

Aus dem Institut für Experimentelle Ophthalmologie

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Achim Langenbacher, PhD

**Corneal Collagen-Crosslinking – ein klinischer Ansatz zur
Stabilisierung der Hornhaut bei Keratokonus. Vergleich des
konventionellen Crosslinking-Protokolls mit dem Accelerated-
Crosslinking-Protokoll bei progressivem Keratokonus.**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Dimitra Devlioti

geboren am: 15.11.1988 in Thessaloniki, Griechenland

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1. Zusammenfassung	4
1.2. Abstract	6
2. Einleitung	8
2.1. Keratokonus.....	8
2.1.1. Definition und Epidemiologie.....	8
2.1.2. Ätiologie	10
2.1.3. Histopathologie	12
2.1.4. Klinisches Bild	13
2.1.5. Apparative Diagnostik	14
2.1.6. Keratokonus-Klassifikation	15
2.1.7. Stadiengerechte Therapie	16
2.2. Corneal Collagen-Crosslinking	19
2.2.1. Wirkprinzip	20
2.2.2. Behandlungsprotokoll	21
2.2.3. Klinische Anwendungen	22
2.3. Zielsetzung und Fragestellung	23
2.3.1. Zielsetzung	23
2.3.2. Fragenstellung	24
3. Patienten und Methoden	25
3.1. Studiendesign und Behandlungspopulation	25
3.2. Operative Techniken und Gruppeneinteilung	27
3.3. Erfasste Messdaten	28
3.3.1. Spaltlampenbefund	28
3.3.2. Refraktion und Visus	29
3.3.3. Augeninnendruck	30
3.3.4. Tomographie der Hornhaut	30
3.3.5. Endothelzelldichte	32
3.4. Statistische Analyse	34
4. Ergebnisse	36
4.1. Deskriptive Datenanalyse	36
4.1.1. Demographische Daten	36

4.1.2. Darstellung der untersuchten Parameter und deren Verteilung in den einzelnen Untergruppen	37
4.2. Effektivität in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer	41
4.2.1. Korrigierte Sehschärfe (cc-Visus).....	41
4.2.2. Sphärisches Äquivalent (SÄQ)	44
4.2.3. Maximale Hornhautbrechkraft (Kmax)	47
4.2.4. Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®).....	50
4.3. Sicherheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer	53
4.3.1. Endothelzelldichte	53
4.3.2. Intraokularer Druck (IOD)	56
4.4. Korrelationen im Gesamtkollektiv und in den Behandlungsuntergruppen	59
4.4.1. Gesamtkollektiv	59
4.4.2. Konventionelles Crosslinking (Dresdener Protokoll).....	59
4.4.3. Accelerated-Crosslinking	59
5. Diskussion	61
6. Abbildungs-, Tabellen- und Abkürzungsverzeichnis	69
6.1 Abbildungsverzeichnis	67
6.2 Tabellenverzeichnis	70
6.3 Abkürzungsverzeichnis	73
7. Literaturverzeichnis	76
8. Danksagung	87
9. Lebenslauf	88
10. Eidesstattliche Versicherung	90

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Keratokonus ist eine progrediente Erkrankung der Hornhaut, die mit Ektasie, einer Verdünnung der Hornhaut sowie einer biomechanischen Destabilisierung assoziiert ist. Das seit dem Jahr 1998 eingeführte korneale Collagen-Crosslinking (CXL) verspricht die Progression des Keratokonus deutlich zu verlangsamen oder sogar zum Stillstand zu bringen. Bisher sind zahlreiche Studien publiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlung belegen. Inzwischen wurden allerdings verschiedene Modifikationen in Bezug auf die Bestrahlungsdauer und die Bestrahlungsintensität unter den Namen "Accelerated-Crosslinking" (AXL) konzipiert. In dieser Studie wurde das Dresdener Behandlungsprotokoll mit dem Accelerated-Crosslinking Protokoll mit verkürzter Bestrahlungsdauer von 5 min und Erhöhung der Bestrahlungsintensität auf 18 mW/cm² im Langzeitverlauf in Bezug auf die Effektivität und die Sicherheit verglichen. Des Weiteren wurde das Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt als ein möglicher Prädiktor für den Erfolg der Behandlung untersucht.

Patienten und Methoden

In unsere retrospektive Arbeit wurden insgesamt 77 Augen von 57 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2013 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) ein korneales Collagen-Crosslinking bei progressivem Keratokonus durchgeführt wurde. Anhand des verwendeten Behandlungsprotokolls wurden die Studienaugen in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe des konventionellen Crosslinking (Bestrahlungsdauer von 30 Minuten mit Bestrahlungsintensität von 3 mW/cm²) wurden 50 Augen eingeschlossen und in der Gruppe des Accelerated-Crosslinking (Bestrahlungsdauer von 5 Minuten mit Bestrahlungsintensität von 18 mW/cm²) wurden 27 Augen eingeschlossen. In unsere Auswertung wurden die Daten der Zeitpunkte Prä-OP, 6 Wochen, 6 Monate, 12 Monate und 24 Monate einbezogen. Jeweils wurden folgende Daten aus den präoperativen Vorstellungen sowie aus den postoperativen Verlaufskontrollen analysiert: korrigierter Visus, objektive Refraktion, Augeninnendruck, topometrische und pachymetrische Messdaten, sowie die

Endothelzelldichte der Hornhaut. Außerdem wurde das Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt auf seine Aussagekraft als Prädiktor geprüft.

Ergebnisse

Der korrigierte Visus (logMAR) zeigte im Durchschnitt einen besseren Langzeitverlauf in der Gruppe des konventionellen Crosslinking im Vergleich zur Gruppe des Accelerated-Crosslinking zum Zeitpunkt 12 Monate. Die Entwicklung der maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax), zeigte stabile Werte mit einer leichten Reduktion in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 12 Monate (keine Daten für die AXL-Gruppe zum Zeitpunkt 24 Monate). In beiden Gruppen wurden im gesamten postoperativen Verlauf keine schwerwiegenden Komplikationen in der Spaltlampenbiomikroskopie dokumentiert. Die Endothelzelldichte der Hornhaut erschien zwei Jahre postoperativ in den beiden Behandlungsgruppen stabil. Der Augeninnendruck (IOD) blieb in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum relativ stabil, allerdings war er in der CXL-Gruppe zum Zeitpunkt 24 Monate leicht erhöht. In der Patientengruppe des konventionellen Crosslinking zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und korrigiertem Visus zwei Jahre postoperativ. Weiterhin ergab sich in beiden Gruppen eine signifikante inverse Korrelation zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und maximaler Hornhautbrechkraft 24 Monate postoperativ.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnte ein guter hornhautstabilisierender Effekt bei fehlenden Komplikationen im Langzeitverlauf für beide Behandlungsmethoden mit gewisser Überlegenheit des konventionellen Crosslinking, die korrigierte Sehschärfe betreffend, nachgewiesen werden. Das Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt scheint dabei einen signifikanten Effekt auf die Wirkung des Crosslinking vor allem bei der konventionellen Methode zu haben, weshalb möglicherweise gerade die älteren Keratokonus-Patienten von einer Behandlung mit dem Dresdener Protokoll profitieren.

1.2. Abstract

Background and purpose:

Keratoconus is a progressive corneal disease, which is associated with ectasia, corneal thinning as well as biomechanical instability. Corneal Collagen-Crosslinking (CXL) was introduced in 1998 and promises to significantly slow down or even completely stop the progression of keratoconus. Many studies are published so far, which verify the efficacy and safety of this treatment. In the meantime several modifications of the first method have been conceived with the name "Accelerated-Crosslinking" (AXL) in terms of the duration and intensity of the irradiation. In this study the conventional Dresden protocol was compared in long term course to the Accelerated-Corneal crosslinking protocol with shorter irradiation time of 5 min and higher irradiation intensity of 18 mW/cm² with regards to efficacy and safety. In addition, the patient age at the time of treatment was examined as a possible predictor for the treatment success.

Patients and methods:

In our retrospective study 77 eyes of 57 patients were included, who have undergone Corneal Collagen-Crosslinking due to progressive Keratoconus in the period between 2006 and 2013 at the Department of Ophthalmology, University Medical Center of Saarland (UKS). According to the treatment protocol, all study eyes were divided in two groups. In the group of conventional Crosslinking (irradiation time of 30 minutes with irradiation intensity of 3 mW/cm²) 50 eyes were included, in the group of Accelerated-Crosslinking (irradiation time of 5 minutes with irradiation intensity of 18 mW/cm²) 27 eyes were included. We included data from pre-op, 6 weeks, 6 months, 12 months and 24 months into our analysis. At the pre-operative examination as well as all postoperative follow-up examinations, the following data were recorded and analyzed: corrected visual acuity, objective refraction, eye tonometry, topometric and pachymetric data as well as corneal endothelial cell count. In addition, the patient age at the time of treatment was evaluated as a potential predictor for the outcome.

Results:

The best corrected visual acuity (logMAR) showed on average a better long term course in the group of conventional Crosslinking compared to the group of Accelerated-Crosslinking at 12 months. The keratometry value of the steep corneal meridian (Kmax) showed stable values with a slight reduction in both groups at 12 months (no data available for the AXL

group at 24 months). In both groups we did not observe at any time point any vision-threatening adverse events as documented with the slit lamp examination. The endothelial cell count appeared stable in both groups two years after Crosslinking. The intraocular pressure (IOP) remained relatively stable in both groups over the observation period, but was slightly elevated in the CXL group at 24 months. In the group of conventional Crosslinking a significant correlation between patient age at the time of treatment and best corrected visual acuity 24 months after Crosslinking was shown. Furthermore, both groups revealed a significant inverse correlation between patient age at the time of treatment and Kmax value 24 months after Crosslinking.

Conclusion:

This study demonstrated a good corneal stabilizing effect with no severe complications in long-term course after both treatment protocols, while the conventional Crosslinking showed a better trend regarding best corrected visual acuity. The patient age at the time of treatment seems to have an impact on the efficacy of crosslinking especially for the conventional Dresden protocol, which possibly suggests a better effect for older keratoconus patients.

2. Einleitung

2.1. Keratokonus

Bereits 1748 hat der Augenarzt Burkhard David Mauchart eine Krankheit beschrieben, die er "Staphylom diaphanum" nannte, 1854 gelang es dem Briten Nottingham, den Keratokonus und seine Symptome genauer zu beschreiben (Nottingham 1854). Erst durch den Schweizer Johann Friedrich Horner wurde 1869 dieses Krankheitsbild als „Keratokonus“ benannt (Horner 1869).

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Der Keratokonus ist eine meist (80–85%) bilaterale chronisch progrediente degenerative Erkrankung der Hornhaut, die durch eine kegelförmige Vorwölbung (Ektasie) und eine stromale Ausdünnung der Hornhaut gekennzeichnet ist (Rabinowitz 1998, Raiskup et al. 2016, Seitz et al. 2021).

Der hierdurch entstehende irreguläre Astigmatismus und die hohe Myopie führen im Verlauf der Erkrankung zu einer erheblichen Abnahme der Sehschärfe, die die Lebensqualität der Betroffenen sehr beeinträchtigt (Naumann 1997).

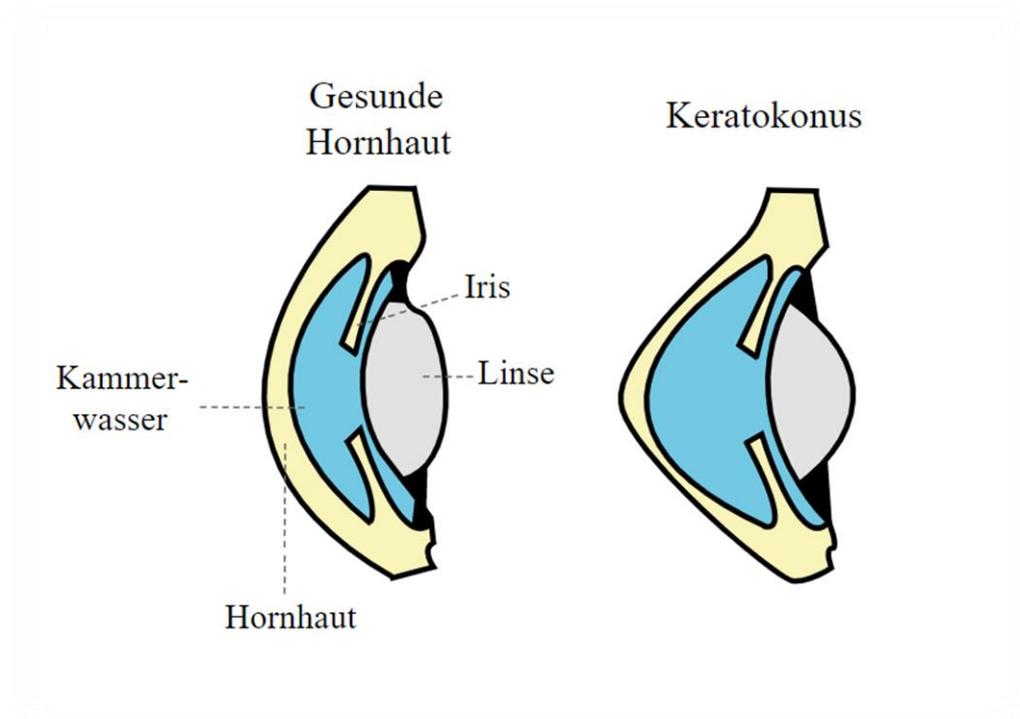


Abbildung 2.1.1: Schematischer Vergleich einer normalen, gesunden Hornhaut (links) im Vergleich zur eines Keratokonus-Patienten (rechts)

Typischerweise beginnt die Erkrankung in der Pubertät, betrifft beide Augen allerdings zeitversetzt und in asymmetrischer Ausprägung und schreitet in den nächsten 10-20 Jahren fort, bis die Progression allmählich nachlässt und ab dem vierten Lebensjahrzehnt aufhört (Krachmer et al. 1984).

Die Prävalenz des Keratokonus variiert unter den verschiedenen Nationen. Im Durchschnitt wird sie jedoch etwa mit 1 zu 2000 in der Gesamtbevölkerung eingeschätzt, wobei beide Geschlechter gleichhäufig betroffen sind (Rabinowitz 1998, Gemeinsamer Bundesausschuss 2018).

2.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie des Keratokonus bleibt bisher ungeklärt aber scheint von multiplen Faktoren beeinflusst. Verschiedene Hypothesen haben sich unter anderem auf biochemische, biomechanische und genetische Ebene sowie in Bezug auf die Assoziation mit anderen systemischen und okulären Erkrankungen entwickelt (Seitz et al. 2021).

Früher ging man davon aus, dass es sich beim Keratokonus um eine nicht-entzündliche Erkrankung handele. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen allerdings auch auf immunologische Prozesse in der Pathologie des Keratokonus hin (Seitz et al. 2021, Galvis et al. 2015).

Beim Keratokonus wurde eine erhöhte proteolytische Enzymaktivität im Hornhautstroma beschrieben, welche durch einen erhöhten Spiegel von Proteinasen und anderen katabolischen Enzymen oder durch einen verminderten Spiegel von Proteinasen-Inhibitoren wie alpha-1-Proteinase-Inhibitor und beta-2-Makroglobulin entsteht. Diese differenzierte Enzymexpression triggert den Kollagenabbau mit folgender Hornhautverdünnung (Rabinowitz 1998, Zhou et al. 1998, Mackiewicz et al. 2006). Außerdem besitzen Keratozyten in der an Keratokonus erkrankten Cornea im Vergleich zur gesunden Cornea viermal so viele Interleukin-1-Rezeptoren. Unter anderen regelt Interleukin-1 (IL-1) die Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Keratozyten. Da bei Mikrotraumata des Epithels vermehrt IL-1 freigesetzt wird, wird ein Zusammenhang zwischen Keratokonus und vermehrtem Augenreiben wie beim Tragen von Kontaktlinsen und Atopie diskutiert (Rabinowitz 1998, Lema et al. 2008, Bawazeer et al. 2000).

Als ein weiterer Faktor, der für das Fortschreiten der Erkrankung eine entscheidende Rolle spielt, wird die oxidative Schädigung betrachtet. Die an Keratokonus erkrankten Corneae weisen einen niedrigeren Spiegel an Superoxiddismutase und Aldehyddehydrogenase 3 auf. Beide sind Schlüsselenzyme zur Bewältigung von oxidativem Stress. Die Ansammlung von freien Radikalen wirkt zytotoxisch und kann daher zur irreversiblen Hornhautschädigung führen (Behndig et al. 2001, Gondhowiardjo et al. 1993).

Die biomechanische Festigkeit und Widerstandskraft der Hornhaut werden durch die Kollagenstruktur und die Zusammensetzung der Proteoglykane sowie deren Verbindungen zu den Kollagenfibrillen bestimmt (Ruberti et al. 2011). Biochemische und immunhistochemische Studien konnten eine veränderte Verteilung der Kollagentypen sowie extrazelluläre Matrixveränderungen der Proteoglykane im Hornhautstroma beim Keratokonus nachweisen (Akhtar et al. 2008). Des Weiteren sind die Kollagenlamellen bei normalen Corneae im vorderen Stroma stark miteinander vernetzt und in der Bowman-Lamelle verankert. Hingegen gibt es in den an Keratokonus erkrankten Corneae weniger Vernetzungen und keine Verankerungen, was zur Reduktion der kornealen mechanischen Integrität und Stabilität beitragen könnte (Morishige et al. 2007).

Eine genetische Prädisposition in Form einer autosomal-dominanten Vererbung mit variabler Penetranz wird diskutiert (Falls und Allen 1969). Allerdings deutet die unterschiedliche Expressivität dieser Erkrankung innerhalb einer Familie darauf hin, dass bei Keratokonus verschiedene Mutationen zu verschiedenen genetischen Subtypen führen, ohne den klassischen Mendelschen Regeln des Erbgangs zu folgen (Rabinowitz 1998).

Das Auftreten des Keratokonus wird oft in Zusammenhang mit einer Reihe systemischer und okulärer Erkrankungen dokumentiert. So wird häufig eine Assoziation zwischen Down-Syndrom (Trisomie 21) und Keratokonus beobachtet (Cullen und Butler 1963).

Weiterhin kommt ein Keratokonus nicht selten auch im Rahmen von Bindegewebserkrankungen wie Ehlers-Danlos Syndrom, Osteogenesis imperfecta und Marfan Syndrom und atopischen Erkrankungen wie atopische Dermatitis und Asthma vor (Krachmer et al. 1984, Harrison et al. 1989).

Nicht zuletzt sind diverse Berichte über eine Kombination des Keratokonus mit anderen okulären Erkrankungen - unter anderen kongenitale Lebersche-Amaurose, Retinitis pigmentosa und Keratokonjunktivitis vernalis - in der internationalen Literatur beschrieben (Rabinowitz 1998, Elder 1994, Karel 1968).

2.1.3. Histopathologie

Abhängig vom Progressionsstadium des Keratokonus können alle Hornhautschichten betroffen sein. Die Epithelzellen erscheinen in der Elektronenmikroskopie irregulär begrenzt mit Membranveränderungen zum Teil geschrumpft und zum Teil geschwollen. Ferritin-Ansammlungen in zytoplasmatischen Vakuolen und interzellulär sind hauptsächlich in der Basalmembran des Epithels nachweisbar und imponieren klinisch einen braunen Eisenring um die Konus-Basis herum, den sogenannten „Fleischer Ring“.

Bereits im frühen Keratokonus-Stadium weist die Bowman-Lamelle Veränderungen auf. Diese erscheinen oft als typische Z-förmige Unterbrechungen der Bowman-Lamelle und werden meistens mit nach posterior gewachsenem Epithelium und nach anterior gewachsenem Kollagen aufgefüllt.

Das Hornhautstroma erscheint bei an Keratokonus erkrankten Hornhäuten deutlich verdünnt im Vergleich zu gesunden Hornhäuten. Pouliquen et al. beweisen in ihrer Studie, dass die Anzahl der Kollagenlamellen deutlich reduziert ist, wobei die Dicke der Kollagenfibrillen (25-30 μm) normal bleibt. Außerdem zeigen die Keratozyten morphologische Abweichungen im Sinne von zytoplasmatischen Vakuolen und Indentationen des Kerns.

Die Descemet-Membran ist in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium betroffen und zeigt Risse mit der Folge von Einbruch von Kammerwasser in das Hornhautstroma und Stromaödem im Fall eines akuten Hydrops. Die Descemet-Ruptur verschließt sich wieder spontan durch Endothelzellen-Migration mit Bildung einer neuen Descemet-Membran, hinterlässt allerdings eine tiefe stromale Narbe (Naumann 1997, Rabinowitz 1998, Krachmer et al. 1984, Pouliquen et al. 1972).

2.1.4. Klinisches Bild

Die Symptome und Zeichen des Keratokonus sind vom Krankheitsstadium abhängig. In den Anfangsstadien ist der Verlauf bis auf gelegentlich unscharfes Sehen oder verstärkte Lichtempfindlichkeit meist subklinisch und wird nur durch spezifische Untersuchungen wie z.B. eine Hornhauttopografie vom Arzt diagnostiziert (Arntz et al. 2003).

Symptome:

Beim Fortschreiten der Krankheit kommt es zur progredienten Sehverschlechterung, die sich durch Brillengläser nicht oder nur unbefriedigend korrigieren lässt. Im Verlauf können eine monokulare Diplopie, das Wahrnehmen von „Halos“ (Lichtringen um Leuchtquellen) sowie eine zunehmende Fotophobie (Lichtempfindlichkeit) und Blendung, als Symptome vorkommen. Durch Einrisse in der Descemet-Membran kann es sporadisch zum Hydrops (akuter Keratokonus) kommen, gekennzeichnet durch eine massive Hornhautquellung, welche mit plötzlichem Sehverlust und starken Schmerzen einhergeht. Üblicherweise heilt ein solcher Hydrops innerhalb von Monaten spontan ab. Eine stromale Hornhautnarbe mit dadurch bedingter weiterer Visusminderung ist die Folge (Rabinowitz 1998). Eine Bulbusperforation als „Endstadium“ des Keratokonus ist eine Rarität und wurde nur in Einzelfällen in der Literatur beschrieben (Aldave et al. 2003).

Klinische Zeichen:

Schon im Frühstadium des Keratokonus tritt der typische „Scherenschatten-Reflex“ während der Skiaskopie auf, welcher auf einen irregulären Astigmatismus hindeutet (Bühren et al. 2011, Goebels et al. 2013). Bei der Spaltlampenmikroskopie kann das „Charleux oil drop sign“ im regredienten Licht und bei weitgestellter Pupille sichtbar sein und somit einen wichtigen diagnostischen Hinweis darstellen (Rabinowitz 1998).

Im fortgeschrittenen Stadium fällt bei der Spaltlampenuntersuchung eine zentrale und inferiore Ausdünnung mit Vorwölbung der Hornhaut auf sowie Vernarbung des Hornhautstromas (Bühren et al. 2011, Rabinowitz 1998). Zudem merkt man häufig - wenn man gezielt danach sucht - eine bogenförmige Hämosiderinlinie um die Stelle der Vorwölbung herum, den sogenannten „Fleischer Ring“. Außerdem sind oft feine vertikale

Falten im tiefen Stroma und in der Descemet-Membran vorhanden, die parallel zur steilen Achse des Konus verlaufen und als „Vogtsche Linien“ bezeichnet werden. Sie sind durch die Spannungsveränderung der Hornhaut bedingt und verschwinden bei Druck von außen auf das Auge (Bühren et al. 2011, Corbett et al. 1999). Bei weiterer Progression fällt manchmal sogar eine verstärkte Zeichnung der Hornhautnerven auf (Li et al. 2004).

Das sogenannte „Munsonsche-Zeichen“ beschreibt als indirektes Keratokonus-Zeichen die V-förmige Deformation des Unterlids beim Abblick.

Ein weiteres indirektes Zeichen ist das „Rizzuti-Zeichen“. Hierbei kommt es bei seitlicher Beleuchtung der Hornhaut von temporal zur Ausbildung eines scharf begrenzten Lichtbalkens im Bereich des nasalen Limbus.

Je fortgeschrittener die Erkrankung ist, desto weiter entfernt sich dieser Balken vom Limbus (Bühren et al. 2011, Li et al. 2004).

2.1.5. Apparative Diagnostik

Für die Früherkennung des Keratokonus, gerade wenn noch keine klinischen Zeichen erkennbar sind (Shajari et al. 2018), sowie für die Verlaufsbeurteilung ist man heute immer stärker auf die Unterstützung neuer, gerätebasierter Diagnoseverfahren angewiesen.

Die Hornhauttopographie als Goldstandard bei der Keratokonusdiagnostik ermöglicht mittels computergestützten Placidoscheiben-basierten Videokeratographen die Vermessung der Hornhautvorderfläche mit hoher Präzision. Hierdurch werden Frühstadien des Keratokonus lange vor dem Auftreten der typischen morphologischen Veränderungen erkannt (Rabinowitz 1998, Holladay 2009).

Weitere Verfahren, wie die tomographische Darstellung der Hornhaut (Topographie der Rückfläche und Pachymetrie) und die Messung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut haben in der Keratokonus-Diagnostik ebenfalls einen hohen diagnostischen Wert. Bei der optischen Kohärenz-Tomographie kann ein Keratokonus durch Schnittbildverfahren und bei der Scheimpflug-Tomographie durch die Hornhautdicken-Messung sowie die Hornhaurückflächen-Beurteilung identifiziert werden (Li et al. 2008, Ambrósio et al. 2011). Zur Erfassung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut wird heute das Corvis® ST (OCULUS) eingesetzt, der die Steifigkeit der Hornhaut misst. Er hat somit einen großen Stellenwert in der Früherkennung und Verlaufskontrolle des Keratokonus (Gatzioufas, Seitz 2013).

2.1.6. Keratokonus-Klassifikation

Marc Amsler klassifizierte den Keratokonus anhand der Krankheitsentwicklung in vier Schweregrade, welche dem Verkippungswinkel der auf die Hornhaut projizierten Ophthalmometertestmarken entsprechen und von Muckenhirn um die Exzentrizität der Hornhaut erweitert wurden (Tabelle 2.1) (Goebels et al. 2015).

Grad	Amslerwinkel	Zentrale Radian	Visus Brille	Visus Kontaktlinse	Transparenz	Dicke Hornhaut	Exzentrizität
1	0° - 3°	> 7,5	1,0 – 0,8	> 1	Normal	0,5 mm	< 0,8
2	4° - 9°	7,5 – 6,5	0,8 – 0,2	1,0 – 0,8	Normal	0,5 mm	< 0,8
3	> 9°	6,5 – 5,8	0,2 – 0,1	0,8 – 0,4	leicht trüb	0,25 mm	1,2 – 1,5
4	nicht messbar	< 5,8	< 0,1	0,4 – 0,2	stark trüb	< 0,2 mm	> 1,5

Tabelle 2.1.6.1: Einteilung des Keratokonus nach der erweiterten Amslertabelle nach Muckenhirn (Goebels et al., 2015)

Weiterhin existiert noch ein Klassifikations-Schema des Keratokonus nach Krumeich, welches in die Einteilung auch die klinische Keratokonus-Zeichen einbezieht (Tabelle 2.1.6.2) (Krumeich, Kezirian 2009).

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

Tabelle 2.1.6.2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich (Krumeich, Kezirian 2009).

Darüber hinaus wird heute auch das ABCD-Grading System nach Belin zur Klassifikation von Keratokonus-Augen für eine stadiengerechte Therapie herangezogen (Seitz et al. 2021).

2.1.7. Stadiengerechte Therapie

Das therapeutische Spektrum des Keratokonus ist in den letzten Jahren wesentlich umfangreicher geworden. Die Wahl der geeigneten Behandlungsmethode hängt vom Krankheitsstadium ab (Rabinowitz 1998, Seitz et al. 2021).

In den Frühstadien der Erkrankung wird versucht, den Refraktionsfehler mittels sphäro-zylindrischer Brillengläser auszugleichen. In fortgeschrittenen Stadien sind allerdings die Abbildungsfehler bei zunehmendem irregulärem Astigmatismus nicht mehr mit Brille

ausreichend korrigiert, um akzeptable Sehleistungen zu erzielen. Als nächste Therapiemöglichkeit kommt zu diesem Zeitpunkt die Anpassung formstabiler Kontaktlinsen zum Einsatz. Es werden vor allem sauerstoffdurchlässige, formstabile Kontaktlinsen (Rigid Gas Permeable, RGP-Linse) verwendet (Zadnik et al. 1998).

Bei Kontaktlinsenintoleranz oder nicht zufriedenstellenden Visus-Ergebnissen durch die obengenannten konservativen Behandlungsstrategien steht die Implantation von intrakornealen Ringsegmente (ICRS) als Alternative zur Verfügung. Diese Methode ist ursprünglich zur Behandlung geringgradiger Myopien entwickelt worden (Liu et al. 1999). Dabei handelt es sich um eine minimalinvasive Operationstechnik, bei der dünne bogenförmige Kunststoffsegmente aus Polymethylmethacrylat (PMMA) in das periphere Hornhautstroma implantiert werden. Diese bewirken eine mechanische Stabilisierung der Hornhaut sowie eine durch die Abflachung der Hornhautmitte resultierte Abnahme der Keratometerwerten. Wichtige Voraussetzungen für die ICRS-Implantation sind eine narbenfreie optische Achse und eine ausreichende Hornhautdicke von mindestens 450 µm in der 6-mm-Zone (Implantationsstelle) (El-Husseiny et al. 2016).

Bei weit fortgeschrittenem Keratokonus versagen meistens alle anderen konservativen oder chirurgischen Verfahren, eine akzeptable Sehschärfe zu erzielen. Als Therapie der Wahl wird dann eine Hornhautübertragung entweder als tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, DALK) oder als perforierende Keratoplastik durchgeführt (Seitz et al. 2013, Seitz et al. 2021). Hierbei gilt der Keratokonus als führende Indikation für eine Keratoplastik und das liegt größtenteils daran, dass Patienten mit Keratokonus die beste Prognose nach Hornhauttransplantation hinsichtlich der erreichten Sehschärfe und des Risikos einer Transplantatabstoßung haben (Böhringer et al. 2010). Die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) weist aufgrund der weniger invasiven Operationstechnik und der fehlenden endothelialen Immunreaktionen eine niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik auf. Auf der anderen Seite wirken die komplexere chirurgische Technik bei der DALK und der damit verbundene häufige intraoperative Umstieg auf das perforierende Verfahren besonders unattraktiv, so dass die perforierende Keratoplastik weiterhin die Vorzugstechnik bei den an Keratokonus erkrankten Hornhäuten bleibt (Cursiefen et al. 2016).

Keine der oben erwähnten Behandlungsoptionen kann das Fortschreiten des Keratokonus aufhalten oder wenigstens verzögern.

Ein weiterer therapeutischer Einsatz, die Kollagenquervernetzung des Hornhautstromas, auch „Corneal Collagen-Crosslinking“ genannt, verspricht die Progression dieser ektatischen Hornhaut-Erkrankung deutlich zu verlangsamen oder sogar vollständig zum Stillstand zu bringen (Wollensak et al. 2003 b, Seitz et al. 2021).

2.2. Corneal Collagen-Crosslinking

Sollte es zur Progredienz des Keratokonus kommen, so empfiehlt sich ein Riboflavin-UV-A-Crosslinking (CXL), sofern die stromale Hornhautdicke an der dünnsten Stelle ($> 400 \mu\text{m}$) dieses zulässt und keine zentrale visusrelevante Narbenbildung besteht (Maier et al. 2019, Seitz et al. 2021). Das Ziel des CXL beim Keratokonus ist es, die Stabilität der Hornhaut zu verbessern. Die Kollagenfasern im Hornhautstroma werden beim CXL durch Riboflavin und unter Einwirkung von UV-A-Licht vernetzt (Spörl und Seiler 1999, Seitz et al. 2021).

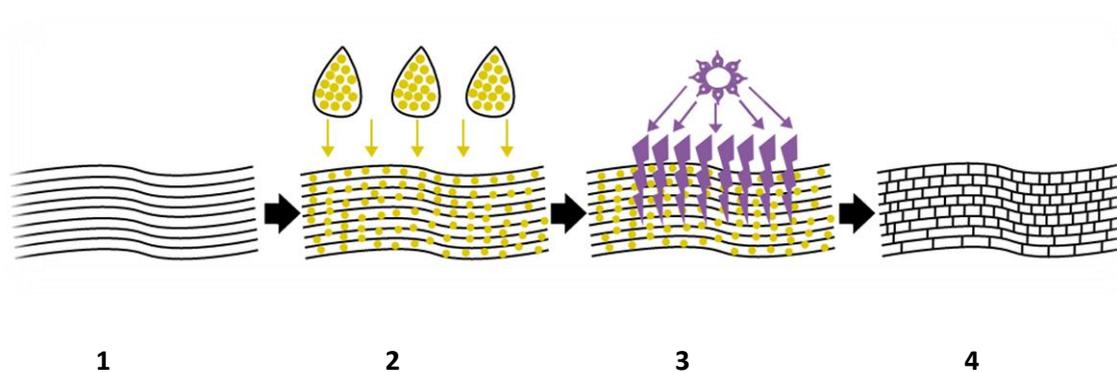


Abbildung 2.2.: Schematische Beschreibung der Crosslinking-Prozedur: (1) die Fibrillen des Stromas der Hornhaut (nach Entfernung des Epithels), (2) Anwendung der Riboflavin-haltigen Augentropfen, (3) Bestrahlung der Hornhaut mit UV-Licht (UVA), (4) quervernetzte Fibrillen der Hornhaut

Die Methode der kornealen Kollagenquervernetzung (Corneal Collagen-Crosslinking) wurde im Jahr 1998 von Spörl et al. beschrieben und in der Universitätsaugenklinik Dresden eingeführt, um die weitere Progression des Keratokonus zu verhindern (Spörl et al. 1998). Dies ermöglicht es, über einen längeren Zeitraum formstabile Spezial-Kontaktlinsen für Keratokonus-Patienten tragen zu können oder auch den Zeitpunkt einer Keratoplastik hinauszuzögern (Wollensak et al. 2003 b, Seitz et al. 2021). Die Effektivität des CXL wurde in

zwei prospektiven randomisierten Studien nachgewiesen (Wittig-Silva et al. 2014, Lang et al. 2015, Seitz et al. 2021).

2.2.1. Wirkprinzip

Die Kollagenquervernetzung der an Keratokonus erkrankten Hornhaut zielt darauf ab, mittels Applikation von Riboflavin (Vitamin B2 Derivat) in Kombination mit ultraviolettem Licht (UV-A Bestrahlung) in das Hornhautstroma hinein eine mechanische Stabilisierung des Kollagengerüsts und somit eine Erhöhung der kornealen Steifigkeit zu bewirken.

Bei diesem Vernetzungsprozess hat Riboflavin zwei Funktionen zu erfüllen. Zum einen absorbiert Riboflavin den größten Teil des energiereichenden UV-Lichts im Hornhautstroma. Somit werden tiefer gelegene Strukturen wie Endothel, Linse und Retina vor der Bestrahlung geschützt. Zum anderen wirkt das Riboflavin als Photosensibilisator und induziert eine photooxidative Reaktion mit Entstehung von freien Sauerstoffradikalen als Resultat. Diese wiederum führen zur Entwicklung von zusätzlichen kovalenten Verbindungen zwischen den Kollagenfibrillen und somit zu einer biomechanischen Versteifung der kornealen Kollagenfasern.

Zu den strukturellen Veränderungen nach kornealer Quervernetzung zählen eine Dickenzunahme der Kollagenfasern sowie eine erhöhte Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau des kornealen Stromas (Wollensak et al. 2004, Spörl et al. 2004). Weiterhin kommt es Infolge der Riboflavin-/UV-A-Behandlung im anterioren Stroma zur Apoptose der Keratozyten mit anschließender vollständiger Repopulation innerhalb von wenigen Monaten (Wollensak et al. 2004).

2.2.2. Behandlungsprotokoll

Anhand des konventionellen „Dresdener Protokolls“ zur Kollagenquervernetzung einer an Keratokonus erkrankten Hornhaut (Wollensak et al. 2003 a, Seitz et al. 2021) beschränkt sich die Indikation zur Behandlung nur auf die Fälle mit nachgewiesener Progression der Erkrankung. Die Progression des Keratokonus wird hierbei durch den Anstieg der maximalen Hornhautbrechkraft und der Hornhautbrechkraft an der am steilsten Stelle des Keratokonus in der Hornhauttopographie (K_{max} , zentraler Hornhaut-Brechwert) von mindestens 1 Dioptrie (dpt) in einem Jahr, die Verschlechterung des Visus oder die Notwendigkeit neuer Kontaktlinsen häufiger als 1-mal in 2 Jahren definiert.

Das standardisierte Verfahren der Kollagenquervernetzung anhand des „Dresdener Protokolls“ hat sich inzwischen durchgesetzt und wird mit verschiedenen Modifikationen in Bezug auf die Bestrahlungsintensität und Bestrahlungsdauer weltweit verabreicht. Die Behandlung erfolgt unter sterilen Bedingungen und fängt mit Applikation einer Tropfanästhesie und Einsetzen eines Lidsperrers am betroffenen Auge. Anschließend wird im Zentrum der Hornhaut eine Epithelabrasio (Durchmesser von 8 mm) durchgeführt und 0,1%ige Riboflavinlösung (ohne Dextran) alle 2 Minuten für 30 Minuten auf die Hornhaut getropft, bis das Riboflavin als grünlicher Flare in der Vorderkammer nachweisbar wird. Dabei wird eine Ultraschallpachymetrie nach Abrasio und direkt vor der Bestrahlung durchgeführt, um eine ausreichende Hornhaut-Dicke von mindestens 400 μm und somit die Schonung des Endothels zu gewährleisten. Dann wird das Auge 30 Minuten lang mit UV-A-Licht mit einer Wellenlänge von 370 nm und einer Intensität von 3 mW/cm^2 unter weiterer Applikation von Riboflavintropfen alle 5 Minuten bestrahlt. Im Anschluss an die Bestrahlung erhält der Patient antibiotische und benetzende Augentropfen. Eine Verbands-Kontaktlinse wird zur Schmerzlinderung und ungestörten Epithelheilung eingesetzt. Nach kornealer Reepithelisierung werden steroidhaltige Augentropfen über einige Wochen appliziert (Raiskup et al. 2015).

2.2.3. Klinische Anwendungen

Das korneale Crosslinking hat den großen Vorteil gegenüber anderen operativen Verfahren, dass es ambulant durchführbar, kostengünstig und mit geringer Komplikations- und Nebenwirkungsrate behaftet ist. Keratokonus bleibt die Hauptindikation für die Anwendung dieser Behandlungsmethode, wobei das Indikationsspektrum ständig erweitert wird. Heutzutage werden mittels kornealer Quervernetzung routinemäßig auch andere ektatischen Erkrankungen behandelt, wie die Pellucide Marginale Degeneration (PMD) und LASIK-induzierte iatrogene Keratektasien (Hafezi et al. 2007). Außerdem wird sie zunehmend für die Behandlung therapieresistenten infektiösen Keratitiden und auf Grund ihres anti-ödematösen Effektes auch für die Behandlung von bullösen Keratopathien eingesetzt (Wollensak et al. 2009, Moren et al. 2010, Sauer et al. 2010). Ebenfalls erfolgreich wurde sie bei einschmelzenden kornealen Prozessen appliziert (Schnitzler et al. 2000).

Entscheidend bleibt trotzdem eine kritische Evaluation und Indikationsstellung nur bei nachgewiesener Progression des Keratokonus, um eine unnötige Belastung des Patienten zu vermeiden. Auf der anderen Seite ist eine zeitnahe Behandlung für Patienten mit Keratokonus und Atopie von großer Bedeutung, da diese ein erhöhtes Progressionsrisiko wegen meist juckreizbedingten starken Augenreibens sowie ein erhöhtes Abstoßungsrisiko nach perforierender Keratoplastik aufweisen. In solchen Fällen sollte die Behandlung möglichst im Anfangsstadium erfolgen, da eine Dicke der Hornhaut von mindestens 400 µm stets erforderlich ist, um eine bestrahlungsinduzierte Endothelschädigung zu vermeiden.

2.3. Zielsetzung und Fragestellung

2.3.1. Zielsetzung

Obwohl es sich beim kornealen Crosslinking um einen minimal invasiven Eingriff handelt, wird die relativ lange Bestrahlungsdauer von manchen Patienten als unangenehm empfunden, was die letzten Jahre zum Ersetzen des bisherigen Standardprotokolls durch neue Behandlungsstrategien mit verkürzter Bestrahlungsdauer führte.

Nach dem photochemischen Gesetz der Reziprozität (Bunsen-Roscoe Gesetz) wird durch eine verkürzte Bestrahlungsdauer mit entsprechender Erhöhung der Bestrahlungsintensität das gleiche photochemische Resultat erreicht, vorausgesetzt dass die gesamte Dosis unverändert bleibt. Nach diesem Prinzip lässt sich die gesamte Behandlungsdauer verkürzen während die gesamte Bestrahlungsexposition ($5,4 \text{ J/cm}^2$) erhalten bleibt (Bunsen & Roscoe 1862, Schumacher et al. 2011, Sherif 2014, Ulusoy et al. 2017, Woo et al. 2017, Toker et al. 2017, Wen 2018, Shajari et al. 2019, Kirgiz 2019, Ağca et al. 2020, Seitz et al. 2021, Xanthopoulou et al. 2022).

Ziel unserer Arbeit ist die Effektivität und die Sicherheit des neuen Behandlungsprotokolls mit kürzerer Bestrahlungsdauer und dafür höherer Bestrahlungsintensität (Accelerated-Crosslinking) zu evaluieren und die funktionellen und morphologischen Langzeitergebnisse mit den Langzeitergebnissen nach konventionellem Crosslinking zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurden die an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes im Zeitraum zwischen 2006 und 2013 durchgeführten Crosslinking-Eingriffe nach dem "Dresdener Protokoll" (CXL) sowie dem „Accelerated Protokoll“ (AXL) lückenlos dokumentiert und retrospektiv über den Zeitraum von 24 Monaten statistisch aufgearbeitet, um ein Profil vom zu erwartenden Outcome und den potentiellen Möglichkeiten und Risiken zu erstellen.

2.3.2. Fragenstellung

Folgende Fragen gilt es zu beantworten:

1. Wie haben sich die morphologischen Befunde, die topographischen Messungen sowie die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf die Refraktion und die Sehschärfe nach dem kornealen Crosslinking über die Beobachtungszeit in den zwei Behandlungsgruppen verändert?
2. Welchen Einfluss hat die UV-A-Bestrahlung auf den Endothelzellbefund in den beiden Behandlungsgruppen?
3. Weisen die zwei Behandlungsmethoden über den Beobachtungszeitraum signifikante Unterschiede in Bezug auf die Effektivität (Spaltlampenbefunde, Topographie, Refraktion, Sehschärfe) und die Sicherheit (Endothelzellbefund, Tonometrie) auf?
4. Ist das Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt ein möglicher Prädiktor für die Effektivität und Sicherheit des kornealen Crosslinking?

3. Patienten und Methoden

Der Keratokonus beginnt typischerweise in der Pubertät und geht mit einer oft progressiven, irregulären Vorwölbung und Verdünnung der Kornea an der Kegelspitze einher (Seitz 2021). Auch die Bewertung der Hornhautdicke im Verlauf stellt daher ein wesentliches Kriterium in der Beurteilung eines Keratokonus und der entsprechenden Therapie dar.

3.1. Studiendesign und Behandlungspopulation

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden insgesamt **77 Augen** (40 linke und 37 rechte Augen) von **57 Patienten** eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2013 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) ein korneales Collagen-Crosslinking bei progressivem Keratokonus durchgeführt wurde. Dabei stammten 16 der untersuchten Augen von weiblichen und 61 von männlichen Patienten. Das mittlere Alter der Patienten betrug $33,87 \pm 10,83$ Jahre (12 bis 55 Jahre, Median 34 Jahre) (Tabelle 3.1).

Bei keinem der Patienten waren außer einem progressiven Keratokonus und den für Keratokonus typischen klinischen Zeichen wie unter 2.1.4 beschrieben anderweitige Besonderheiten dokumentiert. Insbesondere wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt: vorangegangene operative Eingriffe am Auge, ausgeprägte korneale Narbenbildung, Glaukom, Linsentrübung, Uveitis oder andere entzündliche Erkrankungen des Auges. Kontaktlinsenkaenz für mindestens drei Tage vor dem geplanten Untersuchungstermin jeweils am betroffenen Auge beim Tragen weicher bzw. harter formstabiler Kontaktlinsen war eine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Es erfolgten stets mindestens zwei präoperative Untersuchungen im Abstand von 12 Monaten in der Hornhautsprechstunde der Poliklinik um die Progression der Erkrankung

nach den Kriterien des „Dresdener Protokolls“ festzulegen. Postoperativ wurden die Patienten in einem definierten postoperativen Raster (1 Tag, 4-7 Tage, 6 Wochen, 6 Monate, 12 Monate und weiterhin jährlich) untersucht und beraten. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 702 Tage.

Patientenanzahl und –alter (gesamt und pro Behandlungsgruppe)	Alter in Jahren
Gesamtkollektiv, Anzahl Patienten (77)	
Mittelwert Alter	33,87
Standardabweichung	10,83
Median	34
Min.	12
Max.	55
CXL, Anzahl Patienten (50)	
Mittelwert Alter	31,28
Standardabweichung	10,76
Median	31
Min.	12
Max.	55
AXL, Anzahl Patienten (27)	
Mittelwert Alter	38,66
Standardabweichung	9,40
Median	38
Min.	22
Max.	52

Tabelle 3.1: Deskriptive Statistik der Patientenverteilung nach Alter und Behandlungsgruppe mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Wertebereich (Minimum bis Maximum)).

3.2. Operative Techniken und Gruppeneinteilung

Von 7 Operateuren wurden, in der Regel in Tropfanästhesie, insgesamt 77 Augen von 57 Patienten einer kornealen Kollagenquervernetzung unterzogen. Das Verfahren war dem **konventionellen Crosslinking Protokoll (CXL)** wie unter 2.2.2 beschrieben beziehungsweise dem **Accelerated-Crosslinking Protokoll (AXL)** mit verkürzter Bestrahlungsdauer von 5 Minuten und Erhöhung der Bestrahlungsintensität auf 18 mW/cm² entsprechend. Dabei wurde als UV-A-Bestrahlungsgerät das „UV-X™ Corneal Crosslinking System“ (Peschke GmbH, Boesch 67, 6331 Huenenberg, Schweiz) mit einer Bestrahlungsdauer von 30 Minuten bzw. das „CCL-Vario Cross Linking System“ (Peschke GmbH) mit einer Bestrahlungsdauer von 5 Minuten eingesetzt.

Als Photosensibilisator und Lichtschutz-dienendes Medium wurde isotone 0,1%ige Riboflavin Lösung ohne Dextran (Riboflavin-5-phosphat 5mg/ml aufgelöst in 0,9%iger Kochsalzlösung) in steril angefertigten 3,0 ml (entspricht ungefähr 60 Tropfen) „MedioCROSS®“ Spritzen appliziert. Der Hersteller war die Firma Medio-Haus Medizinprodukte GmbH (MEDIO-HAUS-MEDIZINPRODUKTE GmbH, Brunswiker Str. 50, 24105 Kiel). Die Lösung wurde nach Versand bis zur Verwendung gekühlt und lichtgeschützt aufbewahrt.

In Abhängigkeit vom verwendeten Behandlungsprotokoll wurden die Studienaugen in zwei Gruppen aufgeteilt. Daraufhin wurden in die erste Behandlungsgruppe **50 Augen** eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2006 bis 2013 einem konventionellen Crosslinking gemäß Dresdener Behandlungsprotokolls unterzogen haben. In die zweite Gruppe wurden **27 Augen** eingeschlossen, die im gleichen Zeitraum mittels accelerated Crosslinking behandelt wurden.

3.3. Erfasste Messdaten

In diese retrospektive Studie wurden neben den patientenbezogenen und operationsspezifischen Daten die Messgrößen aus den Voruntersuchungen sowie den konsequent durchgeführten postoperativen Untersuchungen nach kornealem Crosslinking erhoben. In das Erhebungsprotokoll wurden folgende Zielgrößen (Main Outcome Measures) aufgenommen:

- Ergebnisse der vollständigen spaltlampenmikroskopischen ophthalmologischen Untersuchung des jeweiligen Auges
- Unkorrigierter und korrigierter Visus
- Objektive Refraktion
- Augeninnendruck
- Topometrische und pachymetrische Messdaten aus der Scheimpflug-Tomographie (OCULUS Pentacam®)
- Endothelzelldichte der Hornhaut

3.3.1. Spaltlampenbefund

Bei den untersuchten Augen wurden retrospektiv aus den Voruntersuchungen sowie den postoperativen Verlaufskontrollen die klinischen Hornhautzeichen des Keratokonus der Patientenakte entnommen (prominentes Knötchen, subepitheliale und tiefstromale Hornhautnarben, Vogtsche Linien, Fleischer Ring, parazentrale Hornhaut-Verdünnung, Descemetruptur).

Zusätzlich wurden aus den postoperativen Vorstellungen gegebenenfalls vorhandene Entzündungszeichen (korneales Haze, Hornhaut-Einschmelzung, korneales Infiltrat, Vorderkammer-Reizzustand) in das Erhebungsprotokoll eingetragen.

Nicht zuletzt wurde die Dauer bis zur vollständigen Re-Epithelialisierung als postoperative Zielgröße dokumentiert.

3.3.2. Refraktion und Visus

Die **Sehschäfte** wird über die Norm DIN EN ISO 8596 (DIN EN ISO 2020) definiert und wurde mit ISO-Standardsehzeichen (Landolt-Ringen) gemessen. Erfasst wurde als Sehschärfe (minimum separable) der Kehrwert des Auflösungsvermögens in Bogenminuten. Die Norm beschreibt die logarithmische Einteilung der Visus-Stufen (Wesemann, Schiefer, Bach, 2010).

Die Sehschärfe (Visus) kann in verschiedenen Einheiten gemessen werden. Gebräuchlich sind Sehschärfe, Snellen, MAR (Minimum Angle of Resolution, minimaler Auflösungswinkel) und logMAR. Dieser ist der zur Basis 10 logarithmierte Wert des MAR und stellt die Sehschärfe somit in einer logarithmischen Skala dar. Grund dafür ist die bessere Handhabung für statistische Auswertungen und die Sehschärfenabstufung (Angehrn 2009). Am aussagekräftigsten für die Wissenschaft ist die Angabe des Visus in logMAR.

Die Refraktion wurde zuerst mit dem Autorefraktometer „Tonoref II“ (Nidek, CO, LTD, Vertrieb Deutschland: OCULUS, Wetzlar) bestimmt. Danach erfolgte ein subjektiver Feinabgleich der Sehschärfe in 5 m Abstand (Fernvisus) mit sphärozyklindrischen Korrekturgläsern und anschließend die Bestimmung des korrigierten Brillenvisus (cum correctione, cc-Visus) sowie ein Sehtest ohne Brillenkorrektur (sine correctione, sc-Visus).

Die dimensionslosen Daten für die korrigierte Sehschärfe wurden in dieser Arbeit sowohl als Dezimal-Visus als auch als logMAR-Visus erhoben. In dieser Auswertung wurde auf den logMAR-Visus fokussiert.

Das „**Sphärisches Äquivalent**“ (SÄQ) bezeichnet die durchschnittliche sphärische Brechkraft einer sphäro-zyklindrischen Linse, ihre mittlere Korrektur auf Brillenebene für die Fernkorrektur. Die Norm DIN EN ISO 11979-7:2018-08 definiert die Messdistanz für Fernkorrektur als Wegstrecke von 4 bis 6 m.

Dies bedeutet, dass mit dem Sphärischen Äquivalent ein Mittelwert angegeben wird, den eine Linse mindestens haben sollte, damit sie zu dem jeweiligen Auge passt. Klinisch erhoben wird dabei die Sphäre (Basiskurve), der Zylinder dann als Sphärisches Äquivalent. Das Sphärische Äquivalent wird wie folgt berechnet:

$$\text{Sphärisches Äquivalent (dpt)} = \text{Sphäre (dpt)} + \frac{1}{2} \cdot \text{Zylinder (dpt)}$$

3.3.3. Augeninnendruck

Nach Bestimmung der Refraktion sowie des Visus mit und ohne Brillenkorrektur erfolgte bei jeder Vorstellung die Messung des intraokularen Drucks (IOD) in mmHg mit dem Applanationstonometer „AT 900®“ nach Goldmann der Firma Haag-Streit, Wedel (Deutschland).

3.3.4. Tomographie der Hornhaut

Eine Zunahme der maximalen Krümmung der Hornhautvorderfläche (Kmax) um mehr als 1 dpt innerhalb eines Jahres lässt die Vermutung der Progression eines Keratokonus zu. Die Bewertung von Kmax stellt daher ein wesentliches Kriterium in der Bewertung eines Keratokonus und der entsprechenden Therapie dar.

Die Geräte der OCULUS Pentacam® Serie sind Tomographiegeräte, die ein dreidimensionales Modell der Hornhaut rekonstruieren, welches die Grundlage aller weiteren Berechnungen darstellt: Topographie von Hornhautvorder- und Hornhauatrückfläche, Hornhaut-Pachymetrie sowie Analyse der Vorderkammer mit Berechnung von Kammerwinkel, Kammervolumen und Kammertiefe (Eppig et al. 2011). Alle Studienaugen wurden bei jeder Visite vor der Bestimmung des Augeninnendrucks mit dem OCULUS Pentacam® HR untersucht.

Für die Evaluierung der Effektivität des Crosslinking wurde in dieser Studie der postoperative Verlauf des tomographischen Brechwertes der Hornhaut an der Stelle der höchsten Brechkraft (Kmax) sowie der verschiedenen Indizes aus der topographischen Hornhautdarstellung der OCULUS Pentacam® HR ausgewertet. Die hier verwendeten Hornhautindizes fassen alle wichtigen Messdaten der Topographie der Hornhautvorderfläche zusammen, wodurch eine vollständige Beschreibung der Hornhautvorderfläche in der zentralen 8mm Zone erfolgt. Die erhobenen Messdaten sind:

- **Keratoconus-Index (KI)** beschreibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Keratokonus. Dieser Index zeigt speziell bei Keratokonus erhöhte Werte an und geht in die Berechnung des TKC ein.
- **Central Keratoconus-Index (CKI)** ist ein spezieller Parameter, welcher zur Diagnostik des zentralen Keratokonus dient.
- **Radius minimum (Rmin)** charakterisiert die stärkste Krümmung (kleinster Radius) im gesamten Messfeld und ist bei Keratokonus-Augen niedriger als normal.
- **Index of Surface Variance (ISV)** beschreibt die Abweichung der lokalen Hornhautradien vom Mittelwert. Dieser Wert ist bei irregulären Hornhautoberflächen wie z.B. bei Keratokonus, Astigmatismus und Hornhautnarben erhöht.
- **Index of Vertical Asymmetry (IVA)** beschreibt ein Maß für die Symmetrie der Hornhautradien bezüglich des horizontalen Meridians als Spiegelungsachse und erhöht sich bei schrägen Astigmatismusachsen, Keratokonus oder limbären Extasien.
- **Index of Height Asymmetry (IHA)** zeigt die Symmetrie der Höhenwerte bezüglich des horizontalen Meridians als Spiegelungsachse, wie IVA, jedoch mit hoher Sensitivität.
- **Index of Height Decentration (IHD)** ist ein Maß für die Asymmetrie der Hornhaut ausgedrückt in Höhendaten. Dieser Wert ist speziell bei dezentrierten Befunden wie dem typischen nach temporal unten verlagerten Konus erhöht.
- **Topographische Keratokonus Klassifikation (TKC)** basiert auf der topographischen Analyse der Hornhautvorderfläche und ist an die klinische Einteilung nach Amsler/Muckenhirn in vier Grade angelehnt.
- **Maximale Krümmung der Hornhautvorderfläche (Kmax)** (maximum keratometry) in Dioptrien, deren Bewertung der Zunahme des maximalen Krümmungswertes der Hornhautvorderfläche als gängiges Kriterium zur Bestimmung der Progression eines Keratokonus gilt.

3.3.5. Endothelzelldichte

Über den Stoffwechsel der Hornhaut gibt auch die Beschaffenheit des Hornhautendothels Auskunft. So gilt es auch im Rahmen der Therapie eines Keratokonus die Endothelzell-Dichte, die -Größe und die -Beschaffenheit auszuwerten. Die Bewertung der Endothelzelldichte gilt als verlässliche Größe zur Beschreibung der Sicherheit der in dieser Studie angewendeten Verfahren.

Die Sicherheit der beiden Behandlungsmethoden wurde im postoperativen Verlauf durch die Auswertung der Endothelzelldichte mittels Spiegelmikroskop EM-3000 (Tomey) evaluiert. Die Untersuchung erfolgte am jeweils betroffenen Studienaue vor der Bestimmung des Augeninnendrucks.

Das Spiegelmikroskop „EM-3000“ dient zur Darstellung des Hornhaut-Endothels. Automatisch wird das Bild von Hornhautendothelzellen mit Hilfe der Benutzer-Software analysiert. Hierdurch ist nicht nur die Zelldichte sondern auch das Mosaik des Endothels beurteilbar. Die Zelldichte und der Anteil an hexagonalen Zellen stellen die wichtigsten Aussagen dieser Untersuchung dar.

Die erfassten Messgrößen werden wie folgt interpretiert:

- Anzahl der untersuchten Endothelzellen im Bildausschnitt (Anzahl Kerne/Bildausschnitt).
- Endothelzelldichte in Zellen pro mm^2 : Diese Messgröße entspricht dem bekanntesten Parameter zur Beurteilung des Endothels. Eine hohe Zelldichte korreliert mit einem gesunden Endothel und umgekehrt eine niedrige Zelldichte korreliert mit einem geschädigten Endothel (CD). Die Therapie eines Keratokonus richtet sich neben anderen Faktoren (z.B. Visus) auch nach Endothelzelldichte (Number).
- Hornhautdicke in μm : Die Hornhautdicke des Menschen liegt durchschnittlich bei ca. 550 μm . Die Messung und Bewertung der Hornhautdicke ist im Verlauf der

Betreuung eines Keratokonus-Patienten von substantieller Bedeutung für das weitere therapeutische Vorgehen (Corneal Thickness (CT))

- Standardabweichung der Zellgröße. Aus der Zelldichte sind die Zellgröße und ihre Abweichung von der Norm zu entnehmen. Dieser Parameter stellt einen weiteren wesentlichen Wert für das weitere therapeutische Vorgehen dar (Standard Deviation of cell area (SD))
- Größte Zellfläche in μm^2 . Defekte im einlagigen Endothel werden durch Größenwachstum der verbliebenen Zellen kompensiert. Die Vermessung und Bewertung der größten Zellfläche ist substantiell für das weitere therapeutische Vorgehen (Maximum cell area (Max))
- Kleinste Zellfläche in μm^2 (Minimum cell area (Min))
- Variations-Koeffizient der Zellgröße. Aus der Zelldichte ergeben sich die Zellgröße und die Varianz der Zellgröße (durchschnittliche Zellgröße/Standardabweichung x 100), die als sensibelster Parameter für endotheliale Dysfunktion gilt. Ein Varianz Koeffizient von über 40 gilt als pathologisch, man spricht dann von Polymegathismus. Pleomorphismus beschreibt die Abweichung von der hexagonalen Grundform der Endothelzelle. Ein Anteil von weniger als 50% hexagonaler Zellen gilt als pathologisch (Latz 2018) (Coefficient of Variation of cell area (CV)).

3.4. Statistische Analyse

Die zum Teil aus den vorhandenen Papierakten der Patienten und zum Teil aus den im Jahr 2016 etablierten elektronischen Patientenakten erhobenen Daten wurden mit einer eigens erstellten relationalen Datenbank (Microsoft, Access) erfasst.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm SPSS Version 26 (Statistik Programm für Sozialwissenschaften, SPSS, IBM, USA) durchgeführt.

In unserer Auswertung wurden die Daten zu...

- cc-Visus (Dezimal, logMAR)
- sphärisches Äquivalent (SÄQ)
- maximale Hornhautbrechkraft (Kmax)
- Endothelzelldichte (CD)
- intraokularer Druck (IOD)
- Hornhautdicke nach Abrasio (HHDICKABR)
- Hornhautdicke direkt vor Bestrahlung (HHDICKPO)

...erfasst.

Diese numerischen, deskriptiven Ergebnisse umfassten Mittelwert, Median, Standardabweichung (STD), Minimum (Min.) und Maximum (Max.), und wurden sowohl für die beiden Gruppen separat als auch für das Gesamtkollektiv zu den jeweiligen Zeitpunkten ausgewertet.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels univariatem ANOVA-Verfahren. Der Ausdruck „ANOVA“ steht für „analysis of variance“. Mit diesem Analyseverfahren untersucht man, ob sich die Mittelwerte verschiedener Gruppen statistisch signifikant unterscheiden. Mit dem ANOVA-Verfahren können mehr als zwei Gruppen zeitgleich verglichen werden.

ANOVA-Modell überbrückt fehlende Daten, wenn nicht zu jedem Zeitpunkt Daten vorhanden sind. Deshalb wurde dieses Modell von uns gewählt.

Als nominalskalierte unabhängige Variablen wurden von uns die Gruppen CXL und AXL betrachtet, als intervallskalierte abhängige Variablen z.B. der Visus, die Endothelzelldichte, das Sphärische Äquivalent und die maximalen Hornhautbrechkraft betrachtet.

P-Werte von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Sie beruhen auf einem zweiseitigen statistischen Hypothesentest.

Die Zusammenhänge zwischen den normalverteilten untersuchten Parametern wurden mittels Korrelationsanalyse nach Pearson ermittelt.

In der folgenden Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der potentiellen Effektgröße **Patientenalter** zum Behandlungszeitpunkt und den Zielgrößen **korrigierte Sehschärfe (cc-Visus)**, **maximale Hornhautbrechkraft (Kmax)** sowie **Endothelzelldichte (CD)** 12 Monate und 24 Monate postoperativ im Gesamtkollektiv und in jeder Subgruppe mittels Pearson's Test ermittelt.

Der Korrelationskoeffizient „r“ nach Pearson beschreibt die Stärke eines Zusammenhangs von zwei metrisch skalierten Variablen und liegt zwischen -1 und 1. Ein Korrelationskoeffizient in Richtung -1 beschreibt einen stark negativen Zusammenhang, einen stark positiven Zusammenhang versteht man bei Korrelationskoeffizienten in Richtung +1. Mit dem p-Wert wird beschrieben, wie deutlich (signifikant) sich der Korrelationskoeffizient r von 0 unterscheidet. Bei p-Werten von unter 0,05 spricht man von „statistisch signifikant“.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Datenanalyse

4.1.1. Demographische Daten

Unsere Studie umfasste 400 Datensätze. Es wurden insgesamt 77 Augen von 57 Patienten untersucht. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der durchgeführten Behandlungsmethode in die folgenden zwei Patientengruppen:

- Die Gruppe des konventionellen Crosslinking Protokolls (CXL)
- Die Gruppe des Accelerated-Crosslinking Protokolls (AXL)

In die erste Gruppe wurden 50, und in die zweite Gruppe 27 Augen eingeschlossen.

Insgesamt lag der Anteil der männlichen/weiblichen Patientenaugen bei 61/16, in der CXL Gruppe bei 41/9 und in der AXL Gruppe bei 20/7.

Im Gesamtkollektiv betrug das mittlere Alter der Patienten $33,87 \pm 10,83$ Jahre (12 bis 55 Jahre, Median 34 Jahre). Wie aus der Tabelle 4.1.1 zu entnehmen ist, war das mittlere Alter in die Gruppe des AXL etwa um 7 Jahre höher als in die Gruppe des CXL.

	Gesamtkollektiv	CXL	AXL
Alter in Jahren			
Mittelwert \pm STD	$33,87 \pm 10,83$	$31,28 \pm 10,76$	$38,67 \pm 9,40$
Median	34	31	38

Tabelle 4.1.1: Altersverteilung innerhalb der untersuchten Behandlungsgruppen mit Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung (STD) und dem Median.

4.1.2. Darstellung der untersuchten Parameter und deren Verteilung in den einzelnen Untergruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraums

Die Mittelwerte und Standardabweichungen (STD) sowie die Medianwerte der untersuchten Parameter (cc-Visus, sphärisches Äquivalent, maximale Hornhautbrechkraft, Endothelzelldichte, intraokularer Druck, Hornhautdicke nach Abrasio, Hornhautdicke direkt vor Bestrahlung) in ihrer Verteilung in den Gruppen und im Gesamtkollektiv zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in den Tabellen 4.1.2.1 – 4.1.2.4 dargestellt.

- Untersuchte Parameter (präoperativ)

Mittelwert ± STD Median	Gesamtkollektiv	CXL	AXL
cc-Visus (logMAR)	0,43 ± 0,26 0,40	0,41 ± 0,28 0,40	0,44 ± 0,23 0,40
SÄQ (dpt)	-4,05 ± 3,01 -4,44	-4,11 ± 3,02 -4,63	-3,75 ± 3,09 -3,25
Kmax (dpt)	56,00 ± 5,17 56,50	55,55 ± 5,56 55,70	55,86 ± 4,48 53,60
CD (1/mm²)	2340 ± 371 2446	2345 ± 352 2429	2544 ± 406 2478
IOD (mmHg)	12,5 ± 3,06 12,00	12,6 ± 3,31 12,00	12,4 ± 2,76 12,00
HHDICKABR (µm)	441,72 ± 55,03 430	435,75 ± 35,98 425	444,53 ± 62,84 438
HHDICKPO (µm)	388,83 ± 32,50 390	390,75 ± 30,48 390	385 ± 49,50 385

Tabelle 4.1.2.1: Übersicht die prä-operativen Werte der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubbrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD), der Hornhautdicke nach Abrasio (HHDICKABR) und der Hornhautdicke direkt vor der Bestrahlung (HHDICKPO) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

- Untersuchte Parameter (6 Monate postoperativ)

Mittelwert ± STD Median	Gesamtkollektiv	CXL	AXL
cc-Visus (logMAR)	0,32 ± 0,24 0,30	0,23 ± 0,14 0,30	0,39 ± 0,29 0,30
SÄQ (dpt)	-3,30 ± 3,11 -3,13	-4,20 ± 3,21 -3,88	-2,24 ± 2,75 -2,13
Kmax (dpt)	54,11 ± 5,68 55,45	54,11 ± 7,16 57,10	54,12 ± 4,42 55,20
CD (1/mm²)	2536 ± 221 2588	2548 ± 216 2611	2527 ± 234 2566
IOD (mmHg)	10,9 ± 2,57 10,50	10,5 ± 2,27 10,50	11,2 ± 2,8 10,50

Tabelle 4.1.2.2: Übersicht die Werte (6 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD), im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

- Untersuchte Parameter (12 Monate postoperativ)

Mittelwert ± STD Median	Gesamtkollektiv	CXL	AXL
cc-Visus (logMAR)	0,29 ± 0,25 0,22	0,23 ± 0,26 0,16	0,33 ± 0,25 0,35
SÄQ (dpt)	-3,06 ± 2,69 -3,50	-3,50 ± 2,58 -3,75	-2,76 ± 2,88 -3,50
Kmax (dpt)	58,34 ± 4,09 53,05	51,27 ± 6,41 50,80	52,15 ± 3,65 53,10
CD (1/mm²)	2436 ± 262 2505	2318 ± 174 2287	2466 ± 277 2510
IOD (mmHg)	12,8 ± 2,10 14,00	12,7 ± 2,81 14,00	12,8 ± 1,66 14,00

Tabelle 4.1.2.3: Übersicht die Werte (12 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

- Untersuchte Parameter (24 Monate postoperativ)

Mittelwert ± STD Median	Gesamtkollektiv	CXL	AXL
cc-Visus (logMAR)	0,33 ± 0,31 0,22	0,38 ± 0,30 0,22	0,02 ± 0,03 0,02
SÄQ (dpt)	-3,17 ± 3,82 -1,50	-3,17 ± 3,82 -1,50	Keine Daten
Kmax (dpt)	57,20 ± 10,31 61,70	57,20 ± 10,31 61,70	Keine Daten
CD (mm²)	2659 ± 246 2719	2619 ± 237 2696	2933 2933
IOD (mmHg)	13,9 ± 2,61 14	14,0 ± 2,83 14	13,0 13

Tabelle 4.1.2.4: Übersicht die Werte (24 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

4.2. Effektivität in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer

Die Effektivität der beiden Methoden wurde auf Grund der Daten des Erhebungszeitraums von 24 Monaten für...

- cc-Visus (logMAR), brillenkorrigerter Fernvisus
- SÄQ, Sphärisches Äquivalent
- Kmax, Maximale Hornhautbrechkraft
- Hornhautdicke

...bewertet.

4.2.1 Korrigierte Sehschärfe (cc-Visus)

Bei der präoperativen Kontrolle der **korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, LogMAR)** ergab sich ein mittlerer cc-Visus von 0,44 für die AXL Gruppe, und ein mittlerer cc-Visus von 0,41 für die CXL Gruppe.

Bei den postoperativen Kontrollen (6 Monate postoperativ) erzielte der korrigierte Visus für AXL Gruppe einen im Vergleich reduzierten Wert von 0,39, auch in der CXL Gruppe wurde eine Reduzierung auf 0,23 festgestellt.

Ein Jahr postoperativ pendelten sich die Werte auf 0,33 in der AXL-Gruppe, auf 0,23 in der CXL-Gruppe ein.

Zwei Jahre postoperativ wurde eine Verbesserung auf 0,02 in der AXL-Gruppe ermittelt, der auf Grund der geringen Datenmenge in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt kritisch gesehen werden muss. Die CXL-Gruppe zeigte eine Verbesserung von prä-operativ 0,41 auf 0,38.

Im Gesamtkollektiv wurde der cc-Visus präoperativ mit 0,43 bestimmt, betrug nach 6 Wochen 0,30, nach 6 Monaten 0,32, nach 12 Monaten 0,29 und nach 24 Monaten 0,33.

(siehe Tabelle 4.2.1, Abbildung 4.2.1.1 und Abbildung 4.2.1.2)

cc-Visus (logMAR)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	0,43	0,30	0,32	0,29	0,33
Standardabweichung	0,26	0,21	0,24	0,25	0,31
Median	0,40	0,30	0,30	0,22	0,22
Min.	0,00	-0,08	0,00	0,00	0,00
Max.	1,00	0,70	1,00	0,80	1,00
CXL					
Mittelwert	0,41	0,33	0,23	0,23	0,38
Standardabweichung	0,28	0,21	0,14	0,26	0,30
Median	0,40	0,30	0,30	0,16	0,22
Min.	0,00	-0,08	0,05	0,00	0,00
Max.	1,00	0,70	0,40	0,80	1,00
AXL					
Mittelwert	0,44	0,21	0,39	0,33	0,02
Standardabweichung	0,23	0,19	0,29	0,25	0,03
Median	0,40	0,22	0,30	0,35	0,02
Min.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Max.	1,00	0,52	0,40	0,70	0,05

Tabelle 4.2.1: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR) zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monaten) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

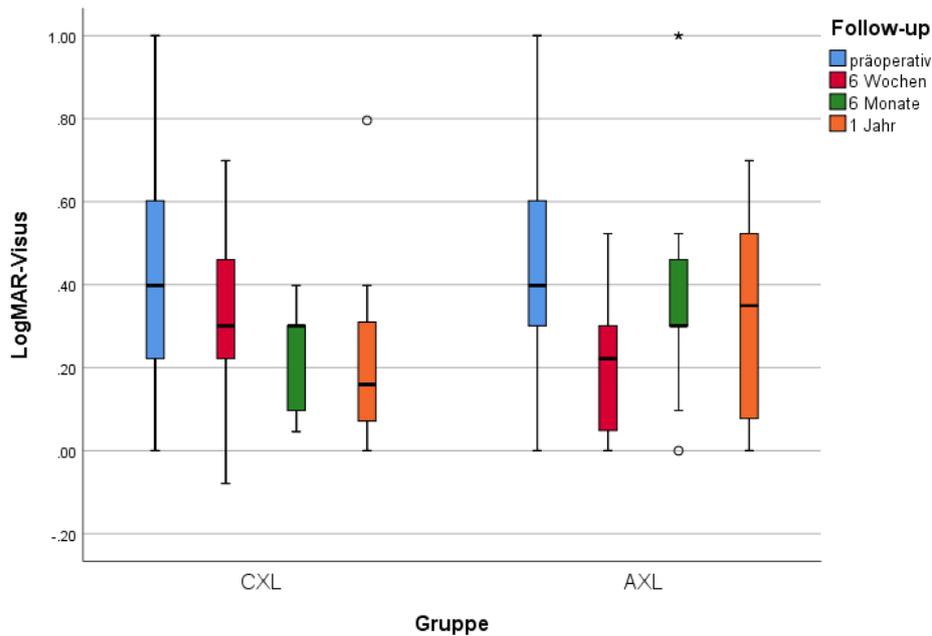


Abbildung 4.2.1.1: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus), Sehschärfe in logMAR über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

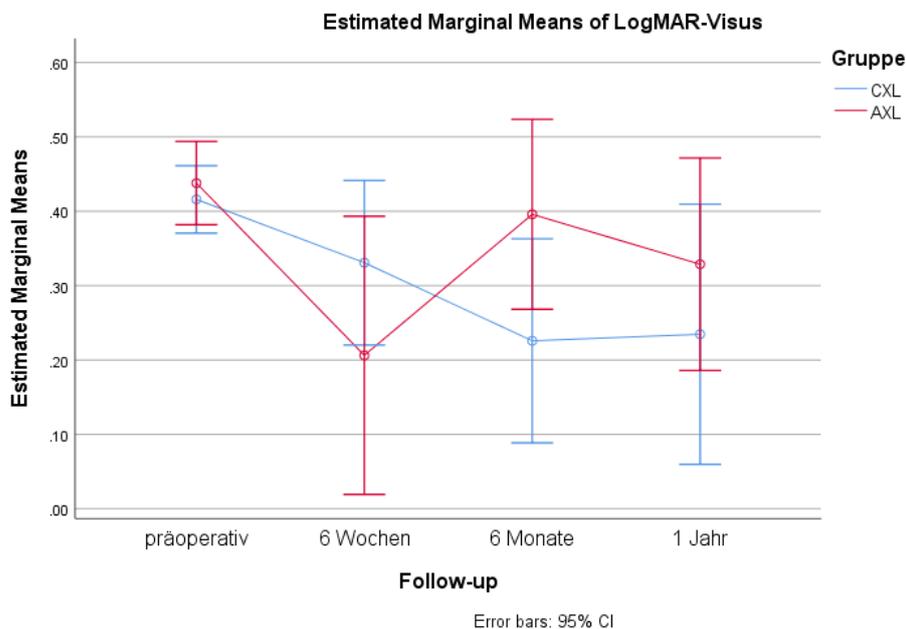


Abbildung 4.2.1.2: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus), Sehschärfe in logMAR über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) (Geschätzte Randmittel), nicht-schätzbare Mittelwerte wurden nicht dargestellt, Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

4.2.2 Sphärisches Äquivalent (SÄQ)

Der Mittelwert des **sphärischen Äquivalents (SÄQ)** wies im Verlauf des Beobachtungszeitraums eine Tendenz zur Abnahme in beiden Gruppen auf (prä-OP: AXL - 3,75 dpt, CXL -4,11 dpt / 6 Wochen: AXL -3,91 dpt, CXL -2,98 dpt / 6 Monate: AXL -2,24 dpt, CXL -4,20 dpt / 12 Monate: AXL -2,76 dpt, CXL -3,50 dpt / 24 Monate AXL keine Daten, CXL - 3,17 dpt).

Auch im Gesamtkollektiv konnte eine ähnliche Tendenz zur leichten Abnahme beobachtet werden (prä-OP: -4,05 dpt / 6 Wochen: -3,41 dpt / 6 Monate: -3,30 dpt / 12 Monate: -3,06 dpt / 24 Monate: -3,17 dpt).

(siehe Tabelle 4.2.2, Abbildung 4.2.2.1 und Abbildung 4.2.2.2)

SÄQ (Sphärisches Äquivalent) (dpt)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	-4,05	-3,41	-3,30	-3,06	-3,17
Standardabweichung	3,01	3,27	3,11	2,69	3,82
Median	-4,44	-3,69	-3,13	-3,50	-1,50
Min.	-9,62	-9,50	-9,12	-7,50	-8,50
Max.	4,38	5,50	1,75	1,25	1,38
CXL					
Mittelwert	-4,11	-2,98	-4,20	-3,50	-3,17
Standardabweichung	3,02	3,56	3,21	2,58	3,82
Median	-4,63	-3,50	-3,88	-3,75	-1,50
Min.	-9,62	-9,50	-9,12	-7,50	-8,50
Max.	4,38	5,50	0,38	-0,75	1,38
AXL					
Mittelwert	-3,75	-3,91	-2,24	-2,76	Keine Daten
Standardabweichung	3,09	2,27	2,75	2,88	Keine Daten
Median	-3,25	-4,63	-2,13	-3,50	Keine Daten
Min.	-8,62	-6,50	-6,50	-6,26	Keine Daten
Max.	1,75	-0,50	1,75	1,25	Keine Daten

Tabelle 4.2.2: SÄQ (Sphärisches Äquivalent in Dioptrien (dpt), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

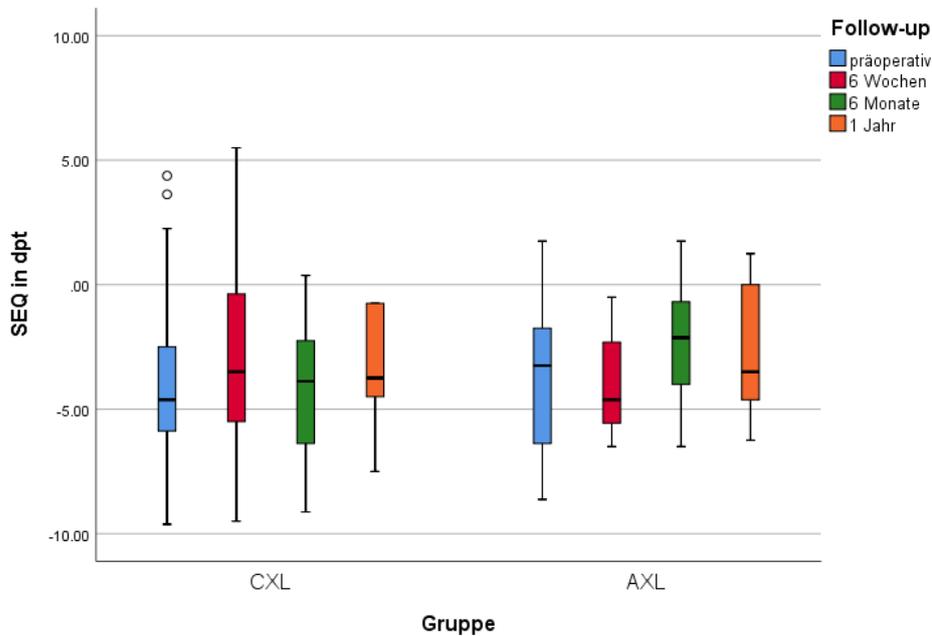


Abbildung 4.2.2.1: Sphärisches Äquivalent (SEQ) in Dioptrien, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

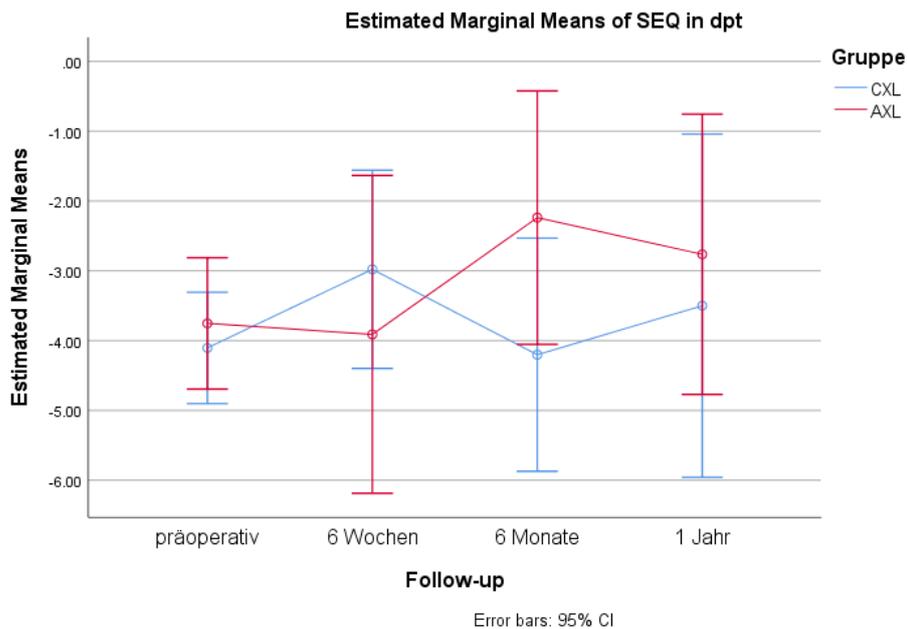


Abbildung 4.2.2.2: Sphärisches Äquivalent (SEQ) im Verlauf (dpt) über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

4.2.3 Maximale Hornhautbrechkraft (Kmax)

Bei der **maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax)** wurde in der AXL-Gruppe initial ein leichter Abfall beobachtet (von prä-OP 55,86 dpt auf 52,62 dpt nach 6 Wochen), danach ein Anstieg (vom 6-Wochen-Wert 52,62 dpt auf 54,12 dpt nach 6 Monaten), um nach weiteren 6 Monaten mit dem 12-Monatswert von 52,15 dpt den Schlusswert dieser Datenreihe zu bilden. Auf Grund der geringen Datenlage zum Zeitpunkt nach 24 Monaten konnten für diesen Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

In der CXL-Gruppe fielen die Werte zu Beginn konsequent ab (prä-OP 55,55 dpt, 6 Wochen 54,35 dpt, 6 Monate 54,11 dpt, 12 Monate 51,27 dpt), um sich nach 24 Monaten über dem prä-OP Wert bei 57,20 dpt einzupendeln.

Eine analoge Tendenz des Verlaufs der Messwerte im Beobachtungszeitraum war auch im Gesamtkollektiv zu beobachten: mit prä-OP von 56,00 dpt, fiel der 6 Wochen-Wert auf 53,65 dpt ab und stieg leicht zum 6 Monatswert auf 54,11 dpt. Zum 12-Monatszeitpunkt stieg der Wert auf 58,34 dpt, um sich auf 57,20 dpt als Schlusswert dieser Datenreihe einzupendeln.

(siehe Tabelle 4.2.3, Abbildung 4.2.3.1 und Abbildung 4.2.3.2)

Kmax (maximale Hornhautbrechkraft) (dpt)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	56,00	53,65	54,11	58,34	57,20
Standardabweichung	5,17	5,40	5,68	4,09	10,31
Median	56,50	53,15	55,45	53,05	61,70
Min.	43,40	44,70	42,10	45,10	41,80
Max.	65,00	62,80	61,40	57,90	63,60
CXL					
Mittelwert	55,55	54,35	54,11	51,27	57,20
Standardabweichung	5,56	6,50	7,16	6,41	10,31
Median	55,70	56,50	57,10	50,80	61,70
Min.	43,40	44,70	42,10	45,10	41,80
Max.	65,00	62,80	61,40	57,90	63,60
AXL					
Mittelwert	55,86	52,62	54,12	52,15	Keine Daten
Standardabweichung	4,48	3,34	4,42	3,65	Keine Daten
Median	53,60	51,30	55,20	53,10	Keine Daten
Min.	46,40	48,60	45,90	45,50	Keine Daten
Max.	64,60	58,50	59,70	56,50	Keine Daten

Tabelle 4.2.3: Kmax (maximale Hornhautbrechkraft in Dioptrien), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

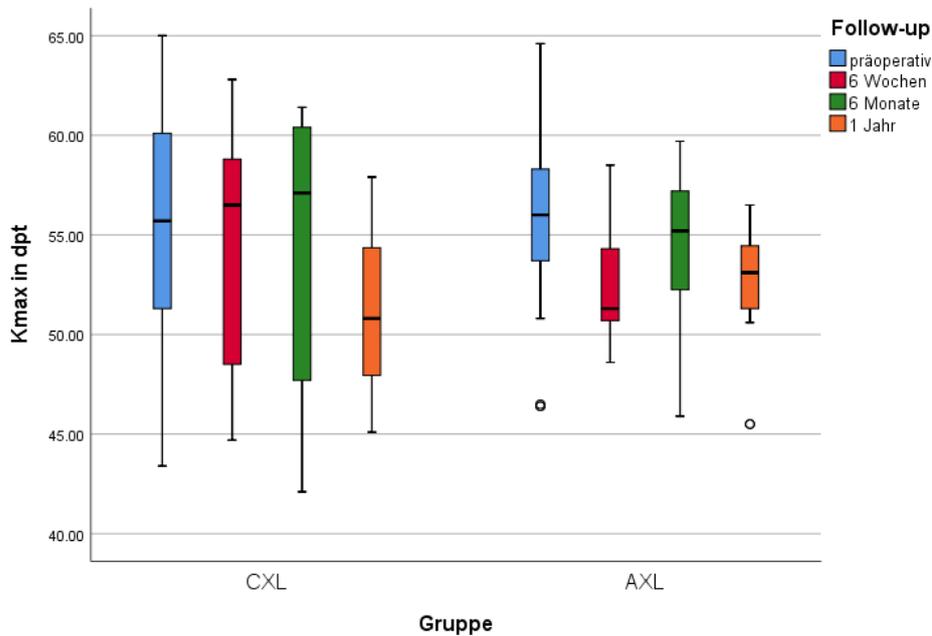


Abbildung 4.2.3.1: Maximale Hornhautbrechkraft (Kmax) in Dioptrien (dpt), über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50% der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

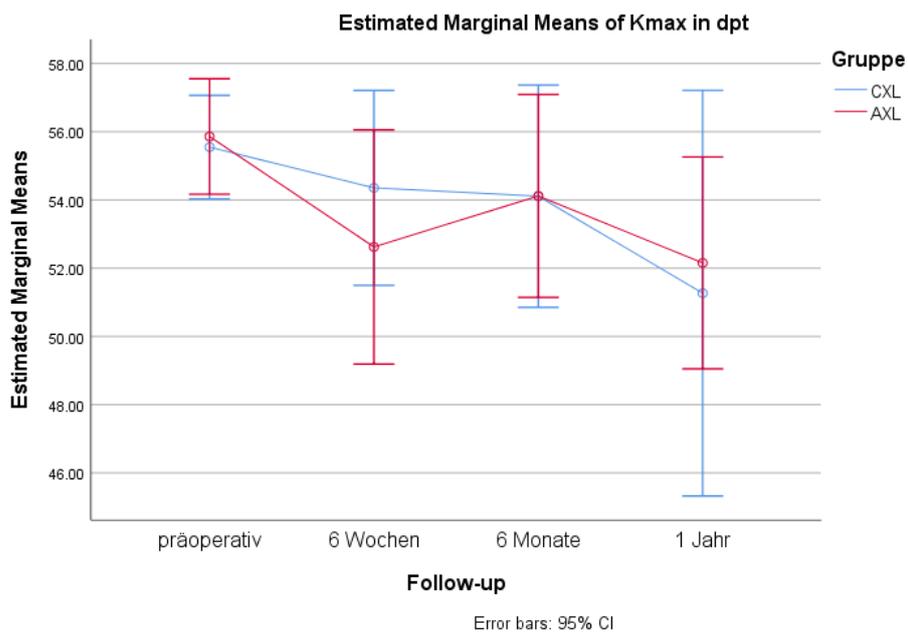


Abbildung 4.2.3.2: Verlauf der Messwerte für Kmax (maximale Hornhautbrechkraft) über ein Jahr in Dioptrien (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

4.2.4 Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®)

Die Hornhautdicke (gemessen mit der OCULUS Pentacam®) erhöhte sich in der AXL-Gruppe leicht (prä-OP 443 µm, 6 Wochen 474 µm, 6 Monate 457 µm, 12 Monate 462 µm). Es konnten hier nur die Daten bis zum Zeitpunkt 12 Monate ausgewertet werden, für den Zeitpunkt 24 Monate lagen keine ausreichenden Datenmengen vor.

Ein ähnliches Verhalten war in der CXL-Gruppe zu beobachten (prä-OP 429 µm, 6 Wochen 460 µm, 6 Monate 455 µm, 12 Monate 451 µm, 24 Monate 426 µm). Hier konnte ein deutlicher Anstieg zu den Zeitpunkten 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate beobachtet werden (6 Wochen 460 µm, 6 Monate 454 µm, 12 Monate 451 µm). Der 24-Monats-Wert sank sogar leicht unter den prä-OP Wert ab (prä-OP 429 µm, 24 Monate 426 µm).

Wie auch in der CXL-Gruppe beschrieben, zeigte sich auch im Gesamtkollektiv ein ähnlicher Verlauf (prä-OP 373 µm, 6 Wochen 405 µm, 6 Monate 456 µm, 12 Monate 459 µm, 24 Monate 426 µm): leichter Anstieg der Werte zu den Zeitpunkten 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate (6 Wochen 405 µm, 6 Monate 456 µm, 12 Monate 459 µm) mit leichtem Abfall zum Zeitpunkt 24 Monate, der allerdings hier über dem prä-OP Wert liegt (prä-OP 373 µm, 24 Monate 426 µm).

(Tabelle 4.2.4, Abbildung 4.2.4.1 und Abbildung 4.2.4.2)

Hornhautdicke in μm (OCULUS Pentacam®)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	373	405	456	459	426
Standardabweichung	30	36	43	53	32
Median	370	405	480	477	426
Min.	346	405	402	423	430
Max.	407	405	559	575	499
CXL					
Mittelwert	429	460	455	451	426
Standardabweichung	49	37	38	58	32
Median	431	462	453	434	426
Min.	343	380	377	392	395
Max.	610	530	542	546	479
AXL					
Mittelwert	443	474	457	462	Keine Daten
Standardabweichung	48	47	49	53	Keine Daten
Median	430	463	455	448	Keine Daten
Min.	328	405	396	411	Keine Daten
Max.	563	552	545	563	Keine Daten

Tabelle 4.2.4: Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

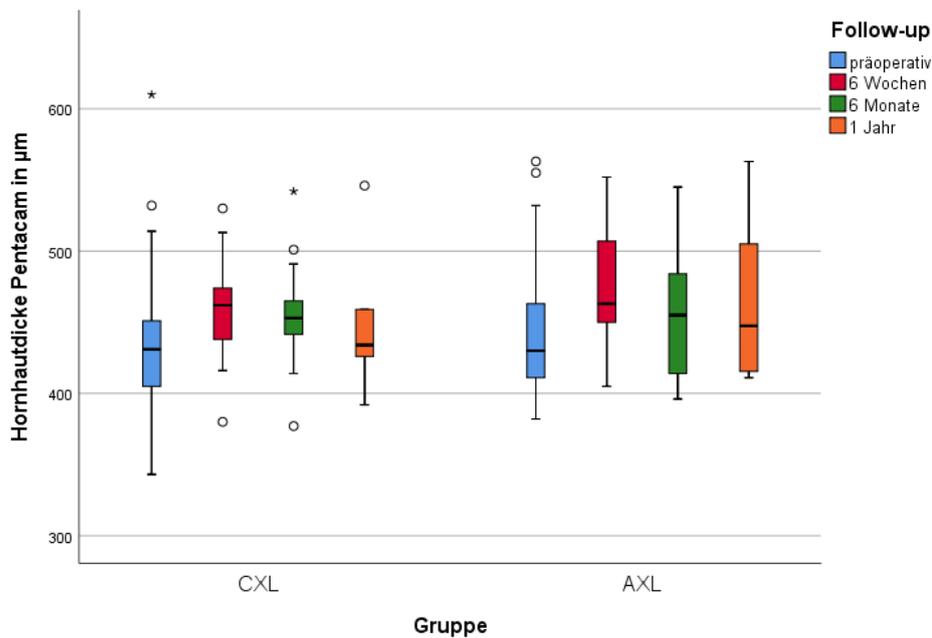


Abbildung 4.2.4.1: Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®), über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

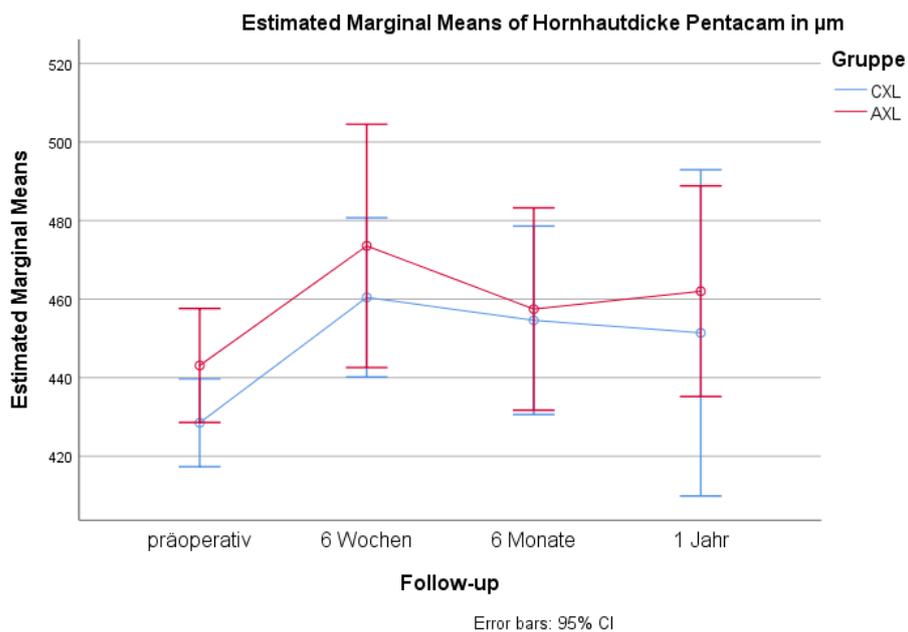


Abbildung 4.2.4.2: Verlauf der Messwerte für die Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®) über ein Jahr in µm (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

4.3. Sicherheit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer

Die Sicherheit der beiden Methoden wurde über die statistische Auswertung der Endothelzelldichte (CD) beschrieben. Alternativ könnte man auch die Sicherheit dieses Verfahrens über die statistischen Daten des Intraokularen Drucks (IOD) abbilden. Diese Studie hat sich auf eine Auswertung der Endothelzelldichte fokussiert.

4.3.1. Endothelzelldichte

Bis auf transiente stromale Hornhauttrübung (“stromal haze“) mit komplettem Aufklaren im ersten Jahr waren unerwünschte Wirkungen beziehungsweise schwere Komplikationen im Sinne von persistierenden Epitheldefekten, Infektionen, sterilen Infiltraten, Hornhautendotheldekompensation oder einer stromalen Narbenbildung während der Beobachtungsdauer im gesamten Augenkollektiv nicht zu beobachten.

Die mittlere **Endothelzelldichte (CD)** betrug bei der präoperativen Kontrolle 2544 Zellen pro mm^2 für die AXL Gruppe und 2345 Zellen pro mm^2 für die CXL Gruppe. Bei der 12-Monats-Kontrolle zeigten die Werte der AXL-Gruppe eine leichte Verschlechterung (von prä-OP 2544 zu 2466 nach 12-Monaten), die CXL-Gruppe zeigte durchwegs stabile Werte (von prä-OP 2345 auf 2318 bei 12 Monaten). In der AXL-Gruppe konnte ein deutlicher Anstieg zwischen dem prä-OP Wert von 2544 auf 2933 Zellen bei der Untersuchung nach 24 Monaten beobachtet werden.

Im Gesamtkollektiv wurden nur geringere Schwankungen beobachtet (Prä-OP: 2340, 6 Wochen: 2502, 6 Monate 2536, 12 Monate: 2436 und bei 24 Monaten 2659).

(siehe Tabelle 4.3.1, Abbildung 4.3.1.1 und Abbildung 4.3.1.2)

Endothelzelldichte (1/mm ²)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	2340	2502	2536	2436	2659
Standardabweichung	371	276	221	262	246
Median	2446	2596	2588	2505	2719
Min.	1253	1783	2087	1894	2234
Max.	2849	2777	2918	2907	2933
CXL					
Mittelwert	2345	2469	2548	2318	2619
Standardabweichung	352	291	216	174	237
Median	2429	2576	2611	2287	2696
Min.	1321	1783	2269	2161	2234
Max.	2849	2740	2918	2505	2894
AXL					
Mittelwert	2544	2536	2527	2466	2933
Standardabweichung	406	259	234	277	Keine Daten
Median	2478	2642	2566	2510	2933
Min.	1253	2091	2087	1894	2933
Max.	2813	2777	2826	2907	2933

Tabelle 4.3.1: Endothelzelldichte in 1/mm², zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

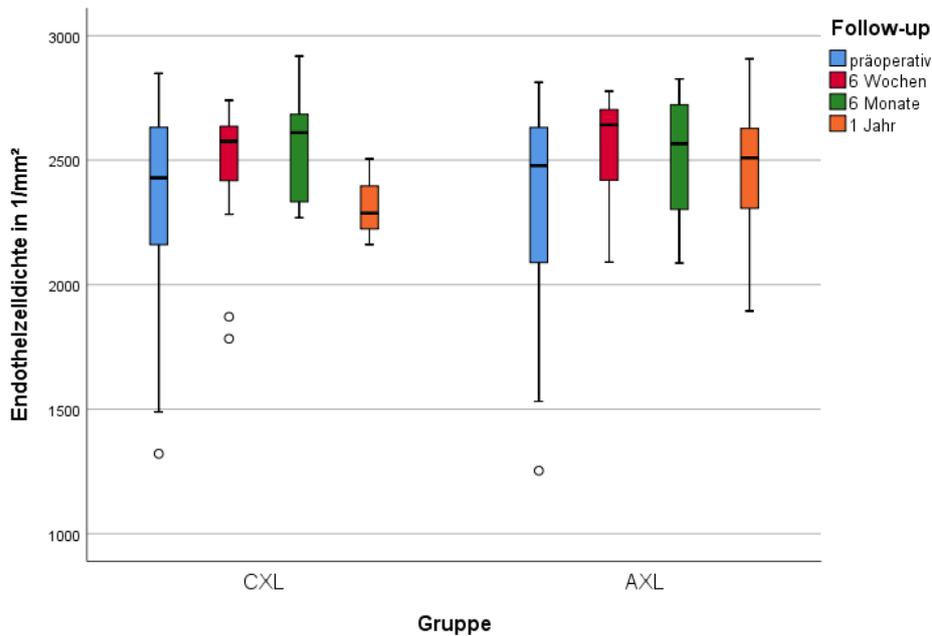


Abbildung 4.3.1.1.: Endothelzelldichte in $1/\text{mm}^2$, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50% der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

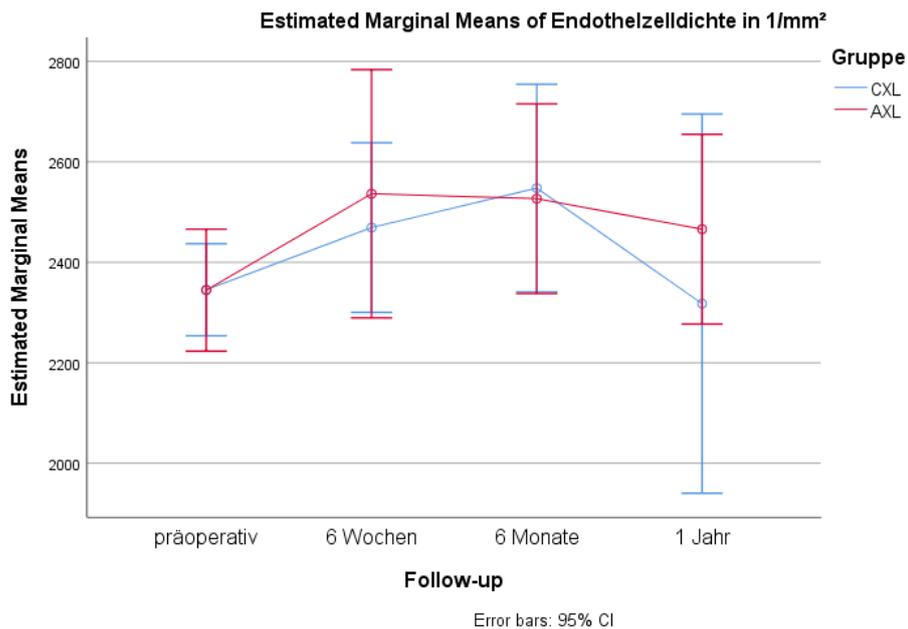


Abbildung 4.3.1.2: Verlauf der Messwerte für die Endothelzelldichte (CD) in $1/\text{mm}^2$, über ein Jahr (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

4.3.2. Intraokularer Druck (IOD)

Als weitere Messgröße für die Evaluation der Sicherheit der beiden Behandlungsmethoden wurde die Fluktuation des **intraokularen Drucks (IOD)** festgesetzt.

Der IOD in der AXL-Behandlungsgruppe mit verkürzter Bestrahlungsdauer blieb, mit leichten Schwankungen, relativ stabil über den gesamten Beobachtungszeitraum (prä-OP 12,4 / 6 Wochen 12,4 / 6 Monate 11,2 / 12 Monate 12,8 / 24 Monate 13,0). Für den 24-Monatswert bleibt anzumerken, dass dieser auf einer sehr geringen Datenlage beruht.

Ähnliches galt, allerdings mit etwas größeren Schwankungen, auch für die CXL-Gruppe (prä-OP 12,6 / 6 Wochen 12,2 / 6 Monate 10,5 / 12 Monate 12,7 / 24 Monate 14,0).

Dementsprechend wurden auch im Gesamtkollektiv relativ stabile Werte verzeichnet (prä-OP 12,5 / 6 Wochen 12,4 / 6 Monate 10,9 / 12 Monate 12,8 / 24 Monate 13,9).

Auffällig ist, dass bei allen drei Gruppen ein leichtes Absinken zum 6-Monatszeitpunkt zu beobachten war: AXL 11,2 / CXL 10,5 und im Gesamtkollektiv 10,9.

(siehe Tabelle 4.3.2)

IOD (Intraokularer Druck in mmHg)	Prä-OP	6 Wochen	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Gesamt					
Mittelwert	12,5	12,4	10,9	12,8	13,9
Standardabweichung	3,1	2,7	2,6	2,1	2,6
Median	12,0	12,0	10,5	14,0	14,0
Min.	6,0	8,0	7,0	9,0	10,0
Max.	22	20	16,0	16,0	18,0
CXL					
Mittelwert	12,6	12,2	10,5	12,7	14,0
Standardabweichung	3,3	3,0	2,3	2,8	2,8
Median	12,0	12,0	10,5	14,0	14,0
Min.	7,0	8,0	7,0	9,0	10,0
Max.	22,0	20,0	15,0	16,0	18,0
AXL					
Mittelwert	12,4	12,4	11,2	12,8	13,0
Standardabweichung	2,8	1,7	2,8	1,7	Keine Daten
Median	12,0	12,5	10,5	14,0	13,0
Min.	6,0	10,0	8,0	10,0	13,0
Max.	20,0	14,0	16,0	15,0	13,0

Tabelle 4.3.2: IOD (Intraokularer Druck in mmHg), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monaten) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum (Min.) und Maximum (Max.))

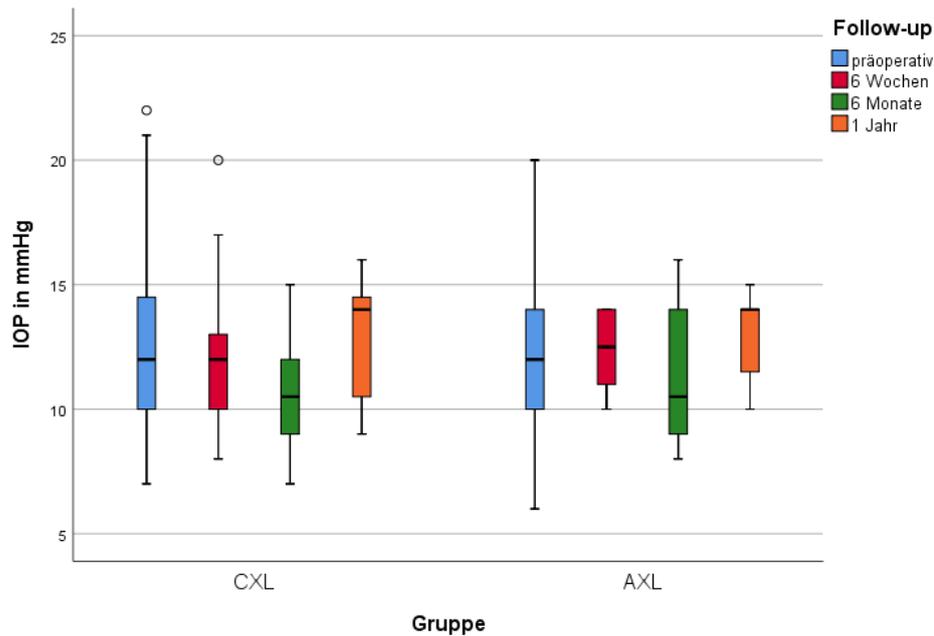


Abbildung 4.3.2.1.: Intraokularer Druck in mmHg, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

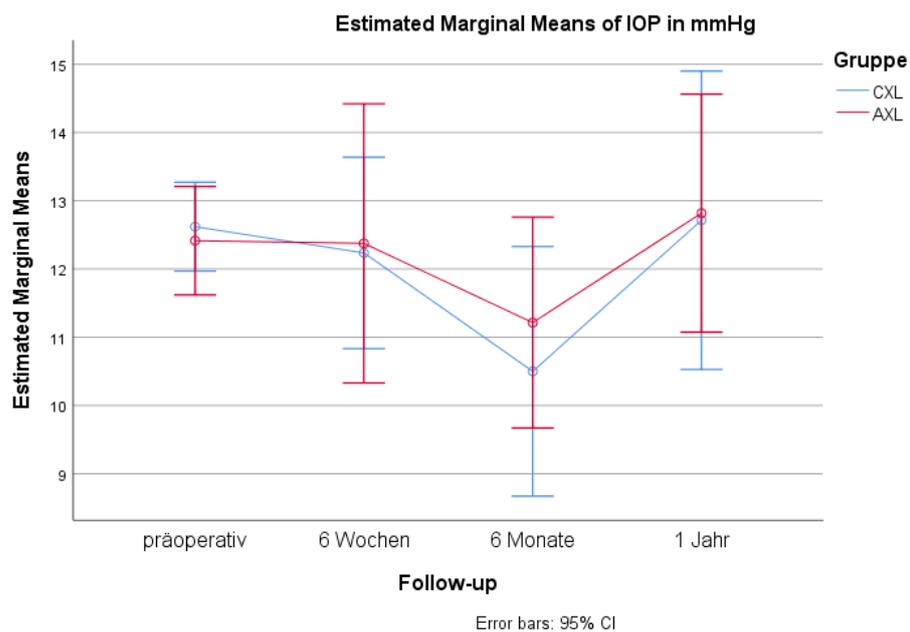


Abbildung 4.3.2.2: Verlauf der Messwerte für den Intraokularen Druck in mmHg, über ein Jahr (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

4.4. Korrelationen im Gesamtkollektiv und in den Behandlungsuntergruppen

In der folgenden Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der potentiellen Effektgröße Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und den Zielgrößen korrigierte Sehschärfe (cc-Visus, Dezimal), maximale Hornhautbrechkraft (Kmax) sowie Endothelzelldichte (CD) ein Jahr und zwei Jahre postoperativ im Gesamtkollektiv und in jeder Subgruppe mittels Pearson's Test ermittelt. Die ermittelten Korrelationen sind der Tabelle 4.4.1 zu entnehmen.

4.4.1. Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv war eine signifikante inverse Korrelation nach Pearson zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und maximaler Hornhautbrechkraft (Kmax) zwei Jahre postoperativ zu verzeichnen ($r = -0,745$, $p < 0,01$).

4.4.2. Konventionelles Crosslinking (Dresdener Protokoll)

In der Patientengruppe des konventionellen Crosslinking zeigte sich eine signifikante Korrelation nach Pearson zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und der korrigierten Sehschärfe zwei Jahre postoperativ ($r = 0,420$, $p < 0,05$). Es wurde weiterhin eine signifikante inverse Korrelation nach Pearson zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und maximaler Hornhautbrechkraft zwei Jahre postoperativ beobachtet ($r = -0,497$, $p < 0,01$).

4.4.3. Accelerated-Crosslinking

In der Patientengruppe mit dem accelerated Crosslinking ergab sich eine signifikante inverse Korrelation nach Pearson zwischen Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt und maximaler Hornhautbrechkraft (Kmax) zwei Jahre postoperativ ($r = -0,511$, $p < 0,05$).

Korrelation nach Pearson (r, p)					
Effektgröße Patientenalter		Zielgrößen	cc-Visus	Kmax (dpt)	CD (mm ²)
		ein Jahr postoperativ	CXL	-0,064 ; 0,771	-0,365 ; 0,181
AXL	-0,254 ; 0,381		-0,243 ; 0,348	-0,003 ; 0,993	
Gesamtkollektiv	0,027 ; 0,900		-0,333 ; 0,130	-0,108 ; 0,671	
zwei Jahre postoperativ	CXL	0,420* ; 0,046	-0,497** ; 0,007	0,062 ; 0,778	
	AXL	-0,375 ; 0,187	-0,511 ; 0,018	0,071 ; 0,779	
	Gesamtkollektiv	-0,079 ; 0,754	-0,745*** ; 0,000	0,043 ; 0,856	

Tabelle 4.4.1: Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson (r, p) zwischen der potentiellen Effektgröße Patientenalter (Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt) und den Zielgrößen cc-Visus (korrigierte Sehschärfe), der maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax) sowie der Endothelzelldichte (CD) für die CXL Gruppe (konventionelles Crosslinking Protokoll/„Dresdner Behandlungsprotokoll“), die AXL Gruppe (‘‘Accelerated Crosslinking Protokoll‘‘) und das Gesamtkollektiv ein Jahr und zwei Jahre postoperativ, „*“ entspricht Signifikanzniveau $p < 0,05$, „***“ entspricht Signifikanzniveau $p < 0,01$.

5. Diskussion

Bis zur ersten klinischen Anwendung der Hornhautvernetzung im Jahr 1998 gab es für Keratokonus-Patienten nur symptomatische Behandlungsstrategien. Das korneale Collagen-Crosslinking stellt inzwischen ein international anerkanntes Therapieverfahren dar, das eine mechanische Stabilisierung der Hornhaut bewirkt. Es kann zwar keine Heilung der Erkrankung erreichen, allerdings kann es eine Reduktion der Progredienz einer kornealen Ektasie bewirken. Die Diagnose „Keratokonius“ gilt als führende Indikation für das Crosslinking. In der Vergangenheit konnten mehrere Studien das Crosslinking als eine sichere und effektive Methode für die Behandlung des Keratokonus nachweisen.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Seiler aus Dresden führte eine erste Studie durch, die mit längerer Nachbeobachtungszeit den Erfolg dieser Therapie belegte, die mit einer mittelfristigen Stabilisierung des Visus und der Keratometrie-Werte einhergeht (Hoyer et al. 2009).

Unsere Studie ergab, dass der **korrigierte Visus** (logMAR) im Gesamtkollektiv unserer Patienten sich im Verlauf der Studie zuerst deutlich besserte, zum 24-Monatszeitpunkt sich zwar wieder etwas verschlechterte (0,33), jedoch deutlich besser war, als der prä-OP-Wert (0,43). Mit einem Mittelwert von prä-OP 0,41 verzeichnete die Gruppe des konventionellen Crosslinking eine deutliche Verbesserung ihres korrigierten Visus im Langzeitverlauf auf 0,23 (Zeitpunkt 12 Monate), verschlechterte sich zwar leicht zum 24 Monate-Zeitpunkt auf 0,38 (dies entspricht etwa 1,5 Zeilen), was immer noch eine Verbesserung im Vergleich zum prä-OP-Wert bedeutet. Die Gruppe des Accelerated-Crosslinking startete prä-OP mit einem Mittelwert von 0,44. Zum 12-Monatszeitpunkt hatte sich der Wert mit 0,33 leicht positiv gegenüber dem prä-OP-Wert stabilisiert. Auf Grund der geringen Datenlage zum Zeitpunkt 24 Monate kann hier kein Vergleich angegeben werden.

Für die Evaluation der Effektivität des Crosslinking untersuchten wir auch den Langzeitverlauf der **maximalen Hornhautbrechkraft** (K_{max}) in den beiden Behandlungsgruppen sowie im gesamten Kollektiv. Im Gesamtkollektiv schwankten die Werte deutlich: initial wurde ein Abfall von prä-OP 56,00 dpt zum 6 Wochen Zeitpunkt auf 53,65 dpt beobachtet, der zum 6 Monatszeitpunkt leicht auf 54,11 dpt anstieg, zum 12 Monatszeitpunkt weiter auf 58,34 dpt anstieg, der sich nach 24 Monaten auf einen Wert von 57,20 dpt leicht über dem prä-OP Wert belief. In der CXL-Gruppe fielen die Werte zu Beginn konsequent ab um sich nach 24 Monaten über dem prä-OP Wert (55,55 dpt) bei 57,20 dpt einzupendeln. Ähnlich zum Gesamtkollektiv schwankten auch in der AXL-Gruppe die Werte: Erst konnte auch hier ein Abfall der Werte beobachtet werden (von prä-OP 55,86 dpt auf 52,62 dpt nach 6 Wochen), danach erfolgte ein Anstieg auf 54,12 dpt nach 6 Monaten, um mit dem 12-Monatswert von 52,15 dpt unter dem prä-OP Wert zu schließen. Zu Bedenken bleibt auch hier, dass für die AXL-Gruppe keine verlässlichen Datenmengen zum Zeitpunkt 24 Monate auf Grund der sehr geringen Patientenzahl zur Verfügung standen.

Eine vergleichbare Studie von Chow et al. stellte ebenfalls diese beiden Patientengruppen gegenüber, die sich einem kornealen Collagen-Crosslinking klassischen und beschleunigtem Protokolls unterzogen hatten: Das konventionelle Protokoll mit einer Bestrahlungsintensität von 3 mW/cm^2 mit UV-A-Licht der Wellenlänge 365 nm, Bestrahlungsdauer von 30 Minuten versus dem beschleunigten Crosslinking-Protokoll mit einer Bestrahlungsintensität von 18 mW/cm^2 , UV-A-Licht der Wellenlänge 365 nm und Bestrahlungsdauer von 5 Minuten. Es wurden die klinischen und funktionellen Ergebnisse in den beiden Gruppen nach einem Jahr postoperativ untersucht. Ihre Arbeit konnte belegen, dass das konventionelle Crosslinking effektiver darin war, den maximalen Hornhautbrechwert K_{max} dauerhaft zu reduzieren, wobei die korrigierte Sehschärfe, analog zu den Ergebnissen unserer Arbeit in beiden Gruppen sich ein Jahr postoperativ verbesserte (Chow et al. 2015).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe von Shetty. Bei ihrer prospektiven randomisierten Studie wurden 138 Augen von Keratokonus-Patienten in vier Crosslinking-Behandlungsgruppen unterteilt, jeweils mit verschiedener Bestrahlungsintensität und Bestrahlungsdauer behandelt und die Keratometrie-Werten der vier Behandlungsprotokolle in einem Ein-Jahres-Verlauf analysiert und miteinander verglichen. Die Ergebnisse sprechen

für eine effektivere korneale Abflachung mittels konventionellem Crosslinking (Dresdener Protokoll) nach einem Jahr post-OP gegenüber allen anderen Variationen mit Accelerated-Crosslinking (Shetty et al. 2015).

Andererseits klingt es durchaus plausibel, dass auch das **Stadium der Erkrankung** die Effektivität der Behandlung beeinflussen kann. In unserer Studie wurden Patientenaugen eingeschlossen, die verschiedene Krankheitsstadien (vom Anfangsstadium bis hin zum fortgeschrittenen Stadium des Keratokonus) aufwiesen. Greenstein und Hersh kamen mit ihrer Studie zum Schluss, dass vom Crosslinking (Dresdener Protokoll) besonders Patienten mit einem schlechteren Ausgangs-Visus, sowie Patienten mit höheren Kmax Werten präoperativ von einer Verbesserung ihrer Werten nach einem Jahr profitieren könnten (Greenstein, Hersh 2013). Demnach könnte es sich als sinnvoll erweisen, in einer weiteren Studie die Patientenaugen separat nach dem Schweregrad der Erkrankung (z.B. TKC oder ABCD Klassifizierung) zum Zeitpunkt des Crosslinking eingeteilt zu untersuchen.

Bei nahezu allen behandelten Augen in unserer Studie kam es zur Bildung eines **kornealen Haze** im anterioren Hornhautstroma, das sich innerhalb des ersten Jahres komplett, ohne Vernarbungen zu hinterlassen zurückbildete. Die Entstehung von Haze ist nach einer kornealen Kollagenquervernetzung zu erwarten, bedarf keiner speziellen Behandlung und bildet sich in der Regel im ersten Jahr postoperativ vollständig zurück, wie bereits in der Literatur bestätigt wurde (Koller et al. 2009, Alnawaiseh et al. 2015).

Des Weiteren konnte unsere Untersuchung im Rahmen der postoperativen Kontrollen sowohl konventionelles Crosslinking als auch Accelerated-Crosslinking als endothelschonende Verfahren belegen. Ein negativer Einfluss auf die **Endothelzellzahl** wurde über den gesamten Verlauf unserer Auswertung hinweg nicht beobachtet, die Endothelzahlen beliefen sich auf einem stabilen Niveau, zu manchen Zeitpunkten paradoxerweise wurden erhöhte Werte ermittelt. Da eine Zunahme der Endothelzellen im Verlauf höchst unwahrscheinlich ist, lässt sich der ermittelte Anstieg vermutlich am ehesten durch eine gewisse Ungenauigkeit der automatischen Messungen mit dem Endothelmikroskop im Gegensatz zu manuell korrigierbaren Verfahren erklären (Price et al.

2013). Auch der veränderte Abbildungsmaßstab der Kamera bei Messungen an der durch das Crosslinking veränderten Hornhautdicke kann hierfür eine Erklärung darstellen.

Konsistent mit unserer Erfahrung, dass das konventionelle Crosslinking eine gewebeschonende Prozedur ist, sind auch die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von Spörl et al. zu verstehen (Spörl et al. 2007), die die Sicherheit des konventionellen Crosslinking bezüglich einer potentiellen Endothel-, Linsen- oder Netzhaut-Schädigung während des Verfahrens untersuchten. Die Autoren betonten dabei die Wichtigkeit der ständigen Prüfung der Hornhautdicke (stets mindestens 400 µm intraoperativ) sowie der Sättigung des Hornhautstromas mit Riboflavin (das sowohl als Photo-Sensibilisator als auch als UV-Blocker dient) als Voraussetzungen für die anschließende UV-Bestrahlung (Spörl et al. 2007).

Kanellopoulos erzielte in seiner Studie mit Langzeitbeobachtung von Patienten mit bilateralem Keratokonus und unterschiedlichen Crosslinking-Behandlungsprotokollen pro Seite (ein Auge mit konventionellem Dresdener Crosslinking-Protokoll, das Partnerauge mit höherer Bestrahlungsintensität und kürzerer Bestrahlungsdauer) ähnliche Ergebnisse für die Sicherheit beider Methoden. Demnach wird auch das Accelerated-Crosslinking-Protokoll mit Bestrahlungsintensität von 7 mW/cm², ultraviolettem Licht der Wellenlänge 370 nm und 15 Minuten Bestrahlungszeit als eine effektive und endothelschonende Alternative betrachtet (Kanellopoulos 2012).

Unsere Arbeit ergab leichte Schwankungen im Verlauf des Beobachtungs-Zeitraums und eine leichte Erhöhung zum 24-Monats-Zeitpunkt des mittels Goldmann Applanations-Tonometrie gemessenen **Augeninnendrucks** für beide Behandlungsgruppen.

Bereits Romppainen et al. wiesen in ihrer in vitro Studie auf eine potentielle Fehlerquelle bei der Messung des Augeninnendrucks nach Crosslinking (gemessen mit drei verschiedenen Methoden nach Kollagenquervernetzung von Spenderhornhäuten) hin (Romppainen et al. 2007).

Zum gleichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von Kymionis, die wenige Jahre später in ihrer klinischen Studie 55 Patientenaugen präoperativ sowie 6 und 12 Monaten nach Crosslinking untersuchten und die mittels Goldmann Applanationstonometer erhobenen Augeninnendruckwerte analysierten. Die Autoren beschreiben eine signifikante Augeninnendruckerhöhung um 1 mmHg bei den postoperativen Kontrollen. Sie ziehen die

Rolle der erhöhten Rigidität der quervernetzten Hornhaut als mögliche Ursache in Erwägung (Kymionis et al. 2010).

Die Goldmann-Applanations-Tonometrie stellt ein mechanisches Mess-Verfahren dar. Crosslinking ist eine Therapie, die die Steifigkeit der Hornhaut erhöht. Beides in Kombination lässt eine Erhöhung des Augeninnendruckes nach Crosslinking bei Messungen mit der Goldmann-Applanations-Tonometrie als iatrogenen Einfluss plausibel und als zu erwarten erscheinen.

Wie den Ergebnissen der amerikanischen CLEK-Studie (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) zu entnehmen ist, ist die Progression des Keratokonus stark **altersabhängig** und läuft bei den jüngeren Patienten deutlich rascher ab, als bei älteren (Davis et al. 2006). Aus diesem Aspekt wäre es interessant zu untersuchen, ob das Alter als möglicher Prädiktor für die Patientenselektion auf den Crosslinking-Effekt einen messbaren Einfluss separat in den beiden Behandlungsgruppen aufweist.

Im ersten Untersuchungsjahr postoperativ konnten wir keinen Zusammenhang des Alters zum Zeitpunkt der Behandlung zu den erzielten Ergebnisparametern nachweisen. Im zweiten postoperativen Jahr ließ sich in beiden Gruppen eine Abhängigkeit des postoperativen **Kmax Wertes** vom Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt erkennen: Konkret beschreibt die Arbeit, dass sich die Hornhaut für ältere Patienten im Langzeitverlauf nach Crosslinking auf einem flacheren Endwert stabilisiert, unabhängig vom Behandlungsprotokoll.

Wie bereits beschrieben, lagen zum 2-Jahres-Zeitpunkt keine verlässlichen Patientenzahlen der AXL-Gruppe zu Kmax vor. Somit beschreiben diese Studienergebnisse die Ergebnisse der CXL-Gruppe zum 2-Jahres-Zeitpunkt.

Des Weiteren erscheint in unserer Untersuchung das **Alter** des Behandelten einen direkten Einfluss auch auf den **korrigierten Visus** im zweiten postoperativen Jahr ausschließlich für die Gruppe des konventionellen Crosslinking zu haben. Laut unserer Ergebnisse genießen die älteren unter den durch das Dresdener Crosslinking-Protokoll behandelten Patienten signifikant bessere korrigierte Sehschärfe im Langzeitverlauf.

Toprak et al. kamen in ihrer Arbeit zum gleichen Ergebnis wie wir, dass gerade die älteren Crosslinking Patienten vom Hornhautabflachungs-Effekt profitieren (Toprak et al. 2014).

Caporrosi et al. hingegen beobachteten in ihrer Studie, dass die jüngeren Patienten bessere funktionelle und topographische Werte im Langzeitverlauf im Vergleich zu den älteren aufweisen (Caporrosi et al. 2011).

Was die **Sicherheit** des Crosslinking angeht, konnten wir erwartungsgemäß in der vorliegenden Studie im gesamten Verlauf keine relevanten Auswirkungen des Patientenalters auf die postoperative Endothelzelldichte nachweisen. Demnach werden beide Operationsmethoden unabhängig vom Patientenalter gleich sicher für das **Endothel** erachtet.

Zu den **Limitationen** unserer Arbeit zählt der retrospektive, monozentrische Charakter der Studie und das insgesamt begrenzte Patientengut (geringe Stichprobe / Patientenanzahl). Zudem waren nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt vollständige Datensätze von jedem Auge verfügbar, besonders zum zwei-Jahres-Zeitpunkt der AXL-Gruppe. Die in unserer Studie eingeschlossenen 77 Augen (von 57 Patienten) wurden unabhängig voneinander betrachtet. Ein Einfluss der Kopplung der beiden Augen eines Patienten wurde nicht bestimmt. Auf Grund der geringen Stichprobe wurde davon abgesehen, ein „lineares gemischtes Modell“ (LGM) anzuwenden.

Es wäre ohne Zweifel besonders informativ, in zukünftigen Arbeiten die Patienten separat für verschiedene Altersgruppen auszuwerten und diese gegeneinander in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit der momentan zur Verfügung stehenden Crosslinking-Protokolle über längere Zeiträume zu vergleichen.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Studie die Effektivität des Crosslinking als risikoarmes Verfahren für die Stabilisierung der Hornhaut der an Keratokonus erkrankten Augen unabhängig von der Bestrahlungsdauer. Die korrigierte Sehschärfe zeigte in der Gruppe des konventionellen Crosslinking einen besseren Langzeitverlauf. Das Accelerated-Crosslinking-Protokoll scheint vergleichbare topographische Ergebnisse im Vergleich zum konventionellen Vorgehen unter deutlich weniger Belastung für Patient und Operationszentrum zu liefern.

6. Abbildungs-, Tabellen- und Abkürzungsverzeichnis

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1.1: Schematischer Vergleich einer normalen, gesunden Hornhaut (links) im Vergleich zur der eines Keratokonus-Patienten (rechts)

Abbildung 2.2.: Schematische Beschreibung der Crosslinking-Prozedur: (1) Fibrillen des Stromas der Hornhaut (nach Entfernung des Epithels), (2) Anwendung der Riboflavin-haltigen Augentropfen, (3) Bestrahlung der Hornhaut mit UV-Licht (UVA), (4) quervernetzte Fibrillen der Hornhaut

Abbildung 4.2.1.1: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus), Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR) über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.2.1.2: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus), Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR) über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) (Geschätzte Randmittel), nicht-schätzbare Mittelwerte wurden nicht dargestellt, Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

Abbildung 4.2.2.1: Sphärisches Äquivalent (SEQ) in Dioptrien, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.2.2.2: Sphärisches Äquivalent im Verlauf (dpt) über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

Abbildung 4.2.3.1: Maximale Hornhautbrechkraft (Kmax) in Dioptrien (dpt), über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.2.3.2: Verlauf der Messwerte für Kmax (maximale Hornhautbrechkraft) über ein Jahr in Dioptrien (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

Abbildung 4.2.4.1: Hornhautdicke (Pentacam), über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.2.4.2: Verlauf der Messwerte für die Hornhautdicke (OCULUS Pentacam®) über ein Jahr in μm (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95% Konfidenzintervall

Abbildung 4.3.1.1.: Endothelzelldichte in $1/\text{mm}^2$, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.3.1.2: Verlauf der Messwerte für die Endothelzelldichte (CD) in $1/\text{mm}^2$, über ein Jahr (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

Abbildung 4.3.2.1.: Intraokularer Druck in mmHg, über ein Jahr (Vergleich CXL/AXL) in Box-Plot-Darstellung (Inhalt Box: mittlere 50 % der Daten, begrenzt durch das obere und untere Quartil; Länge Box: Interquartilsabstand, Maß der Streuung, bestimmt durch Differenz des oberen und unteren Quartils; Median: Markierung in der Box, Teilung der Grafik in zwei Teile (jeweils 50%); Antennen: außerhalb der Box liegende Werte)

Abbildung 4.3.2.2: Verlauf der Messwerte für den Intraokularen Druck in mmHg, über ein Jahr (Vergleich CXL mit AXL), (Geschätzte Randmittel), Fehlerbalken: 95 % Konfidenzintervall

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1.6.1: Einteilung des Keratokonus nach der erweiterten Amslertabelle nach Muckenhirn (Goebels et al., 2015)

Tabelle 2.1.6.2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich (Krumeich, Kezirian 2009).

Tabelle 3.1: Deskriptive Statistik der Patientenverteilung nach Alter und Behandlungsgruppe mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter).

Tabelle 4.1.1: Altersverteilung innerhalb der untersuchten Behandlungsgruppen mit Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung (STD) und dem Median.

Tabelle 4.1.2.1: Übersicht die prä-operativen Werte der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD), der Hornhautdicke nach Abrasio (HHDICKABR) und der Hornhautdicke direkt vor der Bestrahlung (HHDICKPO) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

Tabelle 4.1.2.2: Übersicht die Werte (6 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD), im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

Tabelle 4.1.2.3: Übersicht die Werte (12 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

Tabelle 4.1.2.4: Übersicht die Werte (24 Monate postoperativ) der korrigierten Sehschärfe (cc-Visus, brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR), der mittleren Refraktion auf Brillenebene (Sphärisches Äquivalent, SÄQ), der maximalen Hornhaubrechkraft (Kmax), der Endothelzelldichte (CD) sowie des intraokularen Drucks (IOD) im Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsmethoden. Dargestellt sind die Daten für den Mittelwert, die Standardabweichung (STD) und den Median.

Tabelle 4.2.1: cc-Visus (brillenkorrigierter Fernvisus, Sehschärfe in logMAR (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, Minimum Angle of Resolution, MAR) zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monaten) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter), *Diese Kombination von Faktoren wurde nicht erfasst, daher ist der entsprechende Randmittelwert der Grundgesamtheit nicht schätzbar.

Tabelle 4.2.2: SÄQ (Sphärisches Äquivalent in Dioptrien (dpt), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter)

Tabelle 4.2.3: Kmax (maximale Hornhautbrechkraft in Dioptrien), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter)

Tabelle 4.2.4: Hornhautdicke (Pentacam), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate, 24 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter)

Tabelle 4.3.1: Endothelzelldichte in $1/\text{mm}^2$, zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monate) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung:

Streuung eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter)

Tabelle 4.3.2: IOD (Intraokularer Druck in mmHg), zu allen Zeitpunkten der Studie (prä-OP, nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monaten) mit den relevanten statistischen Daten (Mittelwert: arithmetischer Durchschnittswert, Lageparameter; Median: mittlere Wert einer Datenreihe/Zentralwert, Lageparameter; Standardabweichung: Streubreite eines Merkmals um dessen Mittelwert, Streuungsparameter; Min.: kleinster Wert einer Datenreihe, Lageparameter; Max.: größter Wert einer Datenreihe, Lageparameter)

Tabelle 4.4.1: Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson (r , p) zwischen der potentiellen Effektgröße Patientenalter (Patientenalter zum Behandlungszeitpunkt) und den Zielgrößen cc-Visus (korrigierte Sehschärfe), der maximalen Hornhautbrechkraft (K_{max}) sowie der Endothelzelldichte (CD) für die CXL Gruppe (konventionelles Crosslinking Protokoll/„Dresdner Behandlungsprotokoll“), die AXL Gruppe („Accelerated Crosslinking Protokoll“) und das Gesamtkollektiv ein Jahr und zwei Jahre postoperativ, „*“ entspricht Signifikanzniveau $p < 0,05$, „**“ entspricht Signifikanzniveau $p < 0,01$.

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCD-Grading System	Parameter "A": Anterior Radius der Cornea. Parameter "B": Posteriorer Radius der Cornea Parameter "C": Geringster Pachymetrie-Wert Parameter "D": 'Distance Best Corrected Visual Acuity'
AVG	Average cell area, durchschnittliche Zellgröße in μm^2
AXL	Accelerated-Crosslinking
Cc	cum correctione, mit Korrektur (Visus)
CD	Cell Density, Endothelzelldichte in $1/\text{mm}^2$
CI	Confidence Intervall
CKI	Central Keratoconus-Index
CLEK	Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (Studie)
Cm	Zentimeter
CXL	Crosslinking
CT	Corneal Thickness, Hornhautdicke in μm
CV	Coefficient of Variation of cell area, Variations-Koeffizient der Zellgrößenvariation in %
Dpt	Dioptrie
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
et al.	et altera
HHDICKABR	Hornhautdicke nach Abrasio in μm
HHDICKPO	Hornhautdicke direkt vor Bestrahlung in μm
ICRS	Intracorneale Ringsegmente
IHA	Index of Height Asymmetry
IHD	Index of Height Decentration
IL-1	Interleukin-1
IOD	Intraokularer Druck in mmHg

ISV	Index of Surface Variance
IVA	Index of Vertical Asymmetry
J/cm²	Joule pro Quadratzentimeter
KApex	Hornhautbrechkraft im Zentrum der Hornhaut in dpt
KI	Keratoconus-Index
Kmax	maximale Hornhautbrechkraft in dpt
logMAR	Logarithmischer Wert des „Minimum Angle of Reparation“ (MAR), Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels
MAR	Minimum Angle of Resolution, minimaler Auflösungswinkel in Bogenminuten
Max	Maximum, größter Wert
Min	Minimum, kleinster Wert
Mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber(säule) oder Torr
Nm	Nano-Meter
mW/cm²	Milli-Watt pro Quadratzentimeter
p-Wert	Signifikanzniveau
PMMA	Polymethylmethacrylat
prä-op	präoperativ, vor der Operation
R	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Rmin	Radius minimum in mm
SÄQ	sphärisches Äquivalent in dpt
Sc	sine correctione, ohne Korrektur (Visus)
SD	Standard Deviation of cell area, Standardabweichung der Zellgröße in μm^2
STD	Standardabweichung
SPSS	Statistik Programm für Sozialwissenschaften (IBM, USA)
TKC	Topographische Keratokonus Klassifikation
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
UV	Ultraviolett

UV-A	Ultraviolettes Licht im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
Mm	Mikrometer

7. Literaturverzeichnis

1. Ağca A, Tülü B, Yaşa D, Kepez Yıldız B, Sucu ME, Genç S, Fazıl K, Yıldırım Y (2020) Accelerated corneal crosslinking in children with keratoconus: 5-year results and comparison of 2 protocols. *J Cataract Refract Surg.* 2020 46(4):517-523.
2. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, Hawksworth NR, Tuft SJ, Meek KM (2008) Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol* 86:764–772.
3. Aldave AJ, Mabon M, Hollander DA, McLeod SD, Spencer WH, Abbott RL (2003) Spontaneous corneal hydrops and perforation in keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Cornea* 22:169-174.
4. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L (2015) Changes in corneal transparency after cross-linking for progressive keratoconus: long-term follow-up. *J. Refract. Surg* 31:614–618.
5. Ambrósio R Jr, Caiado ALC, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW (2011) Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg* 27:753–758.
6. Angehrn D (2009) Dynamic Visual Acuity, Diplomarbeit am Institut für biomedizinische Technik (IBT) unter der Betreuung von PD Dr. Kai-Uwe Schmitt und Prof. Dr. Peter Bösiger Departement für Elektrotechnik und Informationstechnologie (D-ITET) an der ETH Zürich, <https://ethz.ch/en.html> (letzter Zugriff 01.10.2022)
7. Arntz A, Duran JA, and Pijoan JI (2003) Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 78:659-664.

8. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B (2000) Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 84:834-836.
9. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brannstrom T, Marklund SL (2001) Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2293-2296.
10. Böhringer D, Böhringer S, Poxleitner K, Birnbaum F, Schwartzkopff J, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T (2010) Long-term graft survival in penetrating keratoplasty: the biexponential model of chronic endothelial cell loss revisited. *Cornea* 29:1113–1117.
11. Bühren J, Kühne C, Kohnen T (2006) Wellenfrontanalyse zur Diagnose des subklinischen Keratokonus. *Ophthalmologie* 103:783–790.
12. Bunsen RW, Roscoe HE (1862) Photochemical researches, part V: on the measurement of the chemical action of direct and diffuse sunlight. *Proc R Soc Lond* 12:306–312.
13. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R (2011) Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking. *J Ophthalmol* 2011:608041.
14. Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V (2015) One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep* 5:14425.
15. Corbett MC, Rosen ES, O’Brart DPS (Hrsg.) (1999) *Corneal topography*. BMJ Books, London.
16. Cullen JF, Butler HG (1963) Mongolism (Down’s Syndrome) and Keratoconus. *Br J Ophthalmol* 47:321–330.
17. Cursiefen C, Schaub F, Bachmann B (2016) Update: Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) bei Keratokonus. *Ophthalmologie* 113:204–212.

18. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, Rosenstiel CE, Riley CH, Libassi DP, Gundel RE, Rosenberg L, Gordon MO, Zadnik K and the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group (2006) Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:489–500.

19. DIN EN ISO 8596, Augenoptik - Sehschärfeprüfung - Normsehzeichen und klinische Sehzeichen und ihre Darbietung (ISO 8596:2017 + Amd.1:2019); Deutsche Fassung EN ISO 8596:2018 + A1:2020, <https://www.din.de/de/mitwirken/normenausschuesse/nafuo/veroeffentlichungen/wdc-beuth:din21:320418516> (letzter Zugriff 01.10.2022)

20. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS (2014) Accelerated (9-mW/cm²) Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus - A 1-Year Follow-up. *Cornea* 33:769-773.

21. Elder MJ (1994) Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31:38–40.

22. El-Husseiny M, Daas L, Langenbacher A, Seitz B (2016) Intrakorneale Ringsegmente bei Keratektasien - Zwischenergebnisse und potenzielle Komplikationen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233:722-726.

23. Eppig T, Gillner M, Langenbacher A, Seitz B, Viestenz A (2011) Kontaktlose In-vivo Bildgebung der Hornhaut und der Vorderkammer des menschlichen Auges – ein qualitativer Vergleich zweier Bildgebungsmodalitäten in der Praxis. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:1052–1059.

24. Falls HF, Allen AW (1969) Dominantly inherited keratoconus. Report of a family. *J Genet Hum* 17:317-324.

25. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A (2015) Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*. 2015 Jul;29(7):843-59.

26. Gatziofias Z, Seitz B (2013) Neues zur Biomechanik der Kornea beim Keratokonus. *Ophthalmologe* 110:810, 812–817.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss, Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung) UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus, Stand: 17. Oktober 2018, <https://www.g-ba.de/beschluesse/3417/> (letzter Zugriff 16.09.2022).
28. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbacher A (2013) Früherkennung des Keratokonus – Systemassistierte Screeningverfahren heute. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230:998-1004.
29. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbacher A (2015) Staging of Keratoconus Indices Regarding Tomography, Topography, and Biomechanical Measurements. *American Journal of Ophthalmology* 159:4, 733-738.
30. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ (1993) Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. *Cornea* 12:310-314.
31. Greenstein SA, Hersh PS (2013) Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: Implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg* 39:1133–1140.
32. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T (2007) Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 33:2035-2040.
33. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM (1989) Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* 73:816–822.
34. Holladay J (2009) Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg* 25:958-962.
35. Horner JF. Zur Behandlung des Keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1869

36. Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE (2009) Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Keratokonus – Dresdner Ergebnisse. *Ophthalmologie* 106:133–140.
37. Kanellopoulos AJ (2012) Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol* 6:97-101.
38. Karel I (1968) Keratoconus in congenital diffuse tapetoretinal degeneration. *Ophthalmologica* 155:8-15.
39. Kirgiz A, Eliacik M, Yildirim Y (2019) Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus. *Eye and Vis* 6, 16.
40. Kohlhaas M, Spörl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE (2006) Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 32:279-283.
41. Koller T, Mrochen M, Seiler T (2009) Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 35:1358–1362.
42. Krachmer J, Feder R, Belin M (1984) Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 28:293-322.
43. Krumeich JH, Kezirian GM (2009) Circular Keratotomy to Reduce Astigmatism and Improve Vision in Stage I and II Keratoconus, *J Refract Surg*. 2009;25:357-365.
44. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Portaliou DM, Detorakis ET, Magarakis M, Karampatakis VE, Pallikaris IG (2010) Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 36:1724–1727.

45. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P (2015) Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol* 15, 78.
46. Latz C (2018) Endothelzellichte: Welche Konsequenzen ergeben sich für die moderne Katarakt-Operation? *Concept Ophthalmologie* 3:12-16.
47. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J (2008) Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea* 27:758-763.
48. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H (2004) Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 111:440–446.
49. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, Huang D (2008) Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology* 115:2159-2166.
50. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC (1999) Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *Br J Ophthalmol* 83:774-778.
51. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT (2006) Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea* 25:603–610.
52. Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M (2019) Corneal Collagen Cross-Linking in the Stabilization of Keratoconus. *Dtsch Arztebl Int.* 116(11):184-190.
53. Moren H, Malmsjo M, Mortensen J, Ohrstrom A (2010) Riboflavin and ultraviolet a collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. *Cornea* 29:102-104.
54. Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, Brown DJ, Kawamoto K, Chikama T, Nishida T und Jester JV (2007) Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:1087-1094.

55. Naumann GOH, Apple D, Domarus D, Hinzperter E, Ruprecht K (1997) Pathologie des Auges Teil 1. 2. Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 582-585.
56. Nottingham J (1854) Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it. London: J. Churchill
57. Pouliquen Y, Graf B, Hamada R, Giraud JP, Offret J (1972) Fibrocytes in keratoconus. Morphological appearance and changes in the extracellular spaces. Optical and electron-microscopic study. Arch Ophthalmol (Paris) 32:571-586.
58. Price MO, Fairchild KM, Price FW (2013) Comparison of manual and automated endothelial cell density analysis in normal eyes and DSEK eyes. Cornea 32:567–573.
59. Rabinowitz Y (1998) Keratokonus. Surv Ophthalmol 42:297-319.
60. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spörl E (2015) Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. J Cataract Refract Surg 41:41–46.
61. Raiskup F, Terai N, Veliká V, Spoerl E (2016) Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A-Licht bei Keratokonus. Klin Monbl Augenheilkd 233:938-944.
62. Romppainen T, Bachmann LM, Kaufmann C, Kniestedt C, Mrochen M, Thiel MA (2007) Effect of riboflavin-UVA–induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement. Invest Ophthalmol. Vis. Sci 48:5494–5498.
63. Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ (2011) Corneal biomechanics and biomaterials. Annu Rev Biomed Eng 13:269–295.
64. Sauer A, Letscher-Bru V, Speeg-Schatz C, Touboul D, Colin J, Candolfi E, Bourcier T (2010) In vitro efficacy of antifungal treatment using riboflavin/UV-A (365 nm) combination and amphotericin B. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:3950-3953.

65. Schnitzler E, Spörl E, Seiler T (2000) Bestrahlung der Hornhaut mit UV-Licht und Riboflavingabe als neuer Behandlungsversuch bei einschmelzenden Hornhautprozessen, erste Ergebnisse bei vier Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* 217:190-193.
66. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M (2011) Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:9048–9052.
67. Seitz B, Cursiefen C, El Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Szentmary N (2013) DALK and penetrating laser keratoplasty for advanced keratoconus. *Ophthalmologe* 110:839–848.
68. Seitz B, Daas L, Hamon L, Xanthopoulou K, Goebels S, Spira-Eppig C, Razafimino S, Szentmáry N, Langenbacher A, Flockerzi E (2021) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Ophthalmologe* 118:1069–1088.
69. Shajari M, Jaffary I, Herrmann K, Grunwald C, Steinwender G, Mayer WJ, Kohnen T (2018) Early Tomographic Changes in the Eyes of Patients With Keratoconus. *J Refract Surg.* 34(4):254-259.
70. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T (2019) Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 97(1):e22-e35.
71. Sherif AM (2014) Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol.* 2;8:1435-40.
72. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C, Nagaraja H (2015) Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol* 160:243–249.

73. Spörl E, Huhle M, Seiler T (1998) Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 66:97–103.
74. Spörl E, Seiler T (1999) Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg.* 15(6):711-3.
75. Spörl E, Wollensak G, Seiler T (2004) Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 29:35–40.
76. Spörl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T (2007) Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 26:385–389.
77. Toker E, Çerman E, Özcan DÖ, Seferoğlu ÖB, Efficacy of different accelerated corneal crosslinking protocols for progressive keratoconus (2017) *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 43(8):1089-1099.
78. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C (2014) Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye* 28:41–46.
79. Ulusoy DM, Gökteş E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı İ, Arifoğlu HB, Zararsız G (2017) Accelerated Corneal Crosslinking for Treatment of Progressive Keratoconus in Pediatric Patients. *European Journal of Ophthalmology.* 27(3):319-325.
80. Wen D, Li Q, Song B, Tu R, Wang Q, O'Brart DPS, McAlinden C, Huang J (2018) Comparison of Standard Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1;59(10):3920-3931.
81. Wesemann W, Schiefer U, Bach M (2010) Neue DIN-Normen zur Sehschärfebestimmung. *Ophthalmologe*, 107:821–826
82. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR (2014) A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 121(4):812-21.

83. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T (2003 a) Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 135(5):620-7.
84. Wollensak G, Spörl E, Seiler T (2003 b) Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Ophthalmologie* 100:44–49.
85. Wollensak G, Spörl E, Wilsch M, Seiler T (2004) Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 23:43–49.
86. Wollensak G, Wilsch M, Spörl E, Seiler T (2004) Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 23:503–507.
87. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT (2009) Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res* 41:114-117.
88. Woo JH, Iyer JV, Lim L, Hla MH, Mehta JS, Chan CM, Tan DT (2017) Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Comparison of Visual, Refractive, Topographic and Biomechanical Outcomes. *Open Ophthalmol J.* 11:262-272.
89. Xanthopoulou K, Milioti G, Daas L, Munteanu C, Seitz B, Flockerzi E (2022) Accelerated corneal crosslinking causes pseudoprogression in keratoconus within the first 6 weeks without affecting posterior corneal curvature. *Eur J Ophthalmol.* 32(5):2565-2576.
90. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO (1998) Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2537-2546.

91. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY (1998) Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1117–1124.

8. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Achim Langenbacher für die Überlassung des Themas, die Erstellung der Datenbank, die statistische Auswertung der Daten und die tatkräftige Betreuung der Arbeit. Vor allem danke ich ihm aber für seine konstante Ermutigung, seine Geduld und seine warmherzige Unterstützung immer wieder wenn eine neue Schwierigkeit auftrat. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und stand bei jeder Phase meiner Arbeit mit Rat und Tat zur Seite.

Herrn Prof. Dr. Timo Eppig danke ich ebenfalls für seine freundliche Hilfestellung beim Sammeln und Bereitstellen der umfangreichen Patientendaten.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz, Direktor der Klinik für Augenheilkunde, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Klinik und seine wertvolle Lehre zu Beginn meiner Karriere in der Augenheilkunde.

Nicht zuletzt gebührt ein tiefer Dank meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung aus der Ferne.

9. Lebenslauf

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

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

Prof. Achim Langenbacher: Datenerhebung, Erstellung der Datenbank, deskriptiver und analytischer Statistik, Illustration der Daten, Erstellung der statistischen Auswertung der Daten.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift der Promovierenden

Tag der Promotion: 18.03.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Achim Langenbacher
Univ.-Prof. Dr. rer. physiol. Carola Meier
Univ.- Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil