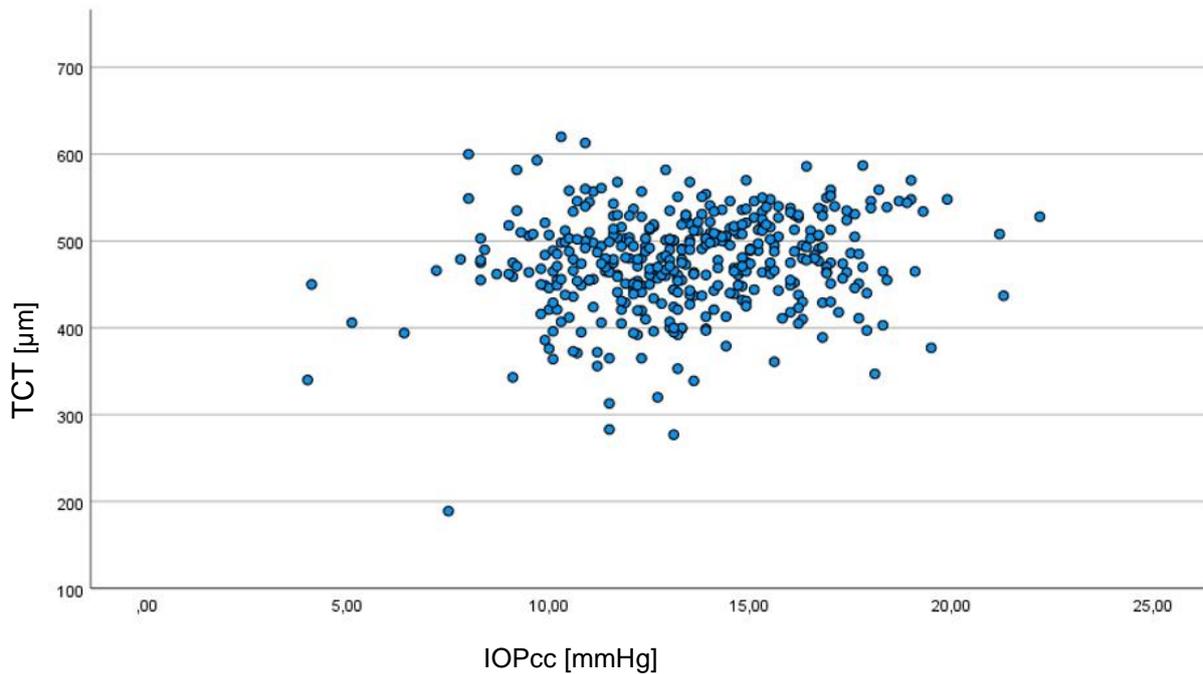


Abbildung 7: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPcc

Eine moderat signifikante Korrelation mit einem Pearson-Koeffizient von 0,385 zeigte sich zwischen IOPnct und TCT, dargestellt in Abbildung 8.

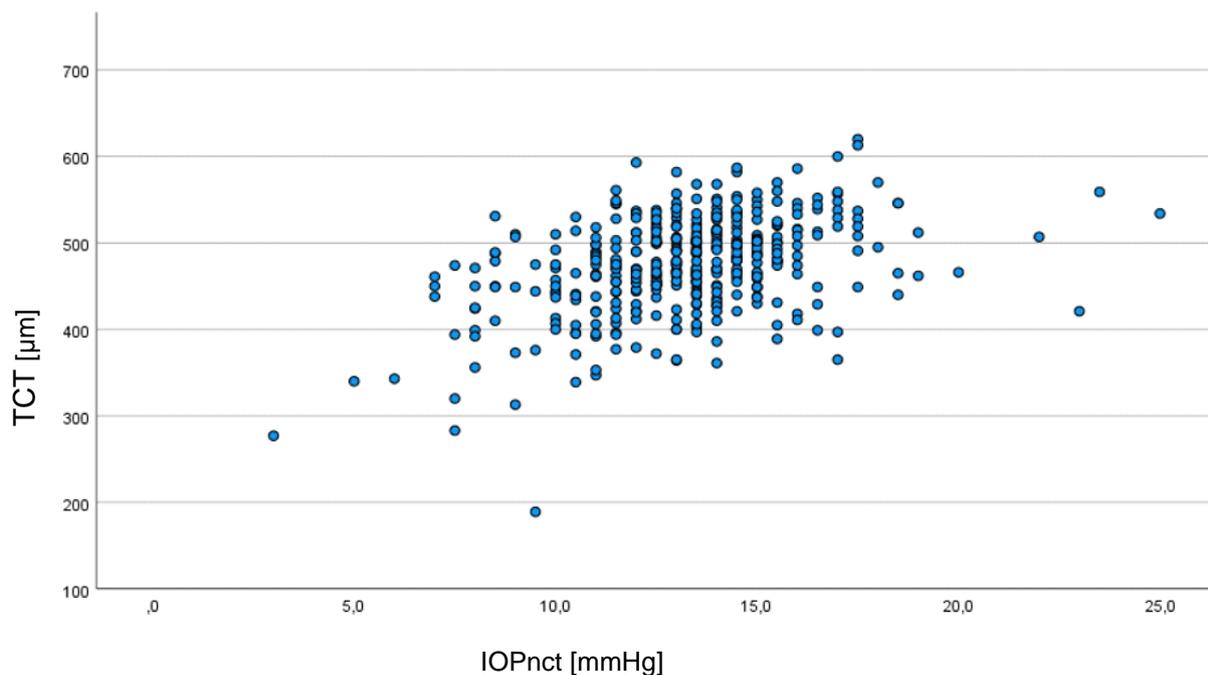


Abbildung 8: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von IOPnct

Lediglich die Variable bIOP wie keine signifikante Korrelation mit TCT auf. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 9 grafisch dargestellt.

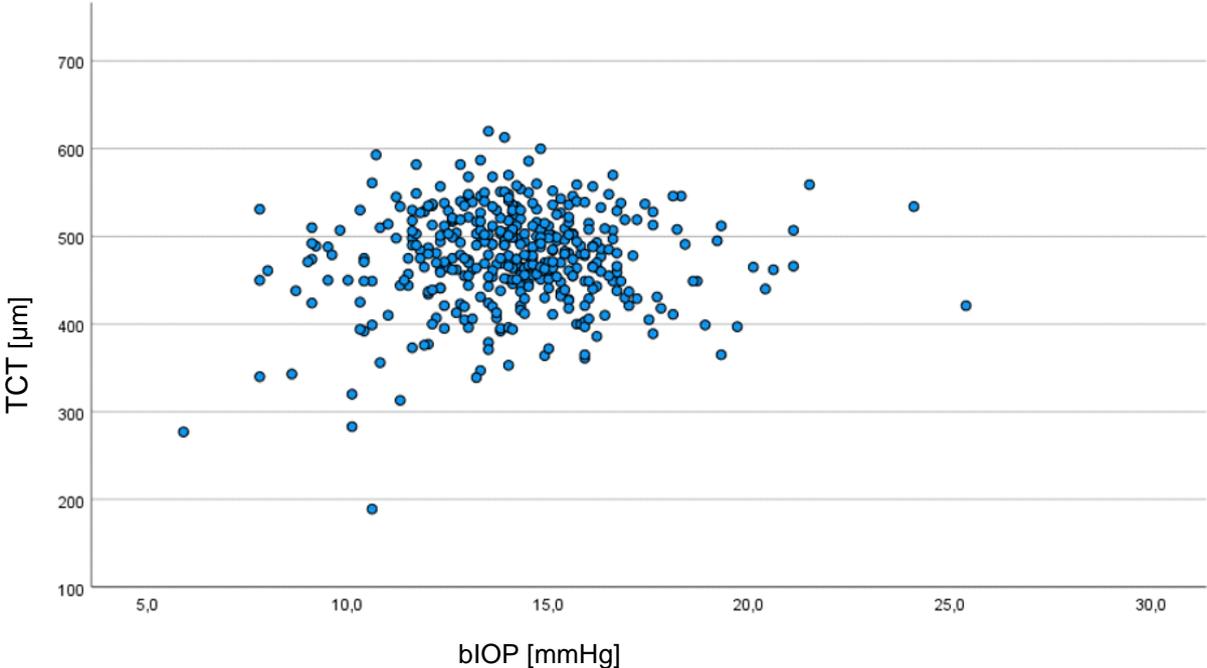


Abbildung 9: Streudiagramm für TCT in Abhängigkeit von bIOP

5. Diskussion

5.1. Deskriptive Statistik

In dieser Studie wurden verschiedene Methoden zur Messung des Augeninnendrucks bei Hornhäuten mit KK verschiedener Schweregrade untersucht: IOPGoldmann, wie er in der täglichen Praxis von Augenärzten mit einer Spaltlampe gemessen wird, der ORA abgeleitete IOPg/IOPcc und der CST abgeleitete bIOP/IOPnct.

Bei genauerer Betrachtung der deskriptiven Statistik fiel auf, dass sich die Variablen IOPcc (13,69 mmHg \pm 2,90 mmHg), IOPnct (13,45 mmHg \pm 2,41 mmHg), und bIOP (14,21 mmHg \pm 2,05 mmHg) in ähnlichen Wertebereichen befanden. IOPGoldmann ergab etwas niedrigere Werte (12,54 mmHg \pm 2,33 mmHg), bei IOPg lagen die Druckwerte sogar deutlich niedriger (10,63 mmHg \pm 3,39 mmHg). Bereits Matsuura et al. konnten nachweisen, dass GAT und IOPg den Augeninnendruck unterschätzen, besonders bei Augen mit dünner Kornea. Der Effekt wurde bei IOPcc und bIOP nicht nachgewiesen, IOPnct wurde in der Studie nicht berücksichtigt [48]. Das Phänomen könnte durch die unterschiedlichen Messprinzipien und Berechnungen erklärt werden. Die Messung mittels der Goldmann-Appplanationstonometrie basiert auf dem Imbert-Fick-Gesetz, welches bei einer Hornhautdicke von 520 μ m die besten Ergebnisse liefert [14]. Weicht die Dicke der untersuchten Hornhaut davon ab, im Falle dieser Studie meist nach unten, wird der intraokulare Druck unterschätzt. Im Hinblick darauf entwickelten Kohlhaas und Böhm die "Dresdner Korrekturtabelle", die zeigt, wie der gemessene IOD in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke (CCT) korrigiert werden sollte [40]. Es kann trotz der Korrekturtabelle davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit Keratokonus das Imbert-Fick-Gesetz nicht uneingeschränkt zur Bestimmung des realen intraokularen Drucks angewandt werden kann. Auch bei dem Goldmann-korrelierten intraokularen Druck (IOPg) des ORA werden sowohl Hornhautdicke als auch die biomechanischen Eigenschaften nicht berücksichtigt. Damit lässt sich erklären, dass die in dieser Arbeit vorrangig eher dünneren Hornhäute auch bei der Variablen IOPg zu einer Unterschätzung des Augeninnendrucks führen. Die niedrigste Standardabweichung von 2,05 mmHg wies bIOP auf. Das zeugte von einer geringen Streuung der Werte, also einer Resistenz gegen Einflussfaktoren. Des Weiteren zeigte auch IOPGoldmann eine geringe Standardabweichung mit 2,33 mmHg. Das deutet darauf hin, dass auch IOPGoldmann keine große Beeinflussbarkeit durch externe Faktoren aufweist. Im Gegensatz dazu wiesen die beiden Ausgabeparameter des ORA, IOPg und IOPcc höhere Standardabweichungen und damit eine stärkere Streuung der Werte auf. Die Messung des Augeninnendrucks mittels des ORA schien somit von Einflussfaktoren stärker gestört zu werden.

Nicht abschließend klar wurde jedoch, in welcher Höhe die Krankheitsstadien einen Einfluss auf die jeweilige Messmethode hatten. Deshalb wurde die deskriptive Statistik erneut in den einzelnen Krankheitsstadien der TKC- und der ABCD-Klassifikation durchgeführt. Es wurde deutlich, dass auch bei dieser Betrachtung bIOP die geringste Streubreite und den stabilsten Mittelwert besaß, mit Ausnahme der Stadien C0-4. Auch die oben erwähnte Einschätzung von IOPGoldmann bestätigte sich. Bei den Stadien C0-4 der ABCD-Klassifikation schienen alle Variablen anfälliger für Störfaktoren zu sein, besonders in Stadium C4 fanden sich hohe Werte der Standardabweichung und eine deutliche Abnahme des Mittelwertes im Vergleich zu den frühen Stadien der Erkrankung. Dies zeugt davon, dass bei den fortgeschrittenen Stadien des Kriteriums C die Hornhaut bereits derart ausgedünnt ist, dass besonders niedrige Werte gemessen wurden. Der Zusammenhang wird bei Kriterium C besonders deutlich, da hier die Sortierung in die Krankheitsstadien ausschließlich von der dünnsten Stelle der Hornhaut abhängt. Bei Kriterium A und B wird die Dicke der Kornea nicht berücksichtigt. Es ist zu vermuten, dass die Dicke der Hornhaut in den Stadien A0-4 und B0-4 über alle Stadien verteilt stark variiert. Ein Keratokonus kann in Bezug auf Kriterium A und B bereits stark fortgeschritten im Stadium 4 sein, im Hinblick auf Kriterium C jedoch noch in Stadium 2 und umgekehrt. Deshalb wurde der Effekt, den die Hornhautdicke auf die Messung des Augeninnendrucks hat, bei Kriterium C besonders deutlich. In Stadium C4 befanden sich jedoch nur 2 Augen, somit war eine belastbare statistische Auswertung hier nicht möglich.

5.2. Interne Konsistenz der Messmethoden

Mit Ausnahme von IOPGoldmann zeigten die erhaltenen Druckwerte der verschiedenen Messmethoden eine sehr starke Konsistenz. Das konnte durch die Entfernung der Variable IOPGoldmann aus der Berechnung und die dadurch resultierende Erhöhung des Wertes für Cronbachs Alpha nachgewiesen werden. Dies zeigte sich sowohl bei Berücksichtigung der Krankheitsstadien nach TKC und Belin und Duncan als auch im gesamten Datenkollektiv. Äquivalent zu der Studie von Martinez-de-la-casa et al. bestand eine signifikante Korrelation zwischen IOPg und IOPcc, nicht aber zwischen IOPg und GAT sowie zwischen IOPcc und GAT [46]. Auch Bayoumi et al. kamen zu dem Schluss, dass GAT und IOPcc/IOPg nicht gegeneinander austauschbar sind [4]. Nishida et al. sowie Johnson et al. beschrieben bereits, dass bIOP bei Patienten mit KK eine höhere Wiederholbarkeit aufweist als GAT [35,54], was in unserer Untersuchung ebenfalls gezeigt werden konnte. Der Zusammenhang zwischen GAT und IOPnct wurde bisher noch nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass auch zwischen diesen beiden Variablen keine hohe interne Konsistenz vorhanden ist.

Mögliche Erklärungen für diese Ergebnisse sind, dass die Goldmann-Appplanationstonometrie nicht automatisch abläuft, sondern von einem Untersucher sowie den anatomischen Gegebenheiten abhängt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass unerfahrene Assistenzärzte häufig der eigenen Messung nicht trauen, die besonders bei Keratokonus-Hornhäuten von der Norm abweichende Werte liefert. Mitunter wird möglicherweise ein Wert in die Akte des Patienten eingetragen, der dem Normwert angepasst wurde, statt den gemessenen, meist niedrigeren Druckwert zu verwenden.

Des Weiteren wird bei der Bestimmung der multiplen quadrierten Korrelation deutlich, dass die Variable IOPGoldmann nur schlecht mithilfe der anderen Druckvariablen vorhergesagt werden konnte. Bei der applanatorischen Messung von IOPGoldmann wurde eine sehr niedrige quadrierte multiple Korrelation berechnet. Die multiple quadrierte Korrelation wurde für alle Druckvariablen etwa gleich hoch erwartet, da die fünf Variablen das Gleiche messen: den Augeninnendruck. Betrachtete man die Ergebnisse des Cronbachs Alpha, fand sich bei IOPGoldmann eine quadrierte multiple Korrelation von 0,096, im Vergleich zu Werten zwischen 0,681-0,900 bei IOPg, IOPcc, IOPnct und bIOP. Die Ergebnisse wurden bei der Durchführung des Cronbachs Alpha in den einzelnen Krankheitsstadien bestätigt, unabhängig von der verwendeten Klassifikation. Dies deckte sich mit den oben beschriebenen Ergebnissen der bereits durchgeführten Studien von Bayoumi et al., Nishida et al. und Johnson et al. [4,35,54] als auch der vorliegenden.

5.3. Einfluss der Krankheitsstadien auf die Druckmessung

Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich sowohl in den TKC-Stadien als auch in allen Stadien der ABCD-Klassifikation signifikante Unterschiede zwischen den Messmodalitäten. Erklären lassen sich diese Unterschiede durch die verschiedenen Messmethoden und Formeln zur Berechnung der korrigierten Variablen. Besonders zu erwähnen ist hierbei der Unterschied zwischen dem Anwender-abhängigen IOPGoldmann zu den übrigen gerätegestützten Ausgabeparametern.

Von Bedeutung ist, in welchen Krankheitsstadien genau signifikante Unterschiede zwischen den Messmethoden bestehen. Zur Untersuchung dieses Sachverhalts wurden Post-HOC-Tests durchgeführt. Bei der TKC-Klassifikation zeigte in jedem KK-Stadium der IOPGoldmann signifikante Unterschiede im Vergleich zu den anderen Messmethoden. Dies stand auch im Einklang mit den Ergebnissen des Cronbachs Alpha. Die GAT ist nicht mit anderen Variablen austauschbar, weil sie eine sehr subjektive Methode zur Messung des IOD mit vielen Einflussfaktoren auf das Ergebnis ist [46]. Interessant war, dass in den fortgeschrittenen KK-Stadien weniger signifikante Unterschiede zwischen IOPGoldmann und den anderen Variablen auftraten. Das lässt sich durch die fortschreitende Ausdünnung der Hornhaut mit fortschreitender Erkrankung erklären. Durch die dünnere Hornhaut wurden die anderen Variablen ebenfalls ungenauer, womit sich die gemessenen Druckwerte angleichen.

IOPg unterschätzte den IOD bei dünneren Hornhäuten signifikant. In allen KK-Stadien nach TKC und nach Belin und Duncan zeigte IOPg signifikant niedrigere Druckwerte als alle anderen Variablen. Dies wurde bereits von Martinez-de-la-Casa beschrieben [46]. IOPg wird nicht in Bezug auf Hornhautdicke oder Biomechanik korrigiert und ist somit anfälliger für Einflüsse. Daher war IOPg nicht mit den anderen Variablen austauschbar, wie auch Bayoumi et al. berichteten [4].

In den TKC- und ABCD-Stadien zeigte IOPcc die geringsten signifikanten Unterschiede. Sie traten hauptsächlich zwischen IOPcc und IOPGoldmann sowie IOPg auf, wobei IOPcc höhere IOP-Werte ausgab. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu Martinez-de-la-Casa, der bei der Untersuchung von gesunden Patienten und solchen mit Keratokonus feststellte, dass IOPg und IOPcc stark miteinander korrelierten [46]. Im Gegensatz dazu kamen Bayoumi et al. zu den gleichen Ergebnissen wie in der vorliegenden Studie [4]. In der Studie von Bayoumi et al. wurden im Gegensatz zu dieser Studie und der von Martinez-de-la-Casa gesunde Patienten eingeschlossen [4].

In allen Stadien waren die bIOP-Werte signifikant höher als IOPGoldmann und IOPg. Dies deutet darauf hin, dass die Formel zur Berechnung des bIOP den Einfluss der Hornhautdicke wirksam eliminiert. Dies wurde bereits von Johnson et al. für dünnere Hornhäute nach Laser-

in-situ-Keratomileusis beschrieben [35]. Zu IOPnct und IOPcc bestanden meist keine signifikanten Unterschiede. IOPcc lieferte durchweg hohe IOD-Werte, ebenso wie bIOP, somit konnte auch hier kein signifikanter Unterschied berechnet werden. bIOP wird aus dem IOPnct berechnet. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Variablen zeigten sich hauptsächlich in der ABCD-Klassifikation bei Kriterium C. Hier wird das KK-Stadium nach Hornhautdicke eingeteilt. Die Hornhautdicke wird bei der Berechnung von bIOP aus IOPnct eliminiert, womit sich die signifikanten Unterschiede zwischen bIOP und IOPnct in den Stadien nach Kriterium C erklären lassen.

Die Ergebnisse der ANOVA für das Stadium C4 können aufgrund des sehr kleinen Datenkollektivs aus nur 2 Augen nicht verwertet werden. Hier sind weiterführende Untersuchungen in der Zukunft sinnvoll.

5.4. Die Hornhautdicke als Einflussgröße auf die IOD-Messung

Goldmann gab bereits 1957 in seiner Abhandlung ‚Über Applanationstonometrie‘ zu bedenken, dass bei der Druckmessung von veränderten Hornhäuten, etwa durch Keratokonus, Abweichungen von mehreren mmHg zu erwarten seien [29]. 1975 publizierten Ehlers et al. eine Studie, in der nachgewiesen werden konnte, dass die GAT nur dann präzise Ergebnisse liefert, wenn die zentrale Hornhautdicke 520 μm beträgt [14]. 1993 untersuchten Whitacre und Stein den Zusammenhang zwischen der Messung des Augeninnendrucks und der Stromadicke der Hornhaut heraus erneut und konnten den Zusammenhang belegen [78]. Dies wurde in den folgenden Jahren von einer Vielzahl an Studien wiederholt [39,49,64,73]. Tonnu et al. konnten darlegen, dass der Effekt der Hornhautdicke auf die Druckmessung bei der Non-Contact-Tonometrie am stärksten ausgeprägt ist. Allerdings wurde in dieser Studie nicht der Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Instruments, New York, USA) oder das CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) verwendet, sondern ein anderes Non-Contact-Tonometer [73].

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal nicht die Korrelation zwischen CCT und dem IOD untersucht, sondern die zwischen TCT und IOD. Die Ergebnisse wiesen wie erwartet eine deutliche Ähnlichkeit zu den Korrelationsanalyse in Bezug auf die CCT in den bereits vorhandenen Studien auf.

IOPGoldmann zeigte eine signifikante, schwach positive Korrelation mit TCT. Dies war äquivalent zu den oben erwähnten Studien. Die genaue Maßzahl des Einflusses der Hornhautdicke auf die Applanationstonometrie nach Goldmann wurde von Doughty und Zaman beschrieben. 10% Abweichung der Hornhautdicke von den optimalen 520 μm führten bei normalen Augen zu einer Abweichung des gemessenen Augeninnendrucks von 1,1 mmHg

[12]. Der Grund dafür, dass die Korrelation in dieser Analyse nur schwach ausgeprägt war, könnte nach Tonnu et al. in der Methode der Messung zu finden sein. Die Applanation der Hornhaut erfolgte bei der Applanationstonometrie nach Goldmann verhältnismäßig langsam. Die Messung war also eher statisch, woraus eine geringere relative Steifigkeit der Hornhaut resultierte. Dadurch war der Effekt der Hornhautdicke weniger stark ausgeprägt [73]. Bei der Berechnung der Korrelation für die einzelnen TKC-Stadien korrelierte IOPGoldmann nur bei TKC0 und TKC2 signifikant mit der TCT. Dies war ein unerwartetes Ergebnis, da angenommen wurde, dass die GAT eine starke Korrelation mit TCT auch in den einzelnen Krankheitsstadien aufweist. Es ist jedoch möglich, dass der Untersucher bei dieser subjektiven Messmethode die Ergebnisse beeinflusst. Weitere Untersuchungen mit stärkerer Transparenz in Bezug auf die tatsächlich gemessenen Werte sollten in der Zukunft Gegenstand weiterer Studien sein.

IOPg korrelierte stark mit TCT, sowohl bei der Berechnung der Korrelation der gesamten Daten als auch bei der Berechnung der Korrelation für jedes einzelne TKC-Stadium. Dies kam dadurch zustande, dass IOPg den Mittelwert der Luftdrücke zum Zeitpunkt der beiden Applanationsphasen darstellt. Sind die Hornhäute dünner, ist auch der benötigte Luftdruck zum Erreichen der Applanation geringer und umgekehrt. Dieser Sachverhalt wurde bereits von Matsuura et al. im Hinblick auf CCT untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deckten sich mit den dort erhaltenen Ergebnissen [48]. Auch Bayoumi et al. fanden eine signifikante Korrelation der Variable IOPg und der zentralen Hornhautdicke bei Patienten mit Glaukom [4].

Eine signifikante, schwach positive Korrelation mit TCT wies auch die Variable IOPcc auf. Dieser Zusammenhang wurde bereits von Matsuura et al. in Bezug auf die zentrale Hornhautdicke beschrieben [48]. Konträr dazu beschrieben Ehrlich et al. 2012 keine signifikante Korrelation zwischen IOPcc und der zentralen Hornhautdicke bei normalen Augen und Augen mit hohem Innendruck, wohl aber bei Augen mit niedrigem Augeninnendruck [15]. Ebenfalls keine Korrelation bei 103 Augen mit vorbestehendem Glaukom zwischen dem intraokulären Druck IOPcc und der zentralen Hornhautdicke fanden Bayoumi et al. 2010 [4]. Auch Medeiros et al. beschrieben 2006 keine signifikante Korrelation zwischen IOPcc und der zentralen Hornhautdicke [51]. Bei der Berechnung der Korrelation von IOPcc mit TCT für jedes TKC-Stadium ergab sich jedoch nur bei TKC0 und TKC2 eine signifikante Korrelation, was mit den Ergebnissen der vorher genannten Studien zum Teil einhergeht. Es ist anzunehmen, dass der Algorithmus zur Berechnung des korneal kompensierten intraokulären Drucks einen Teil des Einflusses der Dicke der Hornhaut eliminiert. So könnte die nur schwach ausgeprägte und nur in manchen Krankheitsstadien vorhandene Korrelation zu erklären sein. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien ergaben sich vermutlich durch die unterschiedlichen Patientenkollektive. Während bei Ehrlich et al. Patienten mit primärem

Glaukom untersucht wurden [15], schlossen Bayoumi et al. und Medeiros et al. gesunde Patienten in ihre Studien ein [4,51]. Auch der Unterschied zwischen der Verwendung der zentralen Hornhautdicke im Gegensatz zur dünnsten Stelle der Hornhaut wie bei der vorliegenden Studie spielte wahrscheinlich eine Rolle. Da bei der vorliegenden Arbeit ein sehr großes Patientenkollektiv eingeschlossen werden konnte, darf von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden. Natürlich beziehen sich die hier getroffenen Aussagen nur auf Patienten mit Keratokonus.

Die durch die Messung mit dem CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) erhaltenen Werte von IOPnct zeigten eine positive Korrelation mit TCT, auch bei der Berechnung der Korrelation für die einzelnen TKC-Stadien. Dies wurde zuvor noch in keiner Studie hinreichend dargelegt. Der Sachverhalt wurde für die zentrale Hornhautdicke und den nicht korrigierten intraokulären Druck von Vinciguerra et al. 2016 lediglich kurz erwähnt [76]. IOPnct wurde ebenfalls wie IOPGoldmann mit dem Imbert-Fick-Gesetz errechnet, aber die Messung wird automatisch durchgeführt. Dass eine Korrelation trotz der automatisierten Messung nachzuweisen war, stützt die Theorie, dass das Imbert-Fick-Gesetz bei vorerkrankten Hornhäuten fehleranfällig ist. Die Korrelation war stärker ausgeprägt als bei IOPGoldmann. Das Messprinzip könnte hier wieder eine Rolle spielen. Die sehr schnelle Messung des CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) führt zu einer stärkeren relativen Steife der Hornhaut, wodurch die Dicke einen größeren Einfluss bekommt. Dies wurde von Tonnu et al. in Bezug auf den ORA beschrieben [73], kann aber auch zur Erklärung beim CST herangezogen werden, da es sich bei beiden Geräten um Pneumotonometer handelt.

Lediglich die Variable bIOP korrelierte nicht mit TCT. Auch in den einzelnen TKC-Stadien ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen bIOP und TCT nachweisen. Die Arbeiten von Vinciguerra et al. (2016) [76] und Matsuura et al. (2020) [48], welche die Korrelation zwischen CCT und bIOP untersuchten, zeigen äquivalente Ergebnisse. In der Formel zur Berechnung von bIOP ist die CCT enthalten, wodurch der Einfluss von CCT auf die Druckmessung ausgeschaltet werden kann. Dies erklärt die nicht vorhandene Korrelation der Variablen bIOP und TCT miteinander.

5.5. Schlussfolgerung

Zur Messung des Augeninnendrucks bei Keratokonus-Patienten in allen Krankheitsstadien eignete sich am besten das CorvisST® (CST; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) mit dem biomechanisch korrigierten Augeninnendruck (bIOP). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der zur Berechnung von bIOP genutzte Algorithmus geeignet ist, dickenbasierte Einflussfaktoren zu eliminieren. Dies zeigte sich zum einen bei der deskriptiven Statistik durch eine geringe Streubreite. Außerdem ergab die Korrelationsanalyse nach Pearson keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bIOP und der dünnsten Stelle der Hornhaut. Des Weiteren wurde durch die ANOVA und die folgenden Post-HOC-Tests deutlich, dass in nur wenigen Krankheitsstadien signifikante Unterschiede zwischen denen mittels bIOP gemessenen Druckwerten bestanden. Durch die automatische Messung können Anwenderfehler weitestgehend eliminiert werden. Ob der biomechanisch korrigierte Augeninnendruck dem tatsächlichen intraokulären Druck entspricht, kann durch diese Arbeit nicht geklärt werden. Dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Auch wenn die Goldmann-Appplanationstonometrie seit vielen Jahren den Standard bei der Messung des Binnendrucks im Auge darstellte, sollten die Messergebnisse bei Keratokonus-Patienten kritisch und immer in Hinblick auf die Hornhautdicke bewertet werden. Durch die hohe Fehlerquote bei der Anwendung und die vielen Einflussfaktoren, die das Messergebnis verfälschen können, sollte immer zusätzlich eine apparative Messung des Augeninnendrucks durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

1. Amsler M (1961) The „forme fruste“ of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr* 73:842–843
2. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD (2017) Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther* 6:245–262
3. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B, Rapuano CJ (2000) Atopy and keratoconus: A multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 84:834–836
4. Bayoumi NHL, Bessa AS, El Massry AAK (2010) Ocular Response Analyzer and Goldmann Applanation Tonometry. *J Glaucoma* 19:627–631
5. Belin MW, Duncan JK, Ambrósio RJr, Gomes JA (2015) A New Tomographic Method of Staging/Classifying Keratoconus: The ABCD Grading System. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis* 4:85–93
6. Belin MW, Duncan JK (2016) Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:701–707
7. Brancati F (2004) A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J Med Genet* 41:188–192
8. Bühren J, Bischoff G, Kohnen T (2011) Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:923–942
9. Coleman DJ, Trokel S (1969) Direct-Recorded Intraocular Pressure Variations in a Human Subject. *Arch Ophthalmol* 82:637–640
10. Dash DP, Silvestri G, Hughes AE (2006) Fine mapping of the keratoconus with cataract locus on chromosome 15q and candidate gene analysis. *Mol Vis* 12:499–505
11. De Bernardo M, Cembalo G, Rosa N (2020) Reliability of intraocular pressure measurement by goldmann applanation tonometry after refractive surgery: A review of different correction formulas. *Clin Ophthalmol* 14:2783–2788
12. Doughty MJ, Zaman ML (2000) Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 44:367–408
13. Edwards M, McGhee CN, Dean S (2001) The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 29:345–351

14. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S (1975) Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 53:34–43
15. Ehrlich JR, Radcliffe NM, Shimmyo M (2012) Goldmann applanation tonometry compared with corneal-compensated intraocular pressure in the evaluation of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol* 12:1–7
16. ElMallah MK, Asrani SG (2008) New ways to measure intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 19:122–126
17. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN (2008) Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology* 40:623–626
18. Flockerzi E, Daas L, Seitz B (2020) Structural changes in the corneal subbasal nerve plexus in keratoconus. *Acta Ophthalmol* 98:e928–e932
19. Flockerzi E, Xanthopoulou K, Goebels SC, Zemova E, Razafimino S, Hamon L, Jullien T, Klühspies U, Eppig T, Langenbucher A, Seitz B (2021) Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center. *Br J Ophthalmol* 105:1069–1075
20. Friedburg D (2008) Skiaskopie. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:165–182
21. Fullerton J, Paprocki P, Foote S, Mackey DA, Williamson R, Forrest S (2002) Identity-by-descent approach to gene localisation in eight individuals affected by keratoconus from north-west Tasmania, Australia. *Hum Genet* 110:462–470
22. George D, Mallory P (2003) *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference*. 11th Update. 4. edition. Boston: Allyn & Bacon
23. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL (2017) Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol* 175:169–172
24. Goebels S, Seitz B, Langenbucher A (2013) Diagnostik und stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Ophthalmologe* 110:808–809
25. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbucher A (2013) Früherkennung des Keratokonus - systemassistierte Screening-Verfahren heute. *Klin Monbl Augenheilkd* 230:998–1004
26. Goebels S, Käsmann-Kellner B, Eppig T, Seitz B, Langenbucher A (2015) Can retinoscopy keep up in keratoconus diagnosis? *Cont Lens Anterior Eye* 38:234–239

27. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbucher A (2015) Staging of Keratoconus Indices Regarding Tomography, Topography, and Biomechanical Measurements. *Am J Ophthalmol* 159:733–738
28. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK (2010) Aqueous Humor Dynamics: A review. *Open Ophthalmol J* 4:52–59
29. Goldmann H, Schmidt T (1957) Über Applanationstonometrie. *Ophtalmologica* 134:221–242
30. Green K, Pederson JE (2009) Aqueous humor formation. *Exp Eye Res* 8:8–24
31. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GIW (2006) Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 223:493–502
32. Herber R, Terai N, Pillunat KR, Raiskup F, Pillunat LE, Spörl E (2018) Dynamischer Scheimpflug-Analyzer (Corvis ST) zur Bestimmung kornealer biomechanischer Parameter. *Ophthalmologe* 115:635–643
33. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, Levy D, Stöisser F, Rouland JF, Arné JL, Laloux MH, Calvas P, Roth MP, Hovnanian A, Malecaze F (2005) Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* 42:88–94
34. Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, Ionita G, Nicula C, Coviltir V, Potop V, Constantin M, Codrici E, Mihai S, Popescu ID, Enciu AM, Dascalescu D, Burcel M, Ciuluvica R, Voinea LM (2018) Overexpression of Tear Inflammatory Cytokines as Additional Finding in Keratoconus Patients and Their First Degree Family Members. *Mediators Inflamm* 2018:1–9
35. 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
36. Karseras AG, Ruben M (1976) Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 60:522–525
37. Kaushik S, Pandav SS (2012) Ocular Response Analyzer. *J Curr Glaucoma Pract* 6:17–19
38. Klyce SD (2009) Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol* 93:845–847
39. Kohlhaas M, Spörl E, Böhm AG, Pollack K, Sandner D, Pillunat LE (2005) Applanation tonometry in „normal“ patients and patients after LASIK. *Klin Monbl Augenheilkd* 222:823–826

40. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E (2006) Effect of Central Corneal Thickness, Corneal Curvature, and Axial Length on Applanation Tonometry. *Arch Ophthalmol* 124:471–476
41. Krachmer JAYH, Feder S (1984) Keratoconus and Related Noninflammatory Thinning Disorders. *Surv Ophthalmol* 28:293–322
42. Lamparter J, Hoffmann EM (2009) Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie) mit unterschiedlichen Verfahren. *Ophthalmologe* 106:676–682
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. Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, Picornell Y, Taylor KD, Hu M, Yang H (2006) Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sib pair families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3791–3795
45. Mark HH, Mark TL (2003) Corneal astigmatism in applanation tonometry. *Eye* 17:617–618
46. Martinez-De-La-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J (2006) Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4410–4414
47. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O’Brart D, Maycock N (2017) A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 62:770–783
48. Matsuura M, Murata H, Fujino Y, Yanagisawa M, Nakao Y, Tokumo K, Nakakura S, Kiuchi Y, Asaoka R (2020) Clinical science relationship between novel intraocular pressure measurement from Corvis ST and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Br J Ophthalmol* 104:563–568
49. McCann P, Hogg RE, Wright DM, McGuinness B, Young IS, Kee F, Azuara-Blanco A (2019) Comparison of Goldmann applanation and Ocular Response Analyser tonometry: intraocular pressure agreement and patient preference. *Eye* 2019:1–7
50. McMonnies CW (2009) Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 28:607–615
51. Medeiros FA, Weinreb RN (2006) Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 15:364–370

52. Müßig L, Zemova E, Pattmüller J, Seitz B, Eppig T, Szentmáry N, Langenbacher A (2014) Gerätegestützte Diagnostikverfahren des Keratokonus im Vergleich. *Klin Monbl Augenheilkd* 231:1215–1223
53. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, Elmahdy M (2019) The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *Int J Ophthalmol* 12:1775–1781
54. Nishida T, Kojima T, Kataoka T, Isogai N, Yoshida Y, Nakamura T (2020) Evaluation of Biomechanically Corrected Intraocular Pressure Measurements in Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *Ophthalmic Res* 63:541–549
55. OCULUS Optikgeräte (2019) OCULUS Corvis® ST - Tonometer - Highlights - OCULUS Optikgeräte GmbH. URL: https://www.oculus.de/en/products/tonometer/corvis-st/highlights/#produkte_navi
56. OCULUS Optikgeräte Pentacam ® Pentacam ® HR OCULUS Interpretationsleitfaden. URL: https://www.pentacam.com/fileadmin/user_upload/pentacam.de/downloads/interpretations-leitfaden/pentacam_interpretationsleitfaden_3rd_0416_k.pdf 7–7
57. Okafor KC, Brandt JD (2015) Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 26:103–109
58. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sanford-Smith JH (2000) Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* 14:625–628
59. Perucho-González L, Martínez de la Casa JM, Morales-Fernández L, Bañeros-Rojas P, Saenz-Francés F, García-Feijó J (2016) Intraocular pressure and biomechanical corneal properties measure by ocular response analyser in patients with primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol* 94:293–297
60. Piñero DP, Alcón N (2014) In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 40:870–887
61. Rabinowitz YS (1998) Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297–319
62. Read SA, Collins MJ, Becker H, Cutting J, Ross D, Savill AK, Trevor B (2010) Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude with accommodation. *Br J Ophthalmol* 94:332–335
63. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS (2010) Keratoconus: A review. *Cont Lens Anterior Eye* 33:157–166

64. Rüfer F (2011) Fehlerquellen bei der Goldmann-Appplanationstonometrie. *Ophthalmologie* 108:546–552
65. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS (2022) Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye* 45:101559
66. Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Szentmary N (2013) DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologie* 110:839–848
67. Seitz B (2017) GMS | 90. Versammlung des Vereins Rhein-Mainischer Augenärzte | Neues aus dem Homburger Keratokonus Center HKC. URL: <https://www.egms.de/static/de/meetings/rma2017/17rma24.shtml>
68. Seremwe M, Estes A, Khaled ML, Liu Y, Helwa I, Drewry M (2017) Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int* 2017:1–16
69. Sherwin T, Brookes NH (2004) Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol* 32:211–217
70. Simon G, Small RH, Ren Q, Parel JM (1993) Effect of corneal hydration on Goldmann applanation tonometry and corneal topography. *Refract Corneal Surg* 9:110–7
71. Spira C, Grigoryan A, Szentmáry N, Seitz B, Langenbacher A, Eppig T (2015) Vergleich der Spezifität und Sensitivität verschiedener gerätegestützter Keratokonusindizes und -klassifikatoren. *Ophthalmologie* 112:353–358
72. Tonnu P, Ho T, Newson T, El Sheikh A, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D (2005) The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol* 89:851–854
73. Tuft SJ, Gregory WM, Buckley RJ (1994) Acute Corneal Hydrops in Keratoconus. *Ophthalmology* 101:1738–1744
74. Tynnismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, Alitalo T (2002) A locus for autosomal dominant keratoconus: Linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:3160–3164
75. Vinciguerra P, Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, Ambrósio R, David, Kang SY, Lopes BT, Morenghi E, Azzolini C (2016) Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *J Refract Surg* 32:550–561

76. Wagner H, Barr JT, Zadnik K (2007) Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: Methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye* 30:223–232
77. Whitacre MM, Stein R (1993) Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 38:1–30
78. Wollensak G (2006) Crosslinking treatment of progressive keratoconus: New hope. *Curr Opin Ophthalmol* 17:356–360
79. OCULUS Corvis® ST - Tonometer - FAQs - OCULUS Optikgeräte GmbH. URL: https://www.ocus.de/en/products/tonometer/corvis-st/faq/#produkte_navi
80. Bedienungshandbuch Oculus Pentacam . Benutzerhandbuch Pentacam® / Pentacam® HR / Pentacam® AXL (BH/70700/0118/de)
81. <https://support.minitab.com/de-de/minitab/20/help-and-how-to/statistical-modeling/multivariate/how-to/item-analysis/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/#squared-multiple-corr>.

Publikationen

Knauf D, Seitz B, Schießl G, Zemova E, Flockerzi E: Analysis of Various Modalities for Intraocular Pressure Measurement in Relation to Keratoconus Severity in 246 Eyes of the Homburg Keratoconus Center. *Cornea* 2023; 42(7):829-836

Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung der Arbeitsräume und des Datenmaterials sowie mehrfache Korrekturen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Berthold Seitz, Direktor der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS* in Homburg/Saar.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinem Betreuer Dr. Elias Flockerzi für die geduldige Betreuung und Beratung bei der Planung und Durchführung meiner Arbeit.

Die Durchführung der Statistischen Auswertung wurde freundlicherweise übernommen von Herr Cristian Munteanu. Vielen Dank für die Antworten auf meine zahlreichen Fragen und die kompetente Auswertung der Daten.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 14.02.2024
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
Prof. Dr. Markus Hoth