
Aus der Augenklinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Siegfried Priglinger

Differentialdiagnostik zwischen Keratoko- nus und pelluzider marginalen Degeneration mittels Weitfeld-Hornhaut-OCT

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Niklas Alexander Mohr

aus

Fürth

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang J. Mayer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Aljoscha S. Neubauer
Prof. Dr. Daniel Kook

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. univ. Dr. scient. med. Nikolaus Luft

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	6
Abstract (English):	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	13
1.1 Pelluzide marginale Degeneration.....	13
1.2 Differentialdiagnose Keratokonus.....	14
1.2.1 Geschichte.....	15
1.2.2 Epidemiologie.....	16
1.2.3 Histopathologie.....	17
1.3 Diagnostik.....	19
1.3.1 Klinische Untersuchung.....	19
1.3.2 Scheimpflug Tomografie.....	20
1.3.3 Die OCT.....	24
1.3.4 Globaler Konsensus zur Diagnostik.....	26
1.3.5 Progressionsanalyse.....	27
1.4 Therapie.....	28
1.4.1 Kontaktlinsen.....	28
1.4.2 Intrakorneale Ringimplantate.....	29
1.4.3 Korneales Crosslinking.....	29
1.4.4 Penetrierende Chirurgie.....	30
1.5 Zielsetzung.....	31
2. Material und Methoden	33

2.1	Studiendesign.....	33
2.2	Ethikstatement.....	33
2.3	Probandenkollektiv	33
2.3.1	Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
2.3.2	Diagnosesicherung Keratokonus.....	34
2.3.3	Diagnosesicherung PMD	35
2.4	Untersuchungsablauf.....	36
2.4.1	Klinische Untersuchung	36
2.4.2	Topografie	36
2.4.3	Weitfeld-Hornhaut-OCT	37
2.5	Statistische Analyse.....	41
2.5.1	Pachymetrie.....	41
2.5.2	Reliabilitätsanalyse	41
2.5.3	Vergleichende Statistik	42
3.	Ergebnisse	45
3.1	Allgemeine Statistik	45
3.2	Reliabilität	45
3.2.1	Keratokonius	45
3.2.2	PMD.....	47
3.3	Pachymetrie.....	49
3.3.1	Keratokonius	49
3.3.2	PMD.....	50
3.4	Differenzierung zwischen PMD und Keratokonus.....	52
3.4.1	PMD versus Keratokonus in der Pachymetrie	52
3.4.2	ROC-Analyse und Cut-off-Werte	55
4.	Diskussion	59
4.1	Probandenkollektiv	59
4.2	Diagnosestellung PMD	60

4.3	Reliabilität.....	60
4.3.1	Keratokonius	61
4.3.2	PMD.....	62
4.4	Pachymetrie.....	62
4.4.1	Keratokonius	62
4.4.2	PMD.....	63
4.4.3	Differenzierung	65
4.5	Limitationen	66
4.6	Ausblick	67
	Literaturverzeichnis.....	69
	Anhang:	78
	Danksagung	86
	Affidavit	87
	Publikationsliste	88

Zusammenfassung:

Die pelluzide marginale Degeneration (PMD) ist eine seltene Erkrankung aus dem Formenkreis der ektatischen Hornhauterkrankungen. Im Gegensatz zum deutlich häufiger vorkommenden Keratokonus ist sie weniger gut erforscht und es existiert bis heute kein Goldstandard in der Diagnostik oder der Therapie. Dabei ist besonders die Differenzierung in frühen Stadien zwischen den beiden Erkrankungen durch ähnliche Erscheinungsbilder in der Bildgebung nicht immer ganz trivial. Die Unterscheidung hat jedoch einen wichtigen Einfluss auf die Prognose und das Therapiemanagement. Beim Keratokonus hat sich zuletzt insbesondere die Weitfeld-Hornhaut-OCT mit Epithelmapping als vielversprechendes Diagnosetool herausgestellt. Daher war es das Ziel der durchgeführten Untersuchung, die Anwendung der Weitfeld-Hornhaut-OCT bei der PMD zu testen und Parameter herauszuarbeiten, welche für die Unterscheidung zwischen der PMD und dem Keratokonus geeignet sind.

Dafür wurden in einer prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie an der Augenklinik der Universität München Patienten mit PMD und Keratokonus mit dem RTVue XR der Firma Optovue (Fremont, Kalifornien, USA) untersucht. Zur Evaluierung der Reliabilität der Untersuchung wurden dabei drei repetitive Aufnahmen pro Probanden gemacht. Aus jeder Aufnahme wurden die Pachymetrie-werte für 25 Sektoren der gesamten Kornea, des Epithels und des Stromas analysiert und zwischen den beiden Erkrankungen verglichen. Für die Parameter, welche für die Differenzierung geeignet waren, wurde mittels Analyse von Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurve; ROC: engl. für receiver operating characteristic) der jeweils beste Cut-Off-Wert berechnet. Zudem wurden Kombinationsparameter entwickelt, um die Trennschärfe der Parameter zu verbessern.

Insgesamt nahmen zehn Probanden mit PMD mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahren und 59 Probanden mit Keratokonus mit einem durchschnittlichen Alter von 32 Jahren an der Studie teil. Die Reliabilität zeigte sich in beiden Gruppen gut bis exzellent mit einem Intraklassenkorrelationskoeffizienten von durchgehend über 0,750. In der Pachymetrie zeigten sich die signifikantesten Unterschiede im parazentralen inferotemporalen Sektor mit einer gesamt-kornealen (503 μm vs. 526 μm) und epithelialen (51 μm vs. 56 μm) Ausdünnung beim Keratokonus und im inferioren peripheren Sektor mit einer gesamt-kornealen (568 μm vs.

588 μ m) und epithelialen (52 μ m vs. 57 μ m) Ausdünnung bei der PMD. In der ROC-Analyse wurden deren Werte (AUC max. 0,783) nur von denen der Kombinationsparameter (AUC: 0,987) übertroffen.

Die Studie zeigte erstmalig die Anwendung der Weitfeld-Hornhaut-OCT mit Epithelmapping bei der PMD. Die Ergebnisse, welche jedoch erst durch weitere Studien validiert werden müssen, könnten die Diagnostik der PMD und die Differenzierung vom Keratokonus zukünftig vereinfachen.

Abstract (English):

Purpose: To test the application of wide-field spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) corneal sublayer pachymetry in patients with pellucid marginal degeneration (PMD) and to identify suitable parameters for distinguishing between PMD and keratoconus.

Methods: In a prospective monocenter observational study 10 subjects with PMD and 59 subjects with keratoconus were examined with the RTVue XR by Optovue (Fremont, California, USA) at the Eye Clinic of the University of Munich. Each subject was scanned three repetitive times to evaluate reliability of the examination. Each scan provided pachymetry values for 25 sectors of the entire cornea, epithelium, and stroma. These parameters were analyzed and if suitable for differentiation between PMD and keratoconus, receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed to calculate the most accurate cut-off value. In addition, combination parameters were created to increase sensitivity and specificity.

Results: Both groups showed good to excellent reliability with an intraclass correlation coefficient (ICC) consistently above 0.750. The most significant differences in sublayer pachymetry between PMD and keratoconus were found in the paracentral inferotemporal sector of the total (523 μ m vs. 503 μ m) and epithelial (56 μ m vs. 51 μ m) cornea and in the peripheral inferior sector of the total (568 μ m vs. 588 μ m) and epithelial (52 μ m vs. 57 μ m) cornea. ROC analysis revealed good cut-off values (AUC max. 0.783), which were exceeded only by those of the combination parameters as like the ratio between the central and the peripheral inferior sector (AUC: 0.987).

Conclusion: This study evaluated the application of wide-field SD-OCT corneal sublayer measurement in patients with PMD for the first time. It proved good reliability and may facilitate the unequivocal diagnosis of PMD and its distinction from keratoconus.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Scheimpflugbild einer PMD im Seitprofil (Quelle: eigene Aufnahme).....	14
Abbildung 2: Conical Cornea, J. Nottingham (Quelle: upload.wikimedia.org)	15
Abbildung 3: Vorderflächenkurvatur einer PMD mit "Crab-Claw"-Muster (Quelle: eigene Aufnahme)	23
Abbildung 4: Vorderflächenkurvatur eines inferioren Keratokonus (Quelle: eigene Aufnahme).....	23
Abbildung 5: Epithelkarte eines Keratokonuspatienten mit einer epithelialen Ausdünnung über der Konusspitze (Quelle: eigene Aufnahme).....	25
Abbildung 6: Optisches Prinzip der Time-Domain-OCT mit beweglichem Referenzarm	38
Abbildung 7: Prinzip Spectral-Domain-OCT mit Spektrometer	38
Abbildung 8: Prinzip Swept-Source-OCT mit durchtrimmbarem Laser	39
Abbildung 9: Anordnung der Sektoren der Pachymetriekarten.....	40
Abbildung 10: Variationskoeffizient (CoV) Keratokonus	46
Abbildung 11: Intraklassen Korrelationskoeffizient (ICC) Keratokonus.....	46
Abbildung 12: Variationskoeffizient (CoV) PMD.....	48
Abbildung 13: Intraklassen Korrelationskoeffizient (ICC) PMD.....	48
Abbildung 14: ROC-Kurven der Einzelwerte mit den drei höchsten AUC-Werten.....	56
Abbildung 15: ROC-Kurve der Kombinationsparameter CIT2-5/7-9	57
Abbildung 16: ROC-Kurve der Kombinationsparameter CI7-9mm.....	57
Abbildung 17: Pentacam-Pachymetriekarte einer PMD mit bandförmiger inferiorer Ausdünnung und peripheren Segmentierungsfehlern (Quelle: eigene Aufnahme)	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pachymetriewerte gesamte Kornea Keratokonus	49
Tabelle 2: Pachymetriewerte Stroma Keratokonus.....	50
Tabelle 3: Pachymetriewerte Epithel Keratokonus	50
Tabelle 4: Pachymetriewerte gesamte Kornea PMD	51
Tabelle 5: Pachymetriewerte Stroma PMD.....	51
Tabelle 6: Pachymetriewerte Epithel PMD.....	52
Tabelle 7: Signifikante Sektoren nach t-Test der CT (vgl. Anhang 7)	53
Tabelle 8: Signifikante Sektoren nach t-Test der ST (vgl. Anhang 8)	53
Tabelle 9: Signifikante Sektoren nach t-Test der ET (vgl. Anhang 9)	54
Tabelle 10: t-Test der Kombinationsparameter.....	55
Tabelle 11: ROC-Analyse der Einzelwerte.....	55
Tabelle 12: ROC-Analyse der Kombinationsparameter	56

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
ART	Ambrosio Rational Thickness
AUC	Area-under-the-curve
BAD	Belin-Ambrosio-Display
BFS	Best-Fit-Sphere
CAIRS	Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments
CoV	Coefficient of Variation
CT	(Gesamt-)Korneale Dicke (corneal thickness)
CTSP	Corneal Thickness Spatial Profile
CXL	Cross-Linking
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
Dpt	Dioptrien
EFS	Enhanced-Fit-Sphere
ET	Epitheldicke (epithelial thickness)
FD-OCT	Frequency-Domain-OCT
I	inferior
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
IN	inferonasal
I-S-Index	Inferior-Superior-Index
IT	inferotemporal
KC	Keratokonius
KISA	Abkürzung für: k-value, I-S-Index, SRAX, astigmatism
Kmax	maximaler Wert der Keratometerwerte
KPI	Keratoconus-Prediction-Index
K-Wert	Keratometerwert

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
mCTi	measured CT inferior
mCTs	measured CT superior
N	nasal
OCT	optische Kohärenz Tomografie
pKP	perforierende Keratoplastik
PMD	Pelluzide marginale Degeneration
PTI	Percentage Thickness Increase
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
S	superior
SD-OCT	spectral-domain OCT
SN	superonasal
SRAX	skewed radial axis
SS-OCT	swept-source OCT
ST	Stromadicke (stromal thickness)
ST	superotemporal
T	temporal
TD-OCT	Time-Domain OCT

1. Einleitung

1.1 Pelluzide marginale Degeneration

Bei der pelluziden marginalen Degeneration (PMD) handelt es sich um eine seltene bilaterale und progressive Erkrankung der Hornhaut, welche sich durch eine inferiore bandförmige Ausdünnung auszeichnet (1). Sie wird den ektatischen Hornhauterkrankungen zugeordnet, zu welchen auch der deutlich häufiger vorkommende Keratokonus und (bei manchen Autoren) auch der Keratoglobus zählen (2). Ob es sich dabei um eigenständige Krankheitsentitäten oder um verschiedene Manifestationen ein und derselben Grunderkrankung handelt, ist dabei noch nicht abschließend geklärt (3). Aufgrund ähnlicher vermuteter pathophysiologischer Vorgänge haben die Kollegen um Gomes et al. die PMD und den Keratokonus als unterschiedliche klinische Präsentation derselben Erkrankung („different clinical presentation of the same disease“) (2) eingestuft. Typischerweise tritt die PMD zwischen der 2. und 5. Lebensdekade auf und führt zu einer randständigen, also marginalen, bandförmigen Ausdünnung im unteren Hornhautbereich. Sie erstreckt sich zumeist zwischen vier und acht Uhr mit maximaler Protrusion oberhalb der Ausdünnung (4). Das Hornhautprofil im Seitblick kann so an einen sogenannten „beer-belly“ erinnern (vgl. Abbildung 1) (5). Dabei bleibt der obere Anteil der Hornhaut klar. Daher auch die Bezeichnung „pelluzid“. Das Wort stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „klar, durchsichtig“ und wurde erstmals durch den Augenarzt V. Schlaeppli für die PMD verwendet (6). Genaue Daten zu Prävalenz und Inzidenz existieren bis heute nicht. Im globalen Konsens wird die PMD jedoch insgesamt als selten angesehen. Im Vergleich zu anderen ektatischen Hornhauterkrankungen tritt sie somit seltener als der Keratokonus, allerdings häufiger als der Keratoglobus auf (7). Auch im Progressionsverhalten zeigten sich Unterschiede gegenüber dem Keratokonus. Durch das spätere Auftreten in höherem Alter kommt es nicht nur zu einer späteren Progression, diese läuft auch deutlich langsamer ab und ist dabei weniger aggressiv als beim Keratokonus. Dadurch kommt es weniger zu visuellen Beeinträchtigungen oder Komplikationen wie dem Hydrops (3). Genetische Ursachen konnten bisher nicht identifiziert werden. Bisherige Studien deuten jedoch auf eine Häufung beim männlichen Geschlecht hin (8).



Abbildung 1: Scheimpflugbild einer PMD im Seitprofil (Quelle: eigene Aufnahme)

Pathophysiologisch liegen der PMD unter anderem Irregularitäten und Brüche in der Bowman-Membran und vergrößerte Proteoglykane im Stroma zugrunde (9). Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop haben zudem abnorm angeordnetes Kollagen nachgewiesen. Es zeigten sich Anhäufungen von sogenannten Long-spacing Fibrillen (FLS) in der ausgedünnten Region bei sonst normalem Kollagen (10). Letztlich müssen diese Erkenntnisse jedoch eher als histopathologische Auffälligkeiten angesehen werden und nicht als erwiesene Ursache für die Krankheitsgenese. Denn diese ist analog zum deutlich mehr erforschten Keratokonus noch nicht geklärt (3, 11).

1.2 Differentialdiagnose Keratokonus

Die wohl wichtigste Differentialdiagnose der PMD ist der Keratokonus. Er zählt ebenfalls zu den ektatischen Hornhauterkrankungen und kommt mit einer je nach Studie variierender Prävalenz von ca. 1,38 pro 1000 deutlich häufiger vor als die PMD (12). Durch die höhere Prävalenz und somit größerer klinischen Relevanz ist der Keratokonus auch besser erforscht. In der Datenbank PubMed ergab die Suche im Februar 2021 nach „keratoconus“ 642 Publikationen für das Jahr 2020, wohingegen der Suchbegriff „pellucid marginal degeneration“ nur 26

Veröffentlichungen für den gleichen Zeitraum erzielte (13, 14) (vgl. Anhang 1 und 2). Auch beim Keratokonus kommt es zu einer bilateralen progressiven Ausdünnung der Hornhaut, im Gegensatz zur PMD liegt diese jedoch eher zentral und es kommt letztlich zu einer konusförmigen Protrusion.

1.2.1 Geschichte

Obwohl die Erkrankung bereits im 18. Jahrhundert in wissenschaftlichen Werken angedeutet wurde, gilt der britische Arzt John Nottingham als Erstbeschreiber des Keratokonus (15). In seiner 1854 veröffentlichten Abhandlung „Practical observations on the conical cornea and on the short sight and other defects of vision connected with it“ (Abbildung 2) verfasste er die erste nachgewiesene detaillierte Beschreibung (16).

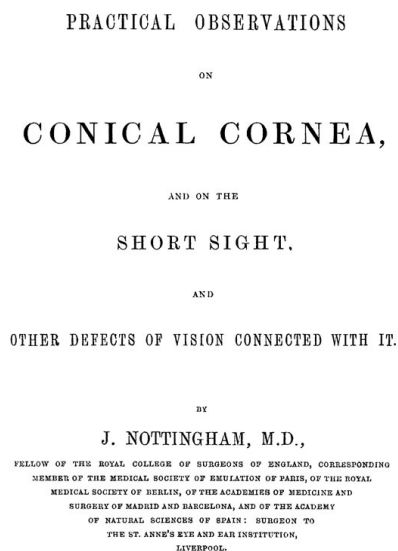


Abbildung 2: Conical Cornea, J. Nottingham (Quelle: upload.wikimedia.org)

Zu gleicher Zeit befasste sich auch Sir William Bowman mit dem Keratokonus. Dieser schilderte in einem 1859 erschienenem Report sogar von ersten operativen Therapien wie der „Iridesis“ (17). Dabei wurde eine vertikale schlitzförmige Pupille geformt, wodurch ein stenopäischer Effekt geschaffen wurde. Gemäß Bowman's Aussagen wurde damit sogar eine zufriedenstellende Verbesserung der Sehkraft erreicht, wobei allerdings auch Komplikationen wie der Grauer Star vermehrt auftraten. Über die folgenden einhundert Jahre wurde zwar regelmäßig über den Keratokonus geschrieben, der Zugewinn an Wissen hielt sich dabei jedoch in Grenzen. Die Assoziation zu systemischen Erkrankungen wurde bereits

1898 beobachtet und durch Maitland-Ramsey in „Atlas of External Diseases of the Eye“ festgehalten. Die darin vertretene - heutzutage obsoletere - Meinung, dass der Keratokonus besonders bei Frauen und schwachen, anämischen Individuen auftrate hielt sich noch über Jahrzehnte in der Fachliteratur (18).

Unser heutiges Wissen über den Keratokonus entstammt überwiegend aus den vergangenen Jahrzehnten. Die Suchergebnisse auf PubMed entwickelten sich beispielsweise von 10 Ergebnissen im Jahr 1950, über 63 bzw. 91 Ergebnissen in den Jahren 1990 und 2000, bis hin zu 642 Ergebnissen im Jahr 2020, Stand Februar 2021 (13). Dies lag insbesondere an den Entwicklungen im Bereich der therapeutischen und diagnostischen und dabei auch an den technischen Möglichkeiten. Als Meilensteine der Therapie sei hier unter anderem die durch Ramon Castroviejo 1936 erstmalig bei Keratokonus durchgeführte Keratoplastik, die Weiterentwicklung der Kontaktlinse in den sechziger Jahren und letztlich die erstmalige Anwendung des kornealen Crosslinkings am menschlichen Auge durch Theo Seiler im Jahre 1998 (19-22) genannt. Auch hinsichtlich der Diagnostik hat sich vieles verbessert: Die Erfindung der Keratometrie wird auf 1854 durch Hermann von Helmholtz datiert. Die 1880 durch Antonio Placido eingeführte „Placido-Scheibe“ zur Keratoskopie wurde gut 15 Jahre später von Gullstrand zur Berechnung der Krümmungsradien genutzt (21). Ein wichtiger Entwicklungssprung gelang jedoch durch die Einführung der Videokeratoskopie und der computerbasierten Analyse der Hornhaut Anfang der 1980er Jahre (23). Dadurch konnten nun neben den rein klinischen Zeichen des Keratokonus auch gewisse Muster oder durch Algorithmen berechnete Indizes wie dem KISA%-Index zur Diagnosestellung herangezogen werden (24). Die Nachfrage nach einer besseren Diagnostik war in jener Zeit jedoch auch gegeben. Durch den stetigen Anstieg von keratorefraktiven Eingriffen stiegen auch die Fallzahlen der iatrogenen Keratektasie (25). Das allgemeine Interesse und der Bedarf an einem besseren Verständnis und einer besseren Beurteilbarkeit des Keratokonus führten letztlich zu einem Vorantreiben der Forschung auf diesem Gebiet.

1.2.2 Epidemiologie

Die angegebene Prävalenz und Inzidenz des Keratokonus ist wie bereits erwähnt recht schwankend. Zum einen hängt es vom Studiendesign der zugrunde liegenden epidemiologischen Studie ab. Je nachdem, ob es sich um eine populations-

oder klinikbasierte Datenerhebung handelt, ergeben sich unterschiedliche Werte. Letztere unterschätzen in der Regel die Prävalenz des Keratokonus, da asymptomatische Patienten Kliniken seltener aufsuchen und somit nicht erfasst werden. Zum anderen stieg die in Studien angegebene Prävalenz über die Jahre signifikant an. Ursächlich kann dafür vor allem die bessere und häufiger durchgeführten Diagnostik gesehen werden. Durch die gestiegene Sensitivität lässt sich heutzutage der Keratokonus bereits in frühen asymptomatischen Stadien als subklinischer oder sogenannter „forme fruste“ Keratokonus klassifizieren. Auch die bessere Verfügbarkeit der Diagnosetools und ihr Einsatz als Screening-Untersuchung vor beispielsweise refraktiven Eingriffen trug zur Erhöhung der gemessenen Fallzahl bei (26). Der Keratokonus tritt zumeist in der Pubertät auf und weist hier auch die stärkste Progressionstendenz auf, bis er sich nach zehn bis 20 Jahren stabilisiert. Ein Auftreten der Erkrankung nach dem 35. Lebensjahr gilt als unwahrscheinlich (4, 11, 27). Mit dem Keratokonus wird eine Vielzahl an genetischen Faktoren und Umweltfaktoren in Verbindung gebracht. Neben einzelner Genvarianten und einer familiären Häufung sind unter anderem das Down-Syndrom und die Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA) mit dem Keratokonus assoziiert (26). Auch über ein vermehrtes Auftreten bei Patienten mit Bindegewebskrankungen wie dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom wurde bereits berichtet (27). Weiterhin zeigt sich eine höhere Inzidenz bei Atopikern und Patienten mit Allergien (28). Letzteres könnte jedoch auch nur eine Ursache für einen weiteren wichtigen und auch vermeidbaren Faktor für die Entstehung und Progression des Keratokonus sein: Augenreiben. Jeder Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass Augenreiben eine Progression vorantreiben kann und deshalb unbedingt vermieden werden sollte (29, 30). Trotz aller genannter Faktoren und Einflüsse, welche über die Jahre erforscht worden sind, ist die Pathogenese noch nicht vollends geklärt (31). Noch weniger Wissen besteht jedoch hinsichtlich der PMD. Ob und inwieweit sich die aufgeführten Assoziationen übertragen lassen, ist noch nicht erforscht. Sollten beide Erkrankung eine gemeinsame Ätiologie haben, wäre ein solcher Ansatz denkbar.

1.2.3 Histopathologie

Hinweise auf eine ähnliche Ätiologie weist beispielsweise die Histopathologie auf. Die bei der PMD beschriebenen Veränderungen der Bowman-Membran und des

stromalen Kollagens konnten in ähnlicher Weise auch beim Keratokonus beobachtet werden (10, 32). Bei letzterem ergaben sich jedoch auch teilweise widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Kollagenbeschaffenheit, wobei auch deutlich mehr Studien als zur PMD existieren. Grund hierfür ist zum einen die unterschiedliche Prävalenz, aber auch die beim Keratokonus häufiger vorkommenden schweren Verläufe. Denn als Grundlage für viele histopathologische Untersuchungen wurden die gewonnenen Empfängerhornhäute nach Keratoplastiken verwendet. Insgesamt wird aber eine reduzierte Anzahl des Kollagens als Korrelat für das ausgedünnte Stroma gesehen (33). Auch die Keratozyten zeigten sich in den ausgedünnten Hornhautbereichen vermindert bei erhöhter Apoptoserate. Dies galt insbesondere für den vorderen Stromabereich. Zusätzlich wurden weitere Zellen nicht-keratozytären Ursprungs nachgewiesen, welche einen negativen Effekt auf die Bowman-Membran haben könnten und so zum Krankheitsgeschehen beitragen (34). In der extrazellulären Matrix fanden sich Veränderungen der Proteoglykane mit variabler Größe und erhöhter Gesamtzahl (32). Proteine, welche bei der Wundheilung eine Rolle spielen, wie Fibronectin und Laminin wurden vor allem in Hornhautbereichen mit Defekten gefunden. In Hornhäuten mit Zustand nach einem Hydrops sammelte sich beispielsweise Laminin in der Nähe der Bowman-Membran, wohingegen Fibronectin in der Descemet-Membran gefunden wurde (35). Bei Falten oder Rupturen der Descemet-Membran konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen der Matrix beobachtet werden. Dies lässt einige Autoren zu dem Schluss kommen, dass die Ursache dieser strukturellen Veränderung nicht endogen, sondern exogen durch Umweltfaktoren oder Augenreiben entstehen (36).

Doch auch auf enzymatischer Ebene zeigten sich Auffälligkeiten. Hier seien insbesondere die Metalloproteasen und die Lysyl-Oxidase genannt, welche mit erhöhtem oxidativem Stress assoziiert sind (37). Ein Fakt, der auch auf die PMD zutrifft, wobei hier insbesondere die Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) eine signifikant höhere Konzentration auch im Gegensatz zum Keratokonus aufwies (38). In Tränenfilmanalysen wurden jedoch auch erhöhte Level an Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α gemessen (39). Diese inflammatorischen Zytokine lassen zumindest einen Zweifel an der bisherig geltenden Definition der Ektasie als eine nicht-inflammatorischen Erkrankung aufkommen. Im Zusammenspiel der verschiedensten Proteine und durch oxidativen Stress kommt es letztlich zu

abbauenden Prozessen und einer Ausdünnung der Hornhaut (40). Hinter dem Progressionsverhalten des Keratokonus werden mittlerweile insuffiziente Reparaturmechanismen vermutet. Dies würde die Anfälligkeit der Hornhäute auf exogenen Stress wie Augenreiben erklären (41).

1.3 Diagnostik

Aufgrund des progressiven und irreversiblen Verlaufs stehen allgemein das frühe Erkennen der Erkrankung, das rechtzeitige Einleiten einer Therapie und eine angemessene Verlaufskontrolle zur Progressionsbeurteilung im Vordergrund. Ersteres hat insbesondere deshalb einen so großen Stellenwert, da die zur Verfügung stehende Therapien nur einen Einhalt der Progression, nicht jedoch eine Heilung der Erkrankung herbeiführen können (42). Die Progression ist dabei der ausschlaggebende Indikator für ein therapeutisches Eingreifen und Patienten sollten deshalb in den Phasen des jeweils höchsten Progressionsrisikos engmaschiger kontrolliert werden (2). Neben der klinischen Untersuchung sind zur Diagnosestellung einer ektatischen Erkrankung bildgebende Verfahren von großer Bedeutung. Grund hierfür ist, dass es zwar klare klinische Unterscheidungsmerkmale gibt die eine relativ einfach eine klare Diagnose ermöglichen, diese jedoch zumeist erst in fortgeschrittenen Stadien ersichtlich sind (43). Somit bedarf es anderer Methoden, um ein Erkennen der Erkrankung in einem frühen oder gar subklinischen Stadium zu erreichen. Als Mittel der Wahl hat sich hierbei insbesondere die Hornhauttopografie etabliert (2). Aber auch neuere Diagnosetools wie die Optische-Kohärenz-Tomografie (OCT) kommen vermehrt zum Einsatz (44). Die klinische Untersuchung sowie die beiden genannten bildgebenden Untersuchungsmethoden werden im Folgenden näher erläutert. Dabei werden neben den jeweils krankheitsspezifischen Merkmalen insbesondere die Unterscheidungsmerkmale zwischen dem Keratokonus und der PMD hervorgehoben.

1.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der Hornhaut durch den Augenarzt findet in der Regel an der Spaltlampe statt. Hierbei kann der Untersucher die krankheitsspezifischen Auffälligkeiten bei 8-40-facher Vergrößerung durch das Biomikroskop beurteilen. Dabei wird ein spaltförmiger Lichtstrahl verwendet, mit dessen Hilfe die Kontur und die Binnenstruktur der Hornhaut begutachtet werden können (45).

Wie bereits beschrieben ist das charakteristische Erscheinungsbild einer PMD eine bandförmige inferiore Ausdünnung. Die restliche Hornhaut ist dagegen unauffällig und klar. Im Seitblick kann sich in fortgeschrittenen Fällen ggf. das „beer belly“-Zeichen darstellen lassen. Der typische Patient ist dabei männlich, in mittlerem oder höherem Alter mit eher geringen oder langsam fortschreitenden visuellen Symptomen.

Der Keratokonus hingegen tritt bereits deutlich früher auf und kann eine rasche Progredienz aufweisen. Es können sich in der klinischen Untersuchung typische kornealen Veränderungen wie ein Fleischer-Ring, Vogt-Striae, apikale Narben oder Vaskularisation zeigen. Beim Fleischer-Ring handelt es sich um Eisenablagerungen, welche sich ringförmig um die Basis des Konus abzeichnet. Vogt-Striae sind feine parallele Linien, welche sich im tiefen Stroma zeigen. Die apikalen Narben hingegen liegen eher anterior und entstehen durch Risse in der Bowman-Membran. Gelegentlich zeigen sich auch prominente oder vermehrte Nervenfasern in der Hornhaut (21). Je nach Ausprägung kann auch das Munson-Zeichen, also eine V-förmige Vorwölbung des Unterlids beim Abblick, und das Rizutti-Zeichen, bei welchem sich ein konischer Lichtreflex auf der nasalen Iris bei seitlicher Beleuchtung von temporal zeigt, positiv ausfallen (4).

Alle genannten Zeichen zeigen sich definitionsgemäß nicht bei der PMD und gelten als voraussetzend für die Diagnose PMD und als wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu dieser Differentialdiagnose (4). Zu Beginn der jeweiligen Erkrankung sind die klinischen Zeichen aufgrund der geringen Ausprägung nicht immer sichtbar und können übersehen werden (27). Ergänzend sollte auch die Sehschärfe getestet werden. Hier zeigt sich beim Keratokonus bei zunehmendem Stadium eine Abnahme des bestkorrigierten Fernvisus, da die irreguläre Hornhautverkrümmung nicht mehr durch ein Brillenglas korrigiert werden kann (46).

1.3.2 Scheimpflug Tomografie

Da wie bereits erwähnt die heutigen Therapiemöglichkeiten progressionshemmend, jedoch nicht krankheitsheilend wirken, ist eine möglichst frühe Diagnosestellung anzustreben. Auch iatrogen induzierte Ektasien bei refraktivchirurgischen Eingriffen wie der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) können durch eine sensitive Diagnostik verhindert werden, weshalb ein Ektasie-Screening zur Standarddiagnostik vor einem solchen Eingriff zählen sollte (47). Ein dafür

typischerweise zum Einsatz kommendes Gerät ist die Oculus Pentacam®. Mittels einer um 360 Grad rotierenden Kamera werden einzelne Schnittbilder aus allen Richtungen vom vorderen Augenabschnitt aufgenommen. Damit trotz schräger Aufnahme hochauflösende Bilder mit großer Tiefenschärfe entstehen können beruht das Prinzip auf der Scheimpflugmethode. Die Aufnahmen werden anschließend zentriert und computergestützt ausgewertet. Dabei werden die einzelnen Messpunkte zu einem dreidimensionalen Modell zusammengefügt und analysiert. Neben der Hornhautpachymetrie werden auch die sagittalen und tangentialen Brechungsradien der Hornhautvorder- und -rückfläche berechnet und in topo- bzw. tomografischen Übersichtskarten dargestellt (48, 49).

1.3.2.1 Topografie bei Keratokonus

Anzeichen für einen Keratokonus sind unter anderem ein hoher oder irregulärer Astigmatismus. Dabei kann auch ein sogenanntes Bowtie-Muster in der Topografie entstehen. Ebenfalls als suspekt gilt ein hoher maximaler Brechungswert K_{max} , eine Differenz zwischen superioren und inferioren Brechungsradien und eine asymmetrische Abweichung der radialen Achsen. Aus den berechneten Brechungswerten lassen sich auch diverse Parameter und Indizes berechnen, welche zur Diagnostik herangezogen werden können. Der KISA-Index beispielsweise wird aus dem zentralen K-Wert, dem inferior-superior-Index (I-S-Index), dem SRAX (skewed radial axis index) und dem Astigmatismus-Index gebildet. Letzter beide drücken den regulären bzw. den irregulären Astigmatismus in Zahlen aus (11). Die Abkürzung KISA ergibt sich aus den jeweiligen Anfangsbuchstaben der einzelnen Indizes. Die Kollegen Belin und Ambrosio entwickelten zudem für den Keratokonus das ABCD-Grading-System, welches auf der Pentacam verfügbar ist und sowohl die Diagnosestellung als auch die Verlaufskontrolle vereinfachen soll (vgl. Anhang 3). Die Bestandteile werden unter Punkt 2.3.2.3. näher erläutert.

Ebenfalls durch Belin und Ambrosio wurde das „Enhanced Ectasia Display“ entwickelt, welches neben Elevationskarten gegenüber einer idealen Referenz-Hornhaut für Vorder- und Rückfläche auch einen finalen Score berechnet (vgl. Anhang 4). Es ist auch unter dem Namen „Belin-Ambrosio-Display“ (BAD) bekannt. Hinter der Referenzhornhaut verbirgt sich eine als ideal berechnete sphärische Oberfläche über zumeist acht Millimeter, welche auch als Best-Fit-Sphere

(BFS) bezeichnet wird. Da die Berechnung dieser BFS durch den irregulären Konus verfälscht werden kann, wird für das BAD zusätzlich eine Enhanced-Fit-Sphere (EFS) erstellt. Dafür wird ein drei bis vier Millimeter im Durchmesser messender zirkulärer Bereich um den Apex des Konus für die Berechnung ausgeschlossen. In einer Differenzkarte zwischen EFS und BFS zeigen sich bei einer gesunden Hornhaut keine Unterschiede, während Augen mit Keratokonus hier Abweichungen aufzeigen (21, 50). Zum BAD gehören auch weitere Indizes für die Diagnose eines Keratokonus. Darunter zählt zum einen die Lokalisation der dünnsten Hornhautstelle und derer Entfernung zum Hornhautzentrum, welche in konischen Hornhäuten vergrößert ist, zum anderen aber auch die Hornhautdicke bzw. derer Profil über die Gesamte Hornhaut. Das Profil wird sowohl absolut als „Corneal Thickness Spatial Profile“ (CTSP), als auch als „Percentage Thickness Increase“ (PTI) grafisch in Vergleich zu einer Normpopulation dargestellt. Typischerweise kommt es beim Keratokonus zu einer zentralen Ausdünnung bei erhaltener Dicke in der Peripherie. Zudem lässt sich aus den einzelnen Werten des Pachymetrieprofiles und der dünnsten Stelle die sogenannte „Ambrosio Relational Thickness“ (ART) berechnen, welche beim Keratokonus vermindert ist (51, 52).

1.3.2.2 Topografie bei PMD

Sämtliche genannten Parameter sind speziell für den Keratokonus entwickelt und geprüft worden. Für die PMD hingegen existieren solche spezielle Analysetools noch nicht. Hier beruht die Diagnose auf „einfachen“ Mustern in der Topografie oder Pachymetrie. Bei Ersterem kann sich die PMD durch eine inferiore Aufsteilung oder einen Astigmatismus Gegen-die-Regel präsentieren (53). Ein weiteres typisches Zeichen für die PMD ist das sogenannte „Lobster-“ oder „Crab-Claw-Muster“, welches sich in der Topografiekarte der Hornhautvorderfläche zu finden ist. Diese wurden teilweise als pathognomonisch für die PMD angesehen (Abbildung 3) (54).

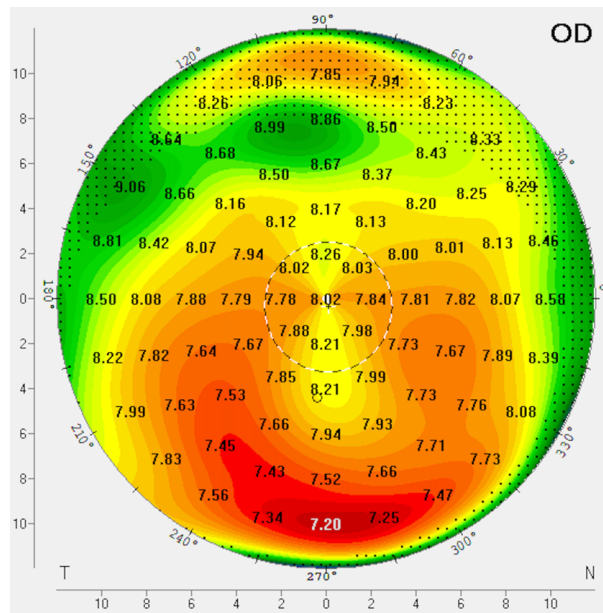


Abbildung 3: Vorderflächenkurvatur einer PMD mit "Crab-Claw"-Muster (Quelle: eigene Aufnahme)

Dieser Fakt ist mittlerweile widerlegt. Da auch ein inferiorer Keratokonus ein Crab-Claw-Muster hervorrufen kann, führt dies leicht zu einer Fehldiagnose (55). Koc und Kollegen zeigten in einer 2018 veröffentlichten Arbeit, dass bei der alleinigen Auswertung von Hornhäuten mit Crab-Claw-Muster in der Topografie bei 24 von 32 Patienten ein inferiorer Keratokonus vorlag (Abbildung 4). (56).

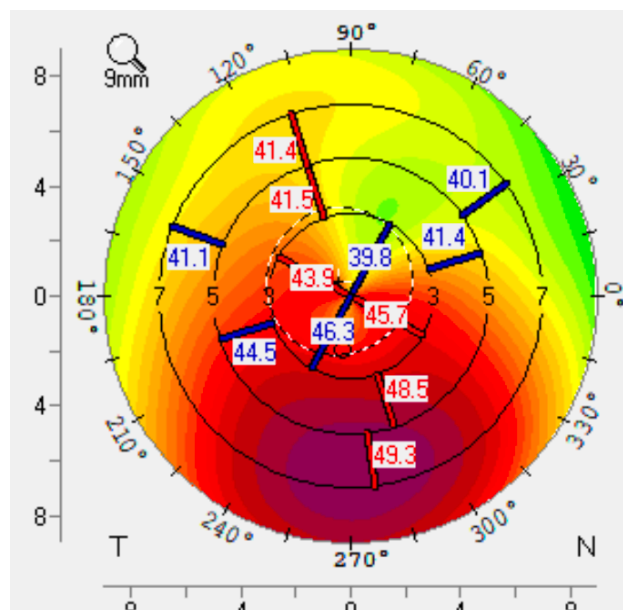


Abbildung 4: Vorderflächenkurvatur eines inferioren Keratokonus (Quelle: eigene Aufnahme)

Dies entspricht 75% und somit steckt hinter diesem Muster deutlich häufiger ein Keratokonus als eine tatsächliche PMD. Letztlich kann mit der Topografie zwar sehr gut eine Ektasie erkannt werden, die exakte Diagnose jedoch in grenzwertigen Fällen diffizil werden. Die Differenzierung ist aber essenziell, da Patienten in höherem Alter bei PMD aufgrund der Progressionstendenz enger beobachtet werden müssen als bei Keratokonus. Somit benötigt es weiterer diagnostischer Möglichkeiten, um die Diagnose zu stellen. Allgemein wird empfohlen, dass dies in Zusammenschau mehrerer Befunde und nicht durch eine Untersuchungsmethode allein erfolgt (2). Belin verwies 2020 in einem Letter-to-the-Editor beispielsweise auf die Hornhautpachymetrie, welche ebenfalls durch die Pentacam berechnet werden kann (57). In der Dickenkarte mit einem Durchmesser von zwölf Millimeter zeigt sich hierbei eine bandförmige Ausdünnung gegenüber einer punktuellen Ausdünnung beim Keratokonus (58). Doch dies ist auch bei fortgeschrittenen Fällen nicht immer reproduzierbar, da in der Peripherie Segmentierungsfehler und somit Messungenauigkeiten entstehen können (57).

1.3.3 Die OCT

Zur pachymetrischen Vermessung der Hornhaut kommt neben der Scheimpflugtechnik auch die OCT zum Einsatz. Eine schnelle, kontaktlose und nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Erstellung von Schnittbildern. Die für den hinteren Augenabschnitt bereits zur Standarddiagnostik avancierte Technologie findet auch immer mehr Einzug in die Beurteilung des vorderen Augenabschnittes. Etwa zur Ermittlung der Vorderkammertiefe, des Kammerwinkels, zum Kalkulieren von intraokularen Linsen oder eben zur Hornhautdiagnostik (59). Auf die technischen Hintergründe wird in Kapitel 2.4.3.1 näher eingegangen. Ihre Güte, im Sinne von einer exzellenten Wiederholbarkeit, konnte mittlerweile auch für Hornhautaufnahmen mehrfach belegt werden (60, 61).

1.3.3.1 Epithelial Mapping

Zusätzlich zur gesamtkornealen Pachymetrie sind aktuelle OCT-Geräte in der Lage die Hornhautdicke automatisiert in Epithel und Stroma zu unterteilen. Anhand der segmentierten Schichten werden dann die jeweiligen Dickenwerte bestimmt. Da die Ergebnisse standardmäßig in Karten angegeben werden, wird die Analyse für das Epithel auch „Epithelial Mapping“ - zu deutsch „Epithelmapping“

- genannt und ist je nach Gerät mit einem Durchmesser von über neun Millimetern möglich (62). Der Vorteil der Einzelschichtanalyse ist in dem hochsensitiven Kompensationsmechanismus des Epithels begründet. Denn das Epithel versucht durch Hyper- oder Hypotrophie/-plasie stromale Unebenheiten der Hornhautvorderfläche auszugleichen, um die Oberflächenstruktur zu erhalten und so refraktive Irregularitäten zu minimieren (63). Dieser Kompensationsmechanismus, welcher epitheliales Remodelling genannt wird, kann auch bei ektatischen Hornhautveränderungen beobachtet werden und reagiert bereits auf geringe stromale Veränderungen. Reinstein wies bereits 2010 in seiner Arbeit mit einem Hochfrequenzultraschall auf das Potenzial des Epithelmappings zur Früherkennung beim Keratokonus hin (64). Darin beschreibt er eine epitheliale Ausdünnung an der Konusspitze mit umgebender epithelialer Verdickung. In der Epithelkarte entsteht ein „Doughnut“-Muster.

1.3.3.2 OCT beim Keratokonus

Diese frühen epithelialen Veränderungen sind bereits bei subklinischer Ausprägung vorhanden und lassen sich gut mit der OCT nachweisen (65). Die Wiederholbarkeit der Messung ist zwar insgesamt beim Keratokonus exzellent, wobei jedoch insbesondere das Epithelmapping im Gegensatz zu gesunden Augen etwas an Genauigkeit einbüßt (66, 67). Als auffälliges Merkmal wird auf die epitheliale Ausdünnung mit darunter liegender stromaler Ausdünnung im parazentralen inferioren Bereich der Hornhaut hingewiesen (Abbildung 5) (68).

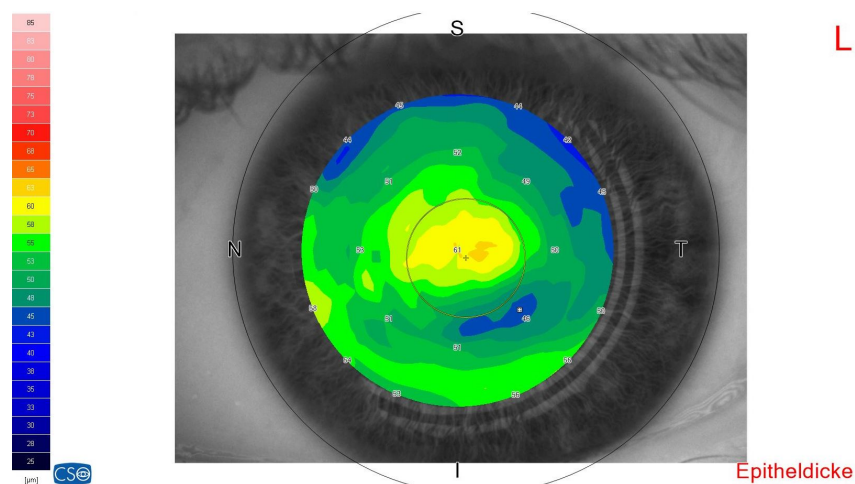


Abbildung 5: Epithelkarte eines Keratokonuspatienten mit einer epithelialen Ausdünnung über der Konusspitze (Quelle: eigene Aufnahme)

Noch wird das Epithelmapping als Ergänzung zur herkömmlichen Topografie genutzt, um beispielsweise suspekta Befunde genauer zu beurteilen (69). In einer 2020 veröffentlichten Arbeit stellten Yang und Kollegen gar einen rein OCT-basierter Entscheidungsbaum zur Diagnose des Keratokonus vor. Dabei wird die Diagnose mittels bestimmter Parameter aus der Pachymetrie und bestimmten Mustern im Epithelmapping der Keratokonus diagnostiziert (70). Insgesamt gewinnt die OCT beim Keratokonus immer mehr an Bedeutung sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Verlaufs- oder Therapiekontrolle (71).

1.3.3.3 OCT bei der PMD

Trotz der eben beschriebenen Möglichkeiten und Vorteile, die diese Technik bereits beim Keratokonus bietet, gibt es für die PMD bisher noch keine veröffentlichten Studien zur Anwendung der Hornhaut-OCT zur Diagnosestellung. Neueste OCT-Geräte können jedoch den vorderen Augenabschnitt mittlerweile mit einer lateralen Scanbreite von bis zu 16mm abbilden. Damit sollten sie potenziell auch die peripheren Veränderungen der PMD detektieren können (72).

1.3.3.4 Weitere Funktionen der Vorderabschnitts-OCT

Manche OCT-Geräte, wie zum Beispiel das MS-39® der Firma CSO (Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, Italy), eine ganzheitliche Vorderabschnittsdiagnostik, welche die gleichen Funktionen wie moderne Schimpflugeräte beinhalten. Dazu gehören neben Kurvaturmessungen und Elevationskarten der Hornhautvorder- sowie -rückfläche, Vorderkammertiefenmessungen auch ein eigenes Keratokonus-Display inklusive Verlaufsanalysetool (vgl. Anhang 5). Zusätzlich bietet das mit einer Placido-Scheibe kombinierte MS-39® auch eine IOL-Berechnungs-Funktion, eine Pupillometrie sowie eine Tränenfilmanalyse (73).

1.3.4 Globaler Konsensus zur Diagnostik

Trotz der vielen Möglichkeiten gibt es auch für den viel erforschten Keratokonus zwar klare Definitionen für manifeste Krankheitsstadien, bei unklaren Fällen wie dem subklinischen Keratokonus werden diese jedoch etwas schwammiger. In einem 2015 erschienenen Artikel zum globalen Konsensus über ektatische Hornhauterkrankungen der „Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases“ wurden die wichtigsten Punkte zur Diagnostik

zusammengefasst. In dieser Gruppe finden sich sehr renommierte Namen wie Jose Gomes, Michael Belin oder Renato Ambrosio wieder. Als Voraussetzung für den Keratokonus wurde hierbei eine abnormale Elevation der Hornhau-trückfläche, eine abnorme Verteilung der Hornhautdicke und eine klinische nicht-inflammatorische korneale Ausdünnung festgelegt. Genaue Werte wurden jedoch nicht genannt, sondern lediglich als abnorm beschrieben. Für die Diagnose eines frühen oder subklinischen Keratokonus müssen Auffälligkeiten der Hornhau-trückfläche bestehen. Dafür wurde die Untersuchung mittels Scheimpflugtomografie oder OCT empfohlen, da diese als beste verfügbare Methoden gewertet wurden. Zur PMD, welche als andere klinische Manifestation derselben Erkrankung beschrieben wurde, wurde lediglich auf die Lokalisation der Ausdünnung und dem Muster zur Differenzierung verwiesen. Dafür wurde die Kombination von tomografischen Dickenkarten, Spaltlampenbiomikroskopie, anteriorer Krümmung-Karten und anteriorer Elevationskarten empfohlen (2).

1.3.5 Progressionsanalyse

Die Kollegen um Jose Gomes äußerten sich auch zur Progressionsbeurteilung. Die entscheidenden Punkte waren eine progressive Aufsteilung der Vorderfläche, eine progressive Aufsteilung der Rückfläche und eine progressive Ausdünnung. Eine Progression liege vor, wenn zwei der genannten drei Punkte zutreffen. Genaue Werte wurden nicht angegeben (2). Auch in der aktuellen Literatur finden sich diverse Parameter und Werte, welche eine Progression anzeigen. Endgültig validiert wurden diese bisher nicht. Einigkeit besteht jedoch in dem Fakt, dass zur Analyse mehrere Parameter herangezogen werden sollen. Dazu zählen unter anderem der Kmax-Wert ab einer Zunahme von 1,0 bis 1,5 Dioptrien (dpt) innerhalb eines Jahres, der finale D-Wert des Belin-Ambrosio-Displays bei einem Plus von 0,4 bis 1,0 oder eine Abnahme der Pachymetrie an der dünnsten Stelle von 2-10% (74). Vinciguerra zeigte in einem kürzlich erschienenen Artikel, dass auch die Werte des ABCD-Grading-Systems eine suffiziente Beurteilung erlauben. Dabei waren die Werte dem Kmax sogar deutlich überlegen. Wobei zu erwähnen ist, dass der Kmax-Wert einer großen Messungenauigkeit unterliegt (75). Die Autoren wiesen auch auf einen klaren Vorteil gegenüber den Werten des BAD hin: Im Gegensatz zu Letzterem werden die zentralen drei bis vier

Millimeter nicht aus der Berechnung ausgeschlossen, sondern miteinbezogen. Da es sich dabei um die ektatische Region handelt, erwarteten sie sich hier eine höhere Sensitivität (76). Auch der Keratoconus-Prediction-Index (KPI), ein Index aus 8 topografischen Parametern, wurde zur Beurteilung empfohlen. Als Cut-off-Wert wurde ein Wert von $-0,78$ angegeben (77). Neben absoluten Zahlen sollte jedoch auch das individuelle Progressionsrisiko des Patienten berücksichtigt werden. Bei Kindern beispielsweise wird oftmals angeraten direkt bei der Diagnose eine Behandlungsindikation zu stellen, ohne eine Progressionsanalyse über mehrere Monate abzuwarten. Obwohl die Progressionsrate wohl nicht signifikant höher ist als bei Erwachsenen, wird die Erkrankung tendenziell erst in späteren Stadien entdeckt und schreitet schneller voran. Somit besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Hornhaut zu dünn für eine Behandlung ist, wenn zu lange abgewartet wird (78, 79).

1.4 Therapie

Es gibt eine Reihe an Modalitäten, welche zur Therapie von ektatischen Hornhauterkrankungen zur Verfügung stehen. An erster Stelle steht für jeden Patienten eine ausführliche Aufklärung und die ausdrückliche Empfehlung zum Vermeiden des Augenreiben als vermeidbarer Risikofaktor. Bei beeinträchtigter Sehschärfe kann diese durch einen idealen refraktiven Ausgleich verbessert werden. Sollten die Untersuchungen eine Progression nachweisen muss dieser Einhalt geboten werden. Dafür hat sich in den letzten Jahren insbesondere das korneale Crosslinking bewährt. In ausgeprägten Fällen oder aufgrund ausgeprägter und visusmindernder Narbenbildung bleibt die Keratoplastik die letzte Therapieoption (42).

1.4.1 Kontaktlinsen

Bei milden Formen kann auch eine Brille ausreichen, wenn die alleinige Korrektur der sphärischen und regulären Astigmatismuskomponente ein suffizientes Visusergebnis erzielt. Ansonsten kommen zum Refraktionsausgleich vor allem Kontaktlinsen zum Einsatz. Aufgrund der irregulären Hornhautoberfläche haben sich beim Keratokonus formstabile Kontaktlinsen bewährt, welche für das beste visuelle Ergebnis sorgen (80). Durch die exzentrische Lage der Ektasie bei der PMD

sind ggf. sklerale Kontaktlinsen notwendig (81), um ein gutes Endergebnis zu erreichen. Bei der Kontaktlinsenanpassung muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass das tendenziell ältere Patientenkollektiv der PMD größere Schwierigkeiten bei der Eingewöhnung haben könnte (82).

1.4.2 Intrakorneale Ringimplantate

Intrakorneale Ringimplantate werden entweder als kompletter Ring oder als Ringsegmente verschiedener Größe und Struktur in das Hornhautstroma implantiert. Dadurch wird eine Verbesserung der Parameter für die Sehschärfe, die Refraktion und die Topografie erreicht (83). In einigen Studien wird sogar berichtet, dass durch die Ringimplantation ein Einhalt der Progression erreicht werden kann. Dies konnte jedoch nicht final belegt werden, weshalb die Implantate eher zum refraktiven Ausgleich zum Einsatz kommen (5, 84, 85). Es besteht auch die Möglichkeit die Ringimplantation mit einem Crosslinking zu kombinieren, um auch einen progressionshemmenden Effekt zu garantieren (86). Die Komplikationsrate ist zwar gering, dennoch handelt es sich per definitionem um einen Hornhautfremdkörper, welcher die Gefahr einer Gewebereaktion mit sich zieht (87, 88). Um dies zu umgehen, wurde das sogenannte CAIRS entwickelt. Es steht für Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments. Dabei wird ein Ringsegment aus einer Spenderhornhaut präpariert und somit allogenes Material in die Empfängerhornhaut integriert. Anschließend kann ein Crosslinking angeschlossen werden. Dieses Verfahren wurde bisher nur in kleinen Studienpopulationen verwendet und es existieren derzeit auch noch keine Langzeitdaten (89).

1.4.3 Korneales Crosslinking

Beim kornealen Crosslinking (CXL) wird durch das Zusammenspiel von Riboflavin A und UV-Bestrahlung eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen im Hornhautstroma erreicht. Dies führt zu einer Stabilisierung und Progressionshemmung der Hornhaut (22). Die durch Theo Seiler entwickelte Technik hat sich mittlerweile als Standardmethode zur Behandlung eines progressiven Keratokonus etabliert. Die Hornhautdicke sollte dabei 400 Mikrometer nicht unterschreiten (42). In neuesten Studien erwies sie sich auch als wirksam bei der PMD, wobei es aufgrund der geringen Prävalenz noch keine größer angelegten Studien dazu gibt (90-92). Beachtet werden muss bei der PMD jedoch das Risiko eines

Schadens der Limbusstammzellen durch oxidativen Stress, welcher durch die dezentrierte Bestrahlung erhöht wird (93). Als Standard gilt dabei das Dresden-Protokoll mit einer Riboflavin-Einwirkzeit von 30 Minuten und einer Bestrahlungszeit von 30 Minuten bei einer Energie von 3mW/cm^2 . Dafür wird unter lokaler Tropfanästhesie zunächst das Epithel entfernt. Das Riboflavin wird anschließend alle 2-3 Minuten auf die Hornhaut getropft, um ein kontinuierliches Einwirken zu erreichen. Danach erfolgt die Bestrahlung. Abschließend wird eine therapeutische Kontaktlinse eingesetzt, um die Epithelheilung zu unterstützen. Zudem werden postoperativ steroidhaltige und antibiotische Augentropfen verschrieben (94). Aufgrund des intensiven Zeitaufwandes und dem damit verbundenem Discomfort der Patienten wurde das accelerated Crosslinking entwickelt. Dabei wird die Bestrahlungszeit verkürzt, während die Energie erhöht wird. Auch die Einwirkzeit des Riboflavins wurde verkürzt. Es wurden viele verschiedene Regimes bezüglich der Bestrahlungszeit und der Energiemenge in Studien veröffentlicht, wobei insgesamt ein vergleichbarer Effekt wie beim Dresden-Protokoll erreicht wurde (95). Eine weitere Alternative zur Verbesserung des Patientenkomfort ist das sogenannte Epi-On Crosslinking. Dabei wird im Gegensatz zur standardmäßigen Epi-Off-Methode das Epithel nicht entfernt. Die bisherigen Ergebnisse aus Studien konnten einen gleichwertigen Effekt noch nicht belegen (42, 94).

1.4.4 Penetrierende Chirurgie

Als Ultima Ratio gilt sowohl für den Keratokonus als auch für die PMD die penetrierende Keratoplastik (pKP). Bei der PMD wird durch die periphere Lage ein großes oder ein exzentrisch eingenähtes Transplantat benötigt. Aufgrund der Nähe zu limbalen Gefäßen besteht hierbei ein erhöhtes Abstoßungsrisiko (96). Zudem existieren für die PMD einige spezielle chirurgische Techniken. Von diesen hat sich bisher keine als besonders geeignet etablieren können und sie werden eher experimentell angewendet (97). Darunter fallen zum einen die halbmondförmige Wedge-Resektion, bei der halbmondförmig die ausgedünnte Hornhaut lamellar oder durchgreifend entfernt wird und anschließend die Hornhauatränder wieder vernäht werden (98). Zum anderen die halbmondförmige lamelläre Keratoplastik bei der lamellar die ausgedünnte Hornhaut entfernt und der entstandene Defekt mit einer Spenderhornhaut gedeckt wird. Diese Technik findet auch Anwendung bei der spontanen Perforation, einer seltenen Komplikation der PMD (99). Bei der

Tuck-In lamellar Keratoplasty wird analog zu einer DALK (deep anterior lamellar keratoplasty = tiefen anterioren lamellaren Keratoplastik) die Hornhaut zirkulär bis auf das Endothel, die Descemet-Membran und einer dünnen Schicht Stroma entfernt und anschließend eine Spenderhornhaut implantiert. Zusätzlich wird inferior eine Tasche mit überlappender Empfängerhornhaut gebildet um im unteren Bereich eine dickere und damit stabilere Hornhaut zu erreichen (100). Ein etwas weniger invasives Verfahren als die pKP oder DALK ist die Bowman-Transplantation. Diese erstmals 2014 für die Behandlung des progressiven Keratokonus durchgeführte beinhaltet, wie der Name sagt, die Implantation einer Spender-Bowman-Membran in die Empfängerhornhaut. Da beim Keratokonus insbesondere die Bowman-Membran geschädigt ist, wird sich dadurch eine Stabilisierung erhofft. Neben der geringeren Invasivität liegt in dieser Methode auch der Vorteil darin, dass sie im Gegensatz zu Crosslinking oder Ringsegmenten auch bei sehr fortgeschrittenen Stadien und dünnen Hornhäuten durchgeführt werden kann (101).

1.5 Zielsetzung

Zusammengefasst lässt sich beurteilen, dass die Pathogenese, die Diagnostik und die Behandlung für ektatische Hornhauterkrankungen recht ähneln und ein größtenteils übereinstimmendes Therapie- und Patientenmanagement aufweisen. Inzidenz und damit Relevanz bedingt basiert jedoch ein Großteil unseres Wissens auf Studien über den Keratokonus. Wie bereits beschrieben finden sich zu anderen Ektasien wie der PMD nur ein Bruchteil und Forschungsergebnissen. Dabei finden sich regelmäßig Studien welche Aussagen zum Keratokonus auf ihre Übertragbarkeit auf die PMD testen. So geschehen beim Crosslinking. Aufgrund der ähnlichen oder gleichen Pathogenese wurde sich ein ähnlicher oder gleicher Effekt durch diese Behandlung erhofft. Wie unter Punkt 1.4.3. aufgezeigt hat sich dies bisher auch bestätigt. Grundlage für solche Studien ist jedoch eine valide Diagnostik. Falsch klassifizierte Erkrankungen könnten die Ergebnisse zur einen oder anderen Seite verfälschen. Die Diagnose eines fortgeschrittenen typischen Keratokonus und einer fortgeschrittenen PMD ist mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln gut möglich. Problematisch wird dies aber besonders bei der Diagnose in Frühstadien. Hier besteht insbesondere bei der PMD eine Lücke an validen Parametern oder Indizes. Für den Keratokonus gibt es hingegen mit

diversen geprüften Einzelparametern, dem BAD, dem ABCD-Grading-System oder seit neuestem dem OCT-basierten Epithelmapping eine Reihe an Hilfsmitteln. Konkrete Werte lassen jedoch auch hier auf sich warten. Somit bedarf es für beide Erkrankungen weiterer Forschung, dessen Grundlage eine adäquate, valide und reliable Diagnosestellung ist. Doch auch für den Patienten hat die Unterscheidung zwischen den verschiedenen ektatischen Erkrankungen seine Relevanz. Denn diese ist aufgrund des Progressionsverhaltens entscheidend für das Patienten- und Therapiemanagement wie der Häufigkeit an Kontrolluntersuchungen. Auch die Prognose bezüglich der Krankheitsentwicklung oder der Wirksamkeit etwaiger Therapien sind für den Patienten entscheidend und unterscheiden sich zwischen der PMD und dem Keratokonus.

Mit Blick auf die Schwierigkeiten der Diagnosestellung der PMD auf der einen Seite und dem vielversprechenden Epithelmapping, wie es sich beim Keratokonus zeigt, auf der anderen Seite, kristallisiert sich klare Fragestellungen: Wie stellt sich die PMD in der Hornhaut-OCT und dem Epithelmapping dar? Ist diese Untersuchungsmethode reliabel? Wie lässt sich die PMD damit von einem Keratokonus unterscheiden? Um dies umzusetzen wurde eine Stichprobe aus den PMD- und Keratokonuspatienten der Augenklinik der Universität München untersucht. Zunächst wurde die intraindividuelle Reliabilität der Untersuchungsmethode innerhalb der Gruppen durch Messwiederholungen getestet. Dann wurden OCT-typische Erkennungsmerkmale der Erkrankungen herausgearbeitet. In einem letzten Schritt wurden die wichtigsten Parameter zur Unterscheidung zwischen der PMD und dem Keratokonus analysiert und für diese Cut-Off-Werte zur Differenzierung berechnet. Letztlich sollte dadurch die Diagnosestellung der PMD im klinischen Alltag unterstützt und erleichtert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie. Über einen Zeitraum von fünf Monaten wurden alle Patienten, die sich mit einer PMD oder einem Keratokonus im Augenzentrum der Augenklinik der Universität München vorstellten und die Aufnahmekriterien erfüllten in die Studie eingeschlossen. Insgesamt konnten so 69 Probanden rekrutiert werden. Davon waren zehn Probanden mit PMD und 59 Probanden mit Keratokonus. Im Rahmen der Studie erfolgten einmalig eine klinische Untersuchung an der Spaltlampe, eine Hornhauttopografie mit der Oculus Pentacam (Wetzlar, Deutschland) und die Hornhautpachymetrie mit dem Weifeld-Hornhaut OCT RTVue XR von Optovue (Fremont, Kalifornien, USA).

2.2 Ethikstatement

Die Ethikkommission bei der LMU München gab ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie unter der Projekt-Nr. 19-771. Alle Aspekte der Studie erfolgten gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Oktober 2013). Vor der Rekrutierung wurden die möglichen Probanden über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme jederzeit ohne jegliche Konsequenzen widerrufen werden konnte.

2.3 Probandenkollektiv

Die Probandenrekrutierung erfolgte über das Augenzentrum der Augenklinik der Universität München. Über eine Laufzeit von fünf Monaten wurden alle Patienten mit Keratokonus oder PMD, die sich in der Sprechstunde vorstellten als potenzielle Probanden geprüft. Um einen Probanden final in die Studie aufnehmen zu können, mussten sowohl die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden als auch die Diagnose gesichert und bestätigt werden. Die dafür zu Grunde gelegten Voraussetzungen werden im Folgenden näher erläutert.

2.3.1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Für alle Probanden galt ein Mindestalter von 18 Jahren und eine uneingeschränkte Geschäftsfähigkeit als grundlegende Voraussetzung. Zur Diagnosesicherung wurden alle Probanden sowohl klinisch mittels Spaltlampenbiomikroskopie als auch tomografisch mittels Scheimpflug-Bildgebung untersucht. Für letzteres wurde die Pentacam® der Firma Oculus genutzt. Als Ausschlusskriterium für beide Gruppen galten das Vorhandensein einer anderen Hornhauterkrankungen als einer PMD bzw. einem Keratokonus, in der Vergangenheit durchgeführte Hornhautchirurgie, inklusive kornealem Crosslinking sowie ein schweres trockenes Auge. Letzteres liegt darin begründet, dass bei der automatischen Segmentierung der Hornhautschichten in der OCT der präkorneale Tränenfilm mitgemessen wird und somit dessen Dicke einen Einfluss auf die pachymetrische Messung haben könnte. Die Tränenfilmdicke wird in der Literatur mit ca. 4-5 μm angegeben (102), wobei diese über die Zeit bei offenem Auge abnimmt (103). Zudem beeinflusst ein trockenes Auge die Qualität von OCT-Aufnahmen negativ (104). Wenn bei einem Probanden beide Augen für die Studie in Frage kamen wurde in der Keratokonusgruppe ein zufälliges Auge ausgewählt, während in der PMD-Gruppe das stärker betroffene Auge eingeschlossen wurde. Als stärker betroffen wurde eine stärkere Hornhautverkrümmung und somit ein höherer Kmax-Wert in der Pentacam definiert. Außerdem war für Kontaktlinsenträger eine Tragepause von mindestens zwei Wochen vorausgesetzt. Dies liegt darin begründet, dass das Tragen von Kontaktlinsen die Hornhautoberfläche verändert und somit die Messungen der OCT und der Pentacam verfälschen kann. Dieser Effekt tritt insbesondere bei formstabilen Kontaktlinsen auf, welche bei Keratokonuspatienten vorwiegend zum Einsatz kommen (80, 105).

2.3.2 Diagnosesicherung Keratokonus

2.3.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte mittels Spaltlampen-Biomikroskopie mit 10- bis 16-facher Vergrößerung. Dabei wurde auf typische Keratokonuszeichen geachtet, von denen für den Einschluss in die Studie mindestens eines vorliegen musste. Die 1. Ausdünnung der zentralen Kornea, genauer gesagt des Hornhautstromas, und 2. Konusförmige Vorwölbung lassen sich im seitlichen

Strahlengang mit dünnem vertikalem Spalt an der zentralen Hornhaut darstellen. Die Konusspitze liegt dabei zumeist im parazentralen inferioren Bereich. 3. Apikale Hornhautnarben lassen sich vorwiegend epithelial oder subepithelial im anterioren Stroma finden. Die 4. Vogt-Striae stellen sich als feine, parallele und vertikale Linien im tiefen Stroma an der Descemet-Membran dar. Sie treten zumeist im Bereich des Konus auf (106). Wenn der Konus von einer ringförmigen Eisenlinie umgeben wird, wird diese auch als 5. Fleischer-Ring bezeichnet. Das 6. Munsonzeichen fällt positiv aus, wenn das Unterlid bei Abblick des Patienten von oben betrachtet eine V-Form einnimmt. Wenn ein Keratokonus schräg von der Seite mit einer punktuellen Lichtquelle beleuchtet wird, entsteht ein konusartiger Lichtreflex auf der Iris. Dies wird als 7. Rizutti-Zeichen bezeichnet (27).

2.3.2.2 Topografie und Pachymetrie

Zusätzlich zu den klinischen Zeichen bedurfte es mindestens einem typischen Befund in der Hornhauttomografie. Darunter zählten 1. ein irregulärer Astigmatismus oder 2. ein sog. asymmetrisches Bowtie-Muster der vorderen Hornhautkurvatur und 3. eine parazentrale Ausdünnung und Aufsteilung der Hornhaut mit zunehmenden K-Werten im Bereich des Konus (21).

2.3.2.3 ABCD-Grading-System

Als weitere Voraussetzung für die Keratokonusgruppe wurde zudem ein Grad 1 oder höher im ABCD-Grading-System definiert. Mithilfe dieses Systems lässt sich der Keratokonus in die Stadien 0 bis 4 einteilen. Dabei werden die Radien der vorderen (A=anterior surface) und hinteren Kurvatur (B=back surface), die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle (C=corneal pachymetry) und der beste korrigierte Fernvisus (D=distance best corrected vision) betrachtet (107).

2.3.3 Diagnosesicherung PMD

2.3.3.1 Klinische Untersuchung

Zur Abgrenzung gegenüber eines Keratokonus war die Abwesenheit der unter 2.3.2.1 aufgeführten Zeichen Grundvoraussetzung für die Diagnose PMD. Zusätzlich konnte eine klinisch sichtbare inferiore Hornhautausdünnung die Diagnose untermauern.

2.3.3.2 Topografie und Pachymetrie

Für die PMD-gruppe wurde zudem das Crab-Claw-Zeichen in der Hornhauttopografie vorausgesetzt. Da dieses Zeichen jedoch, wie bereits eingangs erwähnt, kein absolut spezifisches Diagnosezeichen ist und auch bei einem inferioren Keratokonus zu sehen ist, führten wir eine zusätzliche händische Vermessung der Hornhautdicke durch. Analog zu Pircher und Kollegen (90) werteten wir die vertikalen Scheimpflugbilder der Pentacam manuell aus. Dafür wurden mit dem Caliper-Tool limbusnahe superior (mCTs) und inferior (mCTi) jeweils die Hornhautdicke gemessen und die erhaltenen Werte ins Verhältnis zueinander gesetzt ($mCTi/mCTs$). Ein Wert von kleiner als 0,9 wurde als Kriterium für eine PMD definiert.

2.4 Untersuchungsablauf

2.4.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte im Rahmen der eigentlichen Vorstellung in der Sprechstunde im Augenzentrum der Augenklinik der Universität München. Sie wurde von einem der dort tätigen Hornhautspezialisten vorgenommen und dokumentiert. Hier wurde insbesondere auf die krankheitsspezifischen Zeichen für Keratokonus und PMD geachtet. Zudem wurde abgefragt, ob die in der Sprechstunde routinemäßig empfohlene Kontaktlinsenkaenz von zwei Wochen eingehalten wurde.

2.4.2 Topografie

Die Untersuchung mit der Pentacam wurde dann von einer erfahrenen Medizinisch-Technischen Assistentin im Augendiagnostikzentrum der Klinik vorgenommen. Zunächst erfolgte dann die Überprüfung der Diagnose durch den behandelnden Spezialisten gemäß den beschriebenen Kriterien. Waren diese erfüllt und willigte der Patient in die Teilnahme ein, erfolgte abschließend die Untersuchung mit dem OCT und der Proband wurde in die Studie aufgenommen.

2.4.3 Weitfeld-Hornhaut-OCT

2.4.3.1 Technischer Hintergrund

Das Prinzip der optischen Kohärenztomografie (OCT) ist vergleichbar mit dem der Sonografie, nur dass bei der OCT nicht sichtbares Licht anstatt von Ultraschall genutzt wird. Beide Techniken senden Wellen in ein zu untersuchendes Gewebe und erzeugen ein Bild aus den unterschiedlich reflektierten oder abgelenkten Wellen. Das reflektierte Licht bei der OCT kann jedoch aufgrund seiner hohen Geschwindigkeit nicht wie beim Ultraschall anhand der zeitlich unterschiedlichen Detektion gemessen werden. Deshalb wird mittels eines Interferometers ein Referenzsignal erstellt, welches nach dem Prinzip eines Michelson-Interferometers funktioniert. Ein Lichtstrahl wird an einem halbdurchlässigen Spiegel aufgeteilt und sowohl in die Probe als auch auf einen Spiegel am Referenzarm geleitet. Die Lichtstrahlen werden an beiden Punkten reflektiert, laufen erneut durch den halbdurchlässigen Spiegel und treffen letztlich auf denselben Detektor, welcher die Amplituden misst. Dabei überlagern sich die auf den Detektor zulaufenden Lichtstrahlen und es kommt zur Interferenz. Die Amplituden der Lichtstrahlen können sich dabei gegenseitig addieren oder minimieren. Ersteres ist beispielsweise dann der Fall, wenn die zurückgelegte Wegstrecke und das durchlaufene Medium identisch sind. Für die Generierung des A-Bildes wurde deshalb ursprünglich die Strecke des Referenzarmes mechanisch geändert, um das Tiefenprofil zu erstellen (= time domain – TD-OCT) (vgl. Abbildung 6). Diese Methode ist jedoch zeitaufwändig und wurde mittlerweile durch Frequency-Domain-OCTs (FD-OCT) abgelöst. Dabei wird anstelle eines beweglichen Referenzarmes eine Lichtquelle mit verschiedenen Wellenlängen genutzt um mittels einer Messung das gesamte Tiefenprofil zu ermitteln. Dies resultiert in einem deutlich Zeitvorteil und einer besseren Effizienz.

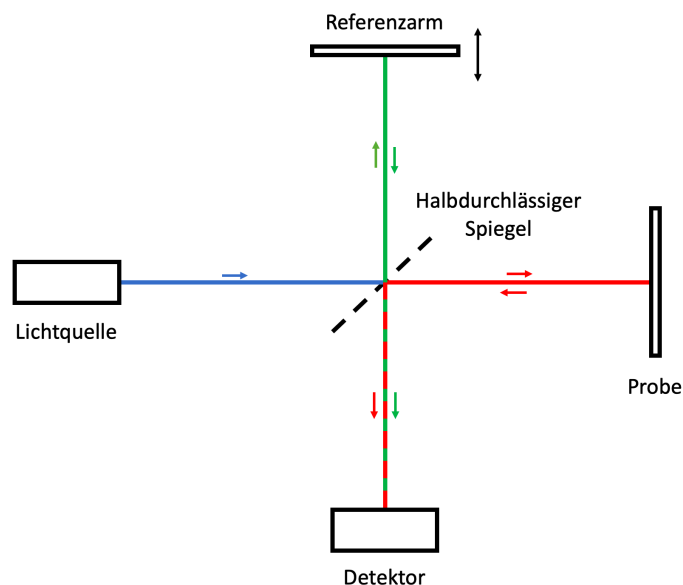


Abbildung 6: Optisches Prinzip der Time-Domain-OCT mit beweglichem Referenzarm

Um die unterschiedlichen Wellenlängen zu generieren bzw. zu detektieren arbeiten diese als 2. Generation benannten OCTs entweder mit einem Spektrometer (=spectral domain – SD-OCT) oder mit einem durchstimmbaren Laser (=swept source – SS-OCT). Bei ersterem wird mittels einer Breitbandlichtquelle parallel Licht in verschiedenen Wellenlängen generiert. Um die unterschiedlichen Wellenlängen am Detektor zu separieren, wird ein Spektrometer genutzt, welcher das Licht anhand der Wellenlängen aufteilt (vgl. Abbildung 7).

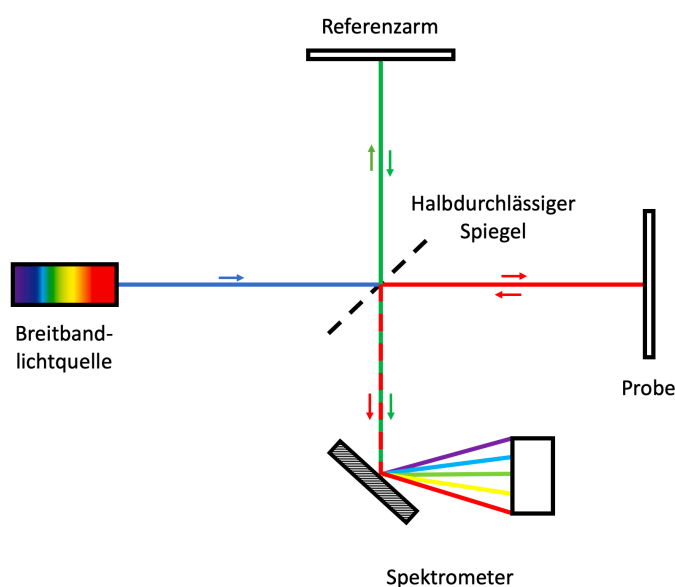


Abbildung 7: Prinzip Spectral-Domain-OCT mit Spektrometer

Das SS-OCT kommt ohne Spektrometer aus. Hier generiert ein durchtrimmbarer Laser hintereinander Licht mit verschiedenen Wellenlängen. Diese können dann, wie beim TD-OCT, detektiert werden (vgl. Abbildung 8).

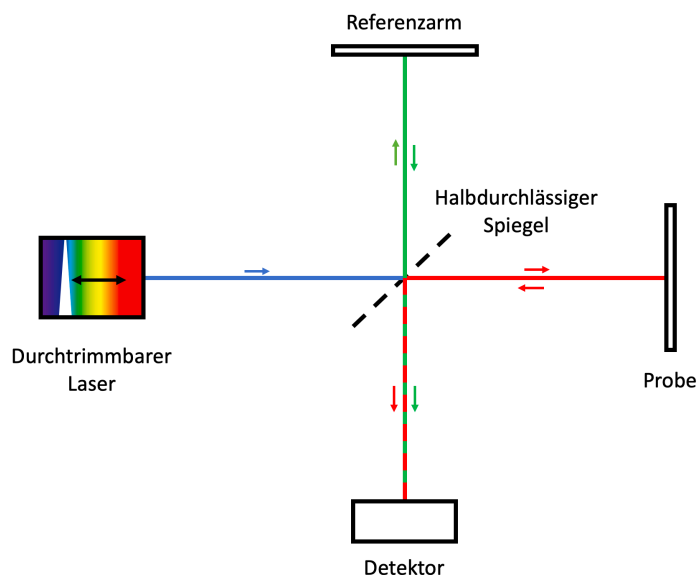


Abbildung 8: Prinzip Swept-Source-OCT mit durchtrimmbarem Laser

Aktuelle kommerziell erhältliche OCT-Geräte erreichen damit eine axiale Auflösung von ca. vier Mikrometern, eine laterale Auflösung von bis unter zehn Mikrometern und eine Scanrate von bis zu 100.000 A-Bildern pro Sekunde. Damit können innerhalb weniger Augenblicke hochauflösende Bilder generiert werden (108).

2.4.3.2 RTVue XR

Bei dem für die Studie genutzten OCT handelte es sich um das RTVue XR der Firma Optovue aus Fremont, Kalifornien, USA. Für Hornhaut-Aufnahmen wurde dieses mit einer zusätzlichen Vorderabschnittslinse ausgestattet. Es handelt sich dabei um ein SD-OCT. Die Aufnahmen erfolgten in einer Geschwindigkeit von ca. 70.000 A-scans pro Sekunde und ermöglichen eine axiale Auflösung von ca. $5\mu\text{m}$ im kornealen Gewebe. Das integrierte Softwareprogramm AngioVue OCT (Version 2017 1.0.151) generierte aus den Aufnahmen automatisch Pachymetriekarten für die gesamte Hornhautdicke (CT), die Epitheldicke (ET) und die Stromadicke (ST) mit jeweils einem Durchmesser von neun Millimetern. Als Grundlage werden pro Scan acht radiär angeordnete B-Bilder erstellt. Diese werden auf Höhe der Bowman-Membran automatisiert in die Schichten Epithel und

Stroma segmentiert und die Schichtdicken gemessen. Die daraus entstehenden Pachymetriekarten bestehen insgesamt aus 25 Sektoren. Die Anordnung ist dabei von Werk aus voreingestellt und wurde nicht verändert. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die genaue Anordnung der Sektoren.

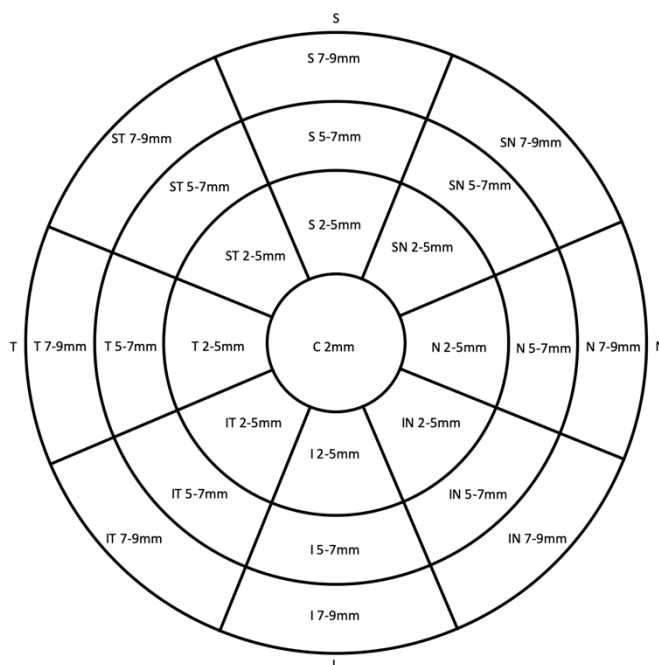


Abbildung 9: Anordnung der Sektoren der Pachymetriekarten

Eine Pachymetriekarte besteht aus einem zentralen Sektor mit einem Durchmesser von zwei Millimeter. Dieser ist von drei Ringen mit jeweils acht Sektoren umgeben. Die Ringe haben eine Breite von drei bzw. zwei Millimetern, sodass ein parazentraler Ring im Abstand von 2-5 Millimetern zum Zentrum entsteht, ein Mittelperipherer im Abstand von 5-7 Millimetern und ein peripherer Ring im Abstand von 7-9 Millimetern. Die einzelnen Sektoren sind dabei jeweils in den Positionen temporal (T), superotemporal (ST), superior (S), superonasal (SN), nasal (N), inferonasal (IN), inferior (I) und inferotemporal (IT) angeordnet. Für jeden Sektor wurde ein Dickenwert in Mikrometer angegeben.

2.4.3.3 Ablauf der Untersuchung

Vor der Untersuchung wurde der Proband optimal vor dem Gerät positioniert. Dazu wurden die Tischhöhe und die Kinnstütze so eingestellt, dass der Proband bequem sitzen konnte, das Kinn auf der Stütze auflag und die Stirn am Stirnbalken anlag. Der Proband wurde gebeten auf den Fixationspunkt zu schauen. Zur optimalen Zentralisierung wurde das digitale Fadenkreuz auf den zentralen

kornealen Lichtreflex im Infrarotbild ausgerichtet. Es wurden pro Auge drei aufeinanderfolgende Aufnahmen gemacht. Direkt vor jeder Aufnahme wurde der jeweilige Proband gebeten zu blinzeln, um eine Beeinflussung der Messungen durch den Tränenfilm zu minimieren. Die Bedienung erfolgte durch einen von zwei mit dem Gerät erfahrenen Untersuchern, welche sich in zufälliger Reihenfolge abwechselten.

2.5 Statistische Analyse

Die Gesamte statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistics 25 für MAC (IBM, Armonk, New York, USA) und Microsoft Office Excel für MAC (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein Wert von $p < 0,05$ festgelegt.

2.5.1 Pachymetrie

Zunächst wurden für beide Gruppen eine deskriptive Statistik für die erhobenen Pachymetriewerte erstellt. Durch die repetitiven Aufnahmen lagen für jeden Sektor und jede Hornhautschicht drei Einzelmessungen vor. Aus den Messungen wurde für jeden Probanden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Diese Mittelwerte galten als Ausgangswert für die weiteren Analysen der Dickenwerte. Zudem wurde in gleichen Verfahren ein Durchschnittswert für die jeweiligen Gruppen gebildet. Es wurde folglich für alle Sektoren der Mittelwert und die Standardabweichung für die PMD- und die Keratokonusgruppe berechnet.

2.5.2 Reliabilitätsanalyse

Um die Wiederholbarkeit der Weitfeld-OCT bei Augen mit Keratokonus und PMD zu prüfen und somit auch die Nutzbarkeit für den alltäglichen Klinikgebrauch zu testen, wurde eine Reliabilitätsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden aus den Werten, welche aus den drei repetitiven Aufnahmen erhalten wurden, für jeden der 25 Sektoren bei jedem Probanden neben der Standardabweichung auch der Variationskoeffizient und der Intraklassenkorrelationskoeffizient berechnet. Bei beiden Koeffizienten handelt es sich um gängige Indizes zur Reliabilitätsanalyse bei wiederholten Messungen.

2.5.2.1 Variationskoeffizient

Der Variationskoeffizient (CoV: engl. Coefficient of Variation) setzt die Standardabweichung in Relation zum arithmetischen Mittel (109). Sein Minimum liegt bei Null. Ein Wert von Null bedeutet, dass alle Werte identisch sind. Je größer der CoV ist, desto größer ist auch die Varianz der Werte und desto schlechter ist die Wiederholbarkeit der Messung.

2.5.2.2 Intraklassenkorrelationskoeffizient

Die Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC: engl. Intraclass correlation coefficient) erfolgte gemäß eines nicht-justiertem two-way mixed Modells (110). Der ICC kann laut Definition Werte zwischen 1 und 0 annehmen. Umso größer der Wert ist, desto besser ist die Reliabilität. Im Konsensus werden hierbei Werte $\geq 0,75$ als „gut“ und Werte $\geq 0,90$ als „sehr gut“ angesehen (111).

2.5.2.3 Abhängigkeit vom Kmax-Wert

Im Anschluss an die Berechnung des CoV und des ICC wurden diese Werte in Bezug zu den Kmax-Werten gesetzt. Dafür wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Die Werte des Koeffizienten können zwischen -1 und +1 liegen, je nachdem, ob eine positive oder eine negative Korrelation vorliegt. Je näher der Wert gegen null geht, desto geringer ist die Effektstärke. Diese wurde von Cohen in drei Kategorien unterteilt: Korrelationen mit Beträgen $\geq 0,1$ gelten als schwach, $\geq 0,3$ als mittel und $\geq 0,5$ als stark (112). Hintergrund dafür sind aktuelle Studienerkenntnisse, nach denen die Reliabilität von OCT-Messungen in Augen mit schwerem Keratokonus schlechter ist als in gesunden Augen (67). Der Frage, ob sich diese Aussage auch auf Messungen bei Augen mit PMD übertragen lässt, sollte mit dieser Berechnung nachgegangen werden.

2.5.3 Vergleichende Statistik

Für die vergleichende Statistik zwischen der PMD- und der Keratokonusgruppe wurde zunächst ein Matching durchgeführt. Ziel war es, dadurch zwei homogene Gruppen bezüglich der Schweregrade der jeweiligen Erkrankung gegenüberzustellen. Dadurch sollte vermieden werden, dass extreme Fälle mögliche Unterschiede falsch gewichten und die Qualität der Statistik reduzieren. Nachdem es für die PMD bisher keine gängige Schweregradeinteilung gibt, wurde für das

Matching der Kmax-Wert, also die maximale Krümmung der Hornhaut, als entscheidender Marker festgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen wurden für jedes Auge mit PMD drei Augen mit Keratokonus mit möglichst gleichem Kmax-Wert ausgewählt. Im Mittel wurde dabei eine Differenz des Kmax-Wertes von 0,08 dpt zwischen den jeweiligen Matching-Partnern erreicht (vgl. Anhang 6).

2.5.3.1 Vergleich der Pachymetriewerte

Zwischen diesen beiden neu formierten Gruppen wurden nun die Pachymetriewerte aller Sektoren der drei Schichten verglichen. Dazu wurden analog zu den allgemeinen Pachymetriewerten aus Punkt 2.5.1 die jeweiligen Mittelwerte der Sektoren eines Probanden als Ausgangswert herangezogen. Der statistische Vergleich erfolgte dann mittels eines unabhängigen t-Tests, sofern eine Normalverteilung der Daten vorlag. Diese wurde mithilfe eines Shapiro-Wilk-Testes nachgewiesen. Wenn die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

2.5.3.2 Kombinierte Parameter

Um zur Differenzierung zwischen den beiden Gruppen einen stärkeren Kontrast zu generieren, wurden ergänzend zu den vorhandenen Einzelwerten zusätzlich kombinierte Parameter berechnet. Dafür wurden die durch die jeweilige Krankheit am meisten beeinflussten Sektoren ins Verhältnis gesetzt. Es sei hier vorweggegriffen, dass in der Keratokonusgruppe zentrale Sektor (C 2mm) und der inferotemporale parazentrale Sektor (IT 2-5mm) und bei der PMD der inferiore periphere Sektor (I 7-9mm) jeweils die stärkste Ausdünnung aufwiesen. Anhand der typischen Veränderungen der jeweiligen Erkrankung waren die größten Auffälligkeiten auch an diesen Stellen zu erwarten. Die genannten Werte wurden sowohl als Differenz als auch als Ratio zueinander in Beziehung gesetzt. Es entstanden somit einerseits Werte für das Verhältnis zwischen den zentralen Sektoren und den peripheren inferioren Sektoren, welche als $C_{I7-9mm_{Diff}}$ und $C_{I7-9mm_{Ratio}}$ bezeichnet wurden. Andererseits wurden die Parameter $IT_{2-5/I7-9_{Diff}}$ und $IT_{2-5/I7-9_{Ratio}}$ für das Verhältnis zwischen den parazentralen inferotemporalen Sektoren und den peripheren inferioren Sektoren berechnet. Diese kombinierten Parameter wurden anschließend analog zu den Einzelwerten ausgewertet.

2.5.3.3 ROC-Analyse

Alle Parameter, welche einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufwiesen, wurden dann einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) zugeführt. Mithilfe einer ROC-Analyse lassen sich diagnostische Tests hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität analysieren und interpretieren. Zudem können anhand der gewonnenen Daten bestmögliche Trennwerte (= Cut-Off-Werte) berechnet werden. Dazu wird zunächst eine sog. ROC-Kurve erstellt. Für jeden Wert des Testes wird in einem Diagramm die Sensitivität (= Rate der Richtig-Positiven) auf der y-Achse gegenüber der Rate der Falsch-Positiven (= $1 - \text{minus-Spezifität}$) auf der x-Achse gegenübergestellt. Werte mit besonders hoher Sensitivität und Spezifität liegen somit in der oberen linken Ecke. Die Winkelhalbierende des Diagramms gibt den Bereich an, an dem die Wahrscheinlichkeit für ein Richtig-positives Ergebnis gleich der Wahrscheinlichkeit für ein Falsch-Positives Ergebnis ist. Somit sind Werte, welche nahe an dieser Diagonale liegen nicht diskriminierend und sind nicht als Trennwert eines diagnostischen Tests geeignet. Zieht man nun eine Kurve durch die eingetragenen Koordinaten entsteht die ROC-Kurve. Zur allgemeinen Interpretation der gesamten Kurve kann die darunter liegende Fläche (= AUC) berechnet werden. Dadurch lässt sich die durchschnittliche Testperformance ausdrücken. Sie kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Bei Ersterem liegen alle Werte auf der Winkelhalbierenden und sprechen für einen uninformativen Test. Ein Wert von 1 entspräche einem perfekten diagnostischen Test (113-115).

2.5.3.4 Festlegung der Cut-off-Werte

Anhand der ROC-Analyse wurde dann für die jeweiligen Sektoren bzw. Parameter der bestmögliche Cut-off-Wert berechnet. Darunter versteht sich der Wert, welcher die größtmögliche Sensitivität sowie Spezifität aufweist. Dafür wurde der Youden-Index verwendet (116). Berechnet wurde dieser, indem die Summe der Sensitivität und der Spezifität minus eins gebildet wurde. Der Wert, welcher hierbei das Maximum erzielte, wurde als Cut-off-Wert festgelegt.

3. Ergebnisse

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden am 25. November 2021 veröffentlicht in: Mohr N, Shajari M, Krause D, Kassumeh S, Siedlecki J, Priglinger SG, et al. Pellucid marginal degeneration versus keratoconus: distinction with wide-field SD-OCT corneal sublayer pachymetry. *British Journal of Ophthalmology* 2021;105:1638-1644.

3.1 Allgemeine Statistik

Insgesamt wurden 69 Augen von 69 Probanden in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 59 Augen der Keratokonusgruppe zugeordnet. Innerhalb dieser Keratokonusgruppe waren zwölf Frauen (20,3%) und 47 Männer (79,7%) mit einem durchschnittlichen Alter von $32,0 \pm 9,7$ Jahren. Die Kmax-Werte ergaben einen Mittelwert von $52,9 \pm 5,5$ dpt. Die übrigen zehn Augen konnten der PMD-Gruppe zugeordnet werden. Alle zehn Probanden waren männlich und waren zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt $56,4 \pm 6,9$ Jahre alt und damit signifikant älter als die Keratokonusgruppe ($p < 0,01$). Hier betrug der Kmax-Mittelwert $51,2 \pm 6,7$ dpt. Die für die Diagnosesicherung der PMD durchgeführte manuelle Caliper-Messung der Hornhautdicke ergab im Mittel einen mCTs von 709 ± 54 μm , einen mCTi von 519 ± 109 μm und daraus resultierend einen durchschnittlichen mCTi/mCTs von $0,74 \pm 0,17$.

3.2 Reliabilität

3.2.1 Keratokonus

Bezüglich der Wiederholbarkeit der Messungen innerhalb der Gruppen bewegte sich in der Keratokonusgruppe der CoV für die CT in einem Bereich von 0,01 bis 0,03, für die ET zwischen 0,01 und 0,05 und für die ST zwischen 0,01 und 0,03. Wie in Abbildung 10 zu sehen ist, ergaben sich für den CoV der ET in beinahe allen Sektoren höhere Werte als für die CT oder die ST. Der Mittelwert der ET steht mit $0,023 \pm 0,02$ den Mittelwerten von $0,014 \pm 0,02$ und $0,016 \pm 0,02$ der CT bzw. der ST gegenüber. Im Vergleich der einzelnen Sektoren fiel eine Tendenz zu höheren Werten in den peripheren Sektoren auf. Am Beispiel der CT zeigte sich ein Mittelwert der CoV zentral (2mm) von $0,010 \pm 0,02$, in den parazentralen

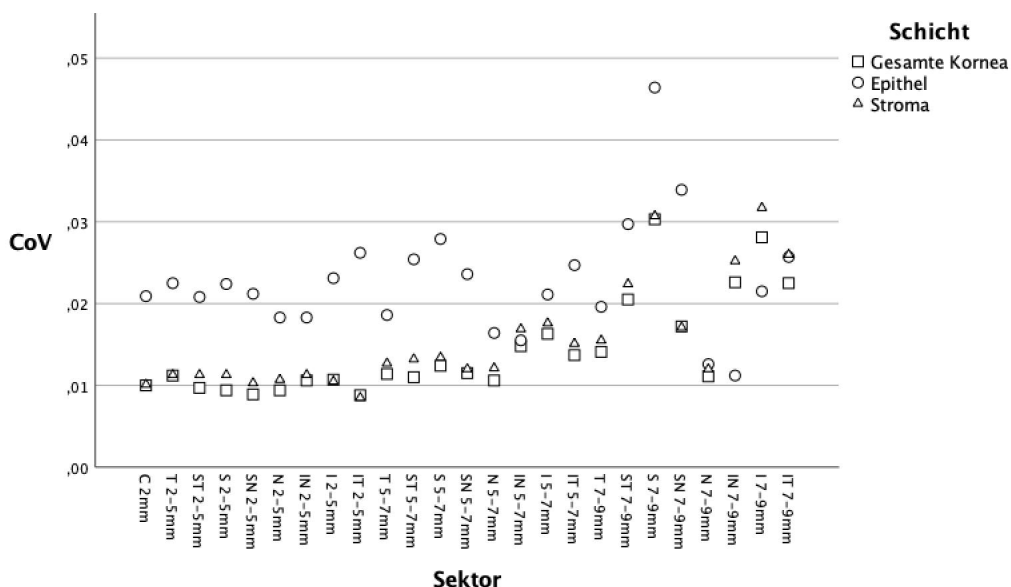


Abbildung 1: Variationskoeffizient (CoV) Keratokonus

Sektoren (2-5mm) von $0,010 \pm 0,02$ und in den mittelperipheren Sektoren (5-7mm) von $0,013 \pm 0,01$. In den peripheren Sektoren (7-9mm) betrug der mittlere CoV der CT hingegen $0,021 \pm 0,02$, der größte Betrag zeigte sich dabei im Sektor S 7-9mm mit $0,030 \pm 0,03$. Die CoV-Werte der anderen beiden Schichten, also ET und ST, verhielten sich analog dazu, wie die Abbildung 10 belegt.

Zusammengefasst zeigten sich damit im Schnitt höhere CoV-Werte in den äußeren Sektoren und in der ET, wobei im Gesamten alle Werte unter 0,05 lagen. Umgekehrt verhielt es sich mit den ICC-Werten. Hier zeigen sich niedrigere Werte in den äußeren Sektoren und in der ET. Abbildung 11 stellt dies anschaulich dar.

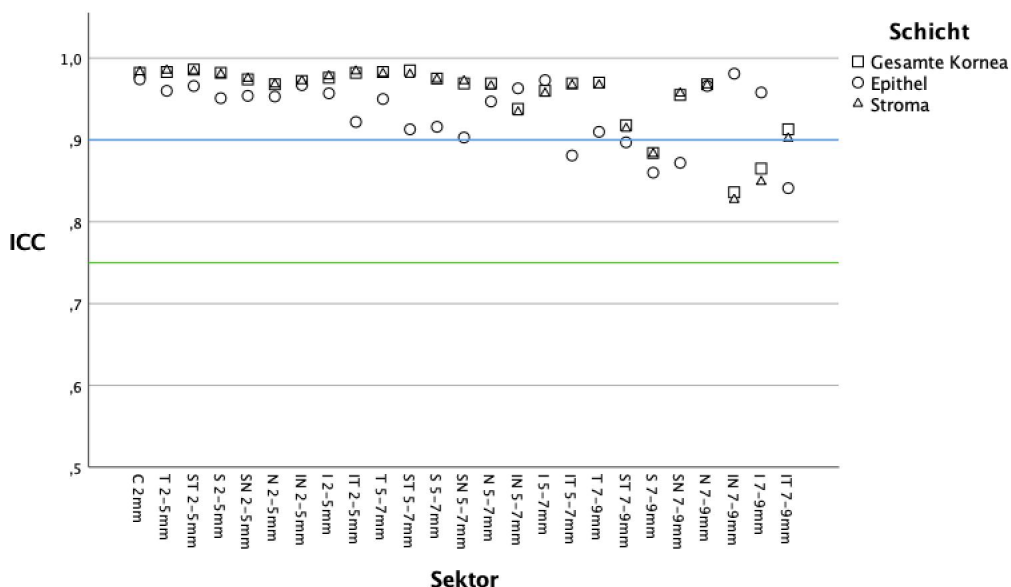


Abbildung 2: Intraklassen Korrelationskoeffizient (ICC) Keratokonus

Insgesamt lag der Großteil der ICC-Werte (84%) über der Grenzmarke von 0,9 und kein Wert unterhalb der Grenzmarke von 0,75. Die Grenzmarken, welche für „sehr gute“ (blau) bzw. „gute“ (grün) Wiederholbarkeit stehen, wurden in der Abbildung 11 farblich markiert. Der ICC betrug im Durchschnitt $0,954 \pm 0,04$, $0,933 \pm 0,04$ und $0,952 \pm 0,04$ für die CT, ET bzw. ST. Der ICC der CT betrug dabei im Zentrum 0,982, parazentral $0,978 \pm 0,01$, mittelperipher $0,969 \pm 0,01$ und peripher $0,914 \pm 0,05$. Auch in den anderen beiden Schichten war eine Abnahme mit dem ICC mit zunehmendem Abstand vom Zentrum zu erkennen. Auch wenn insgesamt die ET niedrigere Werte ergab, schnitt unter den peripheren Sektoren die ST am schlechtesten ab. Hier war auch der niedrigste Wert mit 0,827 im Sektor IN 7-9mm zu finden. Insgesamt zeigte die OCT-Messung in der Keratokonusgruppe somit durchweg eine gute, oder gar sehr gute Wiederholbarkeit, mit leichten Einbußen in peripheren Sektoren und bei der Epithelmessung. Hinsichtlich der Abhängigkeit der Reliabilität der Messung vom Kmax-Wert ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,433 ($p < 0,01$) für den CoV und von -0,287 ($p = 0,03$) für den ICC nach Spearman. Die positive Korrelation zwischen CoV und Kmax und die negative Korrelation zwischen ICC und Kmax sprechen somit für größere Messschwankungen bei Augen mit fortgeschrittenem Keratokonus.

3.2.2 PMD

Analog zur Keratokonusgruppe ließ sich auch in der PMD-Gruppe auf eine höhere Messvarianz in den peripheren Sektoren und in der ET schließen. Im Mittel lag der CoV hier bei $0,013 \pm 0,01$, $0,026 \pm 0,02$ und $0,014 \pm 0,01$ für CT, ET und ST. Für den zentralen Sektor der CT ergab sich ein CoV von $0,005 \pm 0,003$, für die parazentralen Sektor einer von $0,007 \pm 0,04$, für die mittelperipheren Sektoren $0,011 \pm 0,007$ und für die peripheren Sektoren ein durchschnittlicher CoV von $0,022 \pm 0,01$. Die höchsten Werte ergaben sich für die Sektoren ST 7-9mm und S 7-9mm der ET mit $0,48 \pm 0,05$ bzw. $0,45 \pm 0,04$. Somit bewegten sich alle CoV-Werte unterhalb eines Wertes von 0,05 (Abbildung 12).

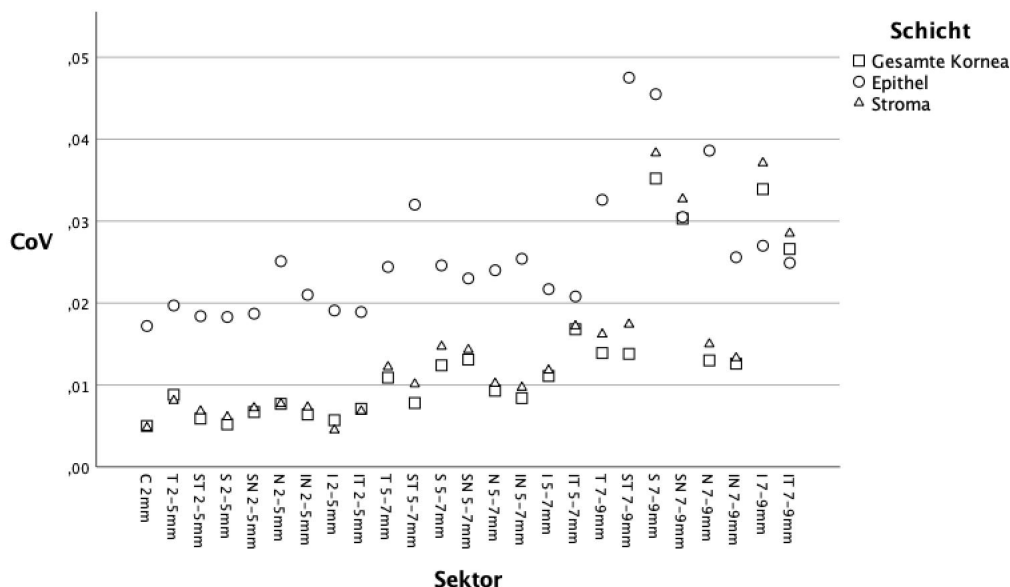


Abbildung 3: Variationskoeffizient (CoV) PMD

Der ICC betrug für die CT, ET und ST im Durchschnitt $0,970 \pm 0,05$, $0,959 \pm 0,04$ und $0,971 \pm 0,04$. Innerhalb der CT ergab sich beispielsweise zentral ein ICC von $0,997$, parazentral von $0,993 \pm 0,003$, mittelperipher von $0,983 \pm 0,005$ und peripher von $0,931 \pm 0,08$. Wie in der Keratokonusgruppe befanden sich die meisten Werte oberhalb der Grenzmarke von $0,9$ (95%) und alle Werte oberhalb der $0,75$ Grenzmarke (Abbildung 13). Dabei war der niedrigste Wert mit $0,753$ im Sektor I 7-9mm der CT zu finden.

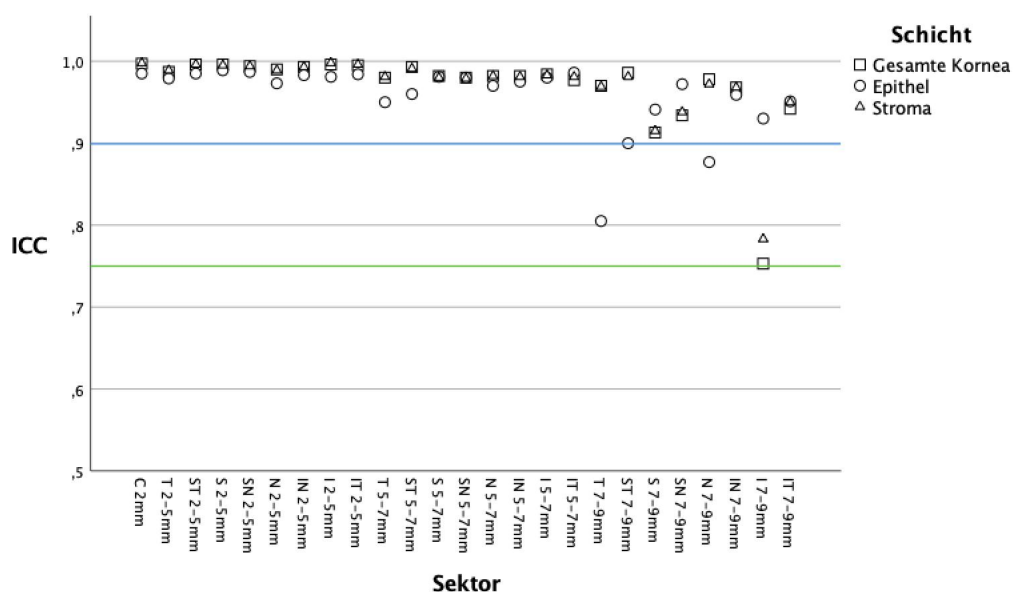


Abbildung 4: Intraklassen Korrelationskoeffizient (ICC) PMD

Damit galt auch für die PMD-Gruppe, dass eine etwas schlechtere Wiederholbarkeit in den äußeren Sektoren und in der Epithelmessung bestand, bei jedoch durchwegs guter Reliabilität. Zudem ergab sich in der PMD-Gruppe eine negative Korrelation zwischen den Kmax-Werten und den ICCs mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,661$ ($p=0,04$). Zwischen dem CoV und dem Kmax konnte hingegen keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

3.3 Pachymetrie

3.3.1 Keratokonus

Die Durchschnittswerte der Pachymetriewerte für die CT, ET und ST der Keratokonusgruppe wurden in den Tabellen 1-3 dargestellt. Im Mittel ergab sich für die Keratokonusgruppe eine zentrale CT von $506,2 \pm 38 \mu\text{m}$ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Pachymetriewerte gesamte Kornea Keratokonus

Gesamte Kornea				
Sektor	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	$506,2 \pm 38,0$	/	/	/
temporal	/	$522,3 \pm 37,7$	$553,2 \pm 37,2$	$588,3 \pm 38,7$
superotemporal	/	$549,7 \pm 36,7$	$590,7 \pm 36,5$	$618,7 \pm 38,9$
superior	/	$563,2 \pm 35,8$	$613,4 \pm 35,9$	$647,2 \pm 42,1$
superonasal	/	$561,4 \pm 36,0$	$608,6 \pm 36,1$	$646,1 \pm 37,7$
nasal	/	$548,1 \pm 35,3$	$587,1 \pm 34,6$	$623,0 \pm 35,8$
inferotemporal	/	$525,9 \pm 34,9$	$565,1 \pm 34,7$	$612,8 \pm 43,1$
inferior	/	$500,8 \pm 35,8$	$537,5 \pm 35,7$	$592,8 \pm 37,1$
inferotemporal	/	$496,4 \pm 36,9$	$527,5 \pm 35,2$	$580,9 \pm 38,7$

Dünnere war die Hornhaut in der CT nur in den parazentralen inferioren und inferotemporalen Sektoren mit durchschnittlich $500,8 \pm 36 \mu\text{m}$ und $496,4 \pm 37 \mu\text{m}$. Am dicksten war die Hornhaut im peripheren superioren Sektor mit $647,2 \pm 42 \mu\text{m}$. Analog dazu verhielt sich die ST (Tabelle 2). Auch hier war die dünnste Stelle im parazentralen inferotemporalen Sektor mit $445,9 \pm 37 \mu\text{m}$ zu finden, bei einer zentralen Dicke von $452,1 \pm 36 \mu\text{m}$. Mit $598,4 \pm 43 \mu\text{m}$ stellte der periphere superiore Sektor erneut die größte gemessene Dicke dar. Beim Epithel zeigt sich an selbiger Stelle, also peripher superior, der dünnste Sektor mit $49,8 \pm 5 \mu\text{m}$, bei einer zentralen Dicke von $54,1 \pm 5 \mu\text{m}$ (Tabelle 3).

Tabelle 2: Pachymetriewerte Stroma Keratokonus

Stroma				
Sektor	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	452,1 ± 35,8	/	/	/
temporal	/	467,7 ± 36,3	497,7 ± 36,0	534,1 ± 37,8
superotemporal	/	492,6 ± 35,3	536,3 ± 35,8	568,1 ± 38,8
superior	/	506,5 ± 35,2	560,5 ± 35,6	598,4 ± 42,5
superonasal	/	503,9 ± 35,3	553,7 ± 35,4	593,9 ± 37,8
nasal	/	490,5 ± 34,3	530,2 ± 34,0	566,6 ± 34,7
inferotemporal	/	470,1 ± 33,7	507,6 ± 34,1	555,9 ± 42,2
inferior	/	448,3 ± 35,3	481,1 ± 34,4	536,0 ± 35,5
inferotemporal	/	445,9 ± 36,5	473,7 ± 34,3	525,0 ± 37,3

Tabelle 3: Pachymetriewerte Epithel Keratokonus

Epithel				
Sektor	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	54,1 ± 5,1	/	/	/
temporal	/	54,7 ± 4,6	55,5 ± 3,7	54,0 ± 3,5
superotemporal	/	57,2 ± 4,8	54,5 ± 3,9	50,9 ± 4,3
superior	/	56,8 ± 4,4	53,4 ± 3,8	49,8 ± 4,6
superonasal	/	57,5 ± 4,2	55,3 ± 3,2	53,1 ± 4,0
nasal	/	57,6 ± 3,8	56,8 ± 3,0	56,2 ± 2,9
inferotemporal	/	55,8 ± 4,1	57,5 ± 3,9	56,9 ± 3,6
inferior	/	52,5 ± 4,6	56,4 ± 5,5	56,8 ± 5,0
inferotemporal	/	50,5 ± 4,8	53,9 ± 5,0	55,8 ± 4,2

Auffallend war zudem der parazentrale inferotemporale Sektor mit einer Dicke von $50,5 \pm 5 \mu\text{m}$, welcher damit merklich dünner war als die umliegenden Sektoren. Im Gesamtbild der drei gemessenen Schichten, genau genommen der Gesamtdicke und der zwei Unterschichten, war die Hornhaut zentral am dünnsten mit Zunahme in die Peripherie, wobei sie superior dicker war als inferior. Das Epithel verhielt sich dabei tendenziell gegenläufig zum Stroma. Ausnahme bildete der parazentrale inferotemporale Sektor, bei dem alle Schichten eine merkliche Ausdünnung aufwiesen.

3.3.2 PMD

Die Augen aus der PMD-Gruppe wiesen im Mittel eine zentrale gesamtkorneale Dicke von $534,1 \pm 35 \mu\text{m}$ auf (Tabelle 4). Der dickste Sektor war der peripher

superiore Sektor mit $669,7 \pm 55 \mu\text{m}$ und der dünnste der parazentral inferotemporale Sektor mit $526,2 \pm 31 \mu\text{m}$.

Tabelle 4: Pachymetriewerte gesamte Kornea PMD

Gesamte Kornea				
Sektor	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	$534,1 \pm 34,6$	/	/	/
temporal	/	$543,0 \pm 32,1$	$562,1 \pm 34,2$	$584,3 \pm 40,1$
superotemporal	/	$561,6 \pm 31,1$	$592,8 \pm 35,0$	$617,1 \pm 53,7$
superior	/	$572,9 \pm 29,6$	$617,3 \pm 36,7$	$669,7 \pm 55,1$
superonasal	/	$571,8 \pm 29,6$	$605,1 \pm 29,8$	$644,2 \pm 41,3$
nasal	/	$565,3 \pm 32,4$	$595,0 \pm 31,8$	$625,0 \pm 33,2$
inferotemporal	/	$550,8 \pm 31,7$	$576,8 \pm 28,2$	$600,7 \pm 32,3$
inferior	/	$528,6 \pm 34,2$	$547,4 \pm 33,3$	$567,8 \pm 39,4$
inferotemporal	/	$526,3 \pm 30,8$	$543,8 \pm 31,5$	$573,9 \pm 40,6$

Bei einer zentralen Stromadicke von $476,4 \pm 36 \mu\text{m}$, einem peripher superioren Sektor von $621,6 \pm 56 \mu\text{m}$ und einem parazentralem inferotemporalem Sektor von $470,6 \pm 33 \mu\text{m}$ erwiesen sich die Verhältnisse innerhalb der stromalen Schicht analog zu denen der gesamten Hornhaut (Tabelle 5).

Tabelle 5: Pachymetriewerte Stroma PMD

Stroma				
Sektor	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	$476,4 \pm 36,1$	/	/	/
temporal	/	$486,9 \pm 33,8$	$508,1 \pm 35,9$	$532,0 \pm 40,2$
superotemporal	/	$506,6 \pm 33,6$	$541,1 \pm 37,0$	$567,8 \pm 52,9$
superior	/	$518,8 \pm 31,7$	$566,4 \pm 37,5$	$621,6 \pm 56,4$
superonasal	/	$517,1 \pm 31,0$	$552,5 \pm 30,3$	$593,1 \pm 42,4$
nasal	/	$508,9 \pm 33,4$	$540,1 \pm 32,0$	$568,2 \pm 32,2$
inferotemporal	/	$493,9 \pm 32,5$	$521,7 \pm 29,2$	$544,6 \pm 31,8$
inferior	/	$472,2 \pm 37,0$	$493,0 \pm 36,1$	$515,9 \pm 42,0$
inferotemporal	/	$470,6 \pm 33,3$	$489,6 \pm 34,0$	$521,3 \pm 42,2$

Das Epithel wies eine zentrale Dicke von $57,8 \pm 7 \mu\text{m}$ auf. Dies war zugleich auch der Sektor mit den höchsten Dickenwerten innerhalb dieser Schicht. Die dünnste Stelle des Epithels befand sich im peripheren superioren Sektor mit $48,1 \pm 6 \mu\text{m}$ (Tabelle 6).

Tabelle 6: Pachymetriewerte Epithel PMD

Sektor	Epithel			
	Zentrum 2mm	Parazentral 2-5mm	Mittelperipher 5-7mm	Peripher 7-9mm
/	57,8 ± 6,6	/	/	/
temporal	/	56,1 ± 6,3	54,0 ± 4,4	52,3 ± 4,0
superotemporal	/	55,0 ± 6,2	51,7 ± 5,7	49,3 ± 5,9
superior	/	54,0 ± 6,5	50,9 ± 6,3	48,1 ± 5,9
superonasal	/	54,7 ± 5,5	52,6 ± 5,8	51,2 ± 6,6
nasal	/	56,4 ± 5,2	54,9 ± 5,0	56,8 ± 6,5
inferotemporal	/	56,9 ± 5,2	55,1 ± 4,9	56,2 ± 5,2
inferior	/	56,5 ± 5,8	54,4 ± 6,3	51,9 ± 4,5
inferotemporal	/	55,7 ± 7,0	54,2 ± 5,8	52,6 ± 3,8

Im Gesamten zeigten sich innerhalb der Schichten des Stromas und der gesamten Kornea analoge Verhältnisse mit der dünnsten Stelle parazentral und eine Zunahme der Dicke in die Peripherie. Wie beim Keratokonus verhielt sich das Epithel erneut gegenläufig dazu. In der inferioren Peripherie (I 7-9mm), also dem Areal in dem PMD-typische Veränderungen zu erwarten wären, wurde eine stromale Dicke von $515,9 \pm 42 \mu\text{m}$, eine epitheliale Dicke von $51,9 \pm 5 \mu\text{m}$ und eine gesamt-korneale Dicke von $567,8 \pm 39 \mu\text{m}$ gemessen.

3.4 Differenzierung zwischen PMD und Keratokonus

Wie bereits unter Punkt 2.5.3 erläutert wurde, wurde ein 1:3-Matching zwischen den beiden Gruppen vollführt. Während die PMD-Gruppe mit den zehn eingeschlossenen Augen unverändert blieb, wurde aus der Keratokonusgruppe folglich eine neue Kohorte mit 30 Augen gebildet. Diese neue Keratokonusgruppe wies einen Altersdurchschnitt von $30,8 \pm 9,7$ Jahren auf und wurde aus fünf (=16,7%) Frauen und 25 (=83,3%) Männern gebildet. Die Kmax Werte in der PMD-Gruppe betragen im Schnitt $51,2 \pm 6,7 \text{dpt}$, die der Keratokonusgruppe $51,1 \pm 5,8 \text{dpt}$ ($p=0,49$).

3.4.1 PMD versus Keratokonus in der Pachymetrie

Die Gesamttabellen im Anhang (vgl. Anhang 7-9) geben einen Überblick über alle Pachymetriewerte der jeweiligen Schichten, welche zwischen den beiden neu gebildeten Gruppen verglichen wurden. Dabei wurden neben den Einzelwerten auch die unter Punkt 2.5.3.2. erläuterten Kombinationsparameter berechnet.

Anhand der p-Werte lassen sich die Sektoren, welche einen signifikanten Unterschied aufweisen ($p < 0,05$) erkennen und wurden in den Tabellen fett markiert. Bei den insgesamt 87 verglichenen Wertepaaren wurde elfmal (=13,6%) der Mann-Whitney-U-Test angewendet, da keine Normalverteilung vorlag. Dies wurde in den Tabellen mittels „*“ hinter dem p-Wert gekennzeichnet.

3.4.1.1 Einzelwerte

Im Vergleich der gesamtkornealen Dickenwerte gab es fünf Sektoren mit einem signifikanten Unterschied. Der zentrale Sektor der CT war in der PMD-Gruppe im Mittel um 21 Mikrometer dicker als in der Keratokonusgruppe ($p=0,04$) (Tabelle 7). Auch die parazentralen Sektoren inferior, inferotemporal und inferonasal waren in der CT in der PMD-Gruppe deutlich dicker. Die größte Differenz zeigte sich dabei im Sektor CT IT 2-5mm mit 23,2 μm . Umgekehrt verhielt es sich im peripher inferioren Sektor. Hier betrug die Dicke in der PMD Gruppe 567,8 μm gegenüber 600,2 μm in der Keratokonus-Gruppe. Das entsprach einer Differenz von 32,5 μm ($p < 0,01$).

Tabelle 7: Signifikante Sektoren nach t-Test der CT (vgl. Anhang 7)

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		CT		
		PMD	KC	p-Wert
Zentrum	C 2mm	534,1 \pm 34,6	513,1 \pm 32,0	0,04
Parazentral	IN 2-5mm	550,8 \pm 31,7	530,8 \pm 28,9	0,04
	I 2-5mm	528,6 \pm 34,2	508,4 \pm 28,4	0,04
	IT 2-5mm	526,3 \pm 30,8	503,1 \pm 30,1	0,02
Peripher	I 7-9mm	567,8 \pm 39,4	600,2 \pm 33,1	<0,01

Im Stroma verhielten sich die Wertepaare nahezu gleich zueinander wie in der gesamten Hornhautdicke. Allerdings waren die Unterschiede nur in den Sektoren ST IN 2-5mm und ST I 9mm signifikant (Tabelle 8).

Tabelle 8: Signifikante Sektoren nach t-Test der ST (vgl. Anhang 8)

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		ST		
		PMD	KC	p-Wert
Parazentral	IN 2-5mm	493,9 \pm 32,5	474,9 \pm 28,8	0,04
Peripher	I 7-9mm	515,9 \pm 42,0	542,9 \pm 31,6	0,02

Das Epithel war in den inferioren parazentralen Sektoren in der Keratokonusgruppe dünner als in der PMD-Gruppe (Tabelle 9). Im Sektor ET I 2-5mm war der Unterschied $3,8 \mu\text{m}$ ($p=0,03$) und im Sektor ET IT 2-5mm $4,9 \mu\text{m}$ ($p=0,02$). Die PMD-Gruppe wies dagegen dünnere Werte in den mittelperipheren und peripheren Sektoren auf. Insbesondere der periphere inferiore Sektor (ET I 7-9mm) und periphere inferotemporale Sektor (ET IT 7-9mm) zeigten sich hochsignifikant dünner mit einer Differenz von $5,5 \mu\text{m}$ ($p<0,01$) bzw. $3,8 \mu\text{m}$ ($p=0,01$).

Tabelle 9: Signifikante Sektoren nach t-Test der ET (vgl. Anhang 9)

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		ET		
		PMD	KC	p-Wert
Parazentral	I 2-5mm	56,5 ± 5,8	52,7 ± 5,2	0,03
	IT 2-5mm	55,7 ± 7,0	50,8 ± 4,9	0,02*
Mittelperipher	ST 5-7mm	51,7 ± 5,7	54,7 ± 4,1	0,04
	IN 5-7mm	55,1 ± 4,9	58,2 ± 4,4	0,04
Peripher	I 7-9mm	51,9 ± 4,5	57,3 ± 5,5	<0,01
	IT 7-9mm	52,6 ± 3,8	56,2 ± 4,5	0,01

Im Gesamten zeigte sich tendenziell ein dickeres Stroma und auch eine stärkere Gesamtdicke in der PMD-Gruppe. Ausgenommen davon waren die peripheren inferioren Sektoren, in denen die Schichten dünner waren. Das Epithel tendierte insgesamt beim Keratokonus etwas dicker zu sein. Zwar war es im Zentrum und in den parazentralen inferioren Sektoren dünner als in der PMD-Gruppe, von allen epithelialen Sektoren waren jedoch in 18 Sektoren (=72%) höhere Werte in der Keratokonusgruppe zu finden.

3.4.1.2 Kombinationsparameter

Von den Kombinationsparametern wiesen alle einen hoch signifikanten ($p<0,01$) Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Die exakten Werte können Tabelle 10 entnommen werden. Es zeigten sich für die CT und die ST relativ gleiche Werte sowohl für die $IT2-5/I7-9_{\text{Ratio}}$, als auch für die $IT2-5/I7-9_{\text{Diff}}$. Die $IT2-5/I7-9_{\text{Ratio}}$ ergab die größte Differenz in der Epithelmessung mit einem Unterschied von 0,18. Wie die Standardabweichungen zeigten, fanden sich hier aber auch die größten Schwankungen. Insgesamt war die $IT2-5/I7-9_{\text{Ratio}}$ in der PMD-Gruppe in allen Schichten größer als in der Keratokonusgruppe. Bei der $IT2-5/I7-9_{\text{Diff}}$ zeigte sich in der Keratokonusgruppe ein negativerer Wert als in der PMD-Gruppe.

Tabelle 10: t-Test der Kombinationsparameter

Kombinationsparameter		PMD	KC	p-Wert
CT	CI7-9mm _{Diff}	-33,6 ± 15,1	-87,1 ± 28,9	<0.01
	CI7-9mm _{Ratio}	0,94 ± 0,03	0,86 ± 0,04	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Diff}	-41,5 ± 21,0	-97,2 ± 27,2	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Ratio}	0,93 ± 0,04	0,84 ± 0,04	<0.01
ET	CI7-9mm _{Diff}	5,9 ± 3,5	-2,5 ± 5,6	<0.01
	CI7-9mm _{Ratio}	1,11 ± 0,06	0,96 ± 0,10	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Diff}	3,9 ± 4,1	-6,6 ± 5,9	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Ratio}	1,07 ± 0,07	0,89 ± 0,10	<0.01
ST	CI7-9mm _{Diff}	-39,5 ± 12,7	-84,6 ± 26,4	<0.01
	CI7-9mm _{Ratio}	0,92 ± 0,02	0,84 ± 0,04	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Diff}	-45,3 ± 18,3	-90,6 ± 24,9	<0.01
	IT2-5/I7-9 _{Ratio}	0,91 ± 0,03	0,83 ± 0,04	<0.01

3.4.2 ROC-Analyse und Cut-off-Werte

Als bester Unterscheidungsmarker unter den Einzelwerten kam der Sektor ET I 7-9mm bei einer AUC von 0,783 auf eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 73%, wenn man den Cut-Off-Wert bei 53,7 μ m festlegt (Tabelle 11). Die Sektoren CT I 7-9mm und ET IT 7-9mm landeten mit AUC-Werten von 0,740 und 0,710 auf den Plätzen zwei und drei. Abbildung 14 stellt die ROC-Kurven dieser drei Sektoren grafisch dar.

Tabelle 11: ROC-Analyse der Einzelwerte

Sektor	AUC	Cut-Off-Wert (μ m)	Sensitivität	Spezifität	
CT	C 2mm	0,693	523,2	80%	67%
	IN 2-5mm	0,687	535,8	80%	57%
	I 2-5mm	0,680	513,9	80%	63%
	IT 2-5mm	0,697	502,8	80%	53%
	I 7-9mm	0,740	585,1	80%	70%
ET	I 2-5mm	0,697	55,3	70%	70%
	IT 2-5mm	0,713	54,6	60%	83%
	ST 5-7mm	0,630	48,9	40%	97%
	IN 5-7mm	0,673	56,6	70%	67%
	I 7-9mm	0,783	53,7	80%	73%
	IT 7-9mm	0,710	56,5	100%	50%
ST	IN 2-5mm	0,673	480,8	80%	57%
	I 7-9mm	0,673	539,6	80%	57%

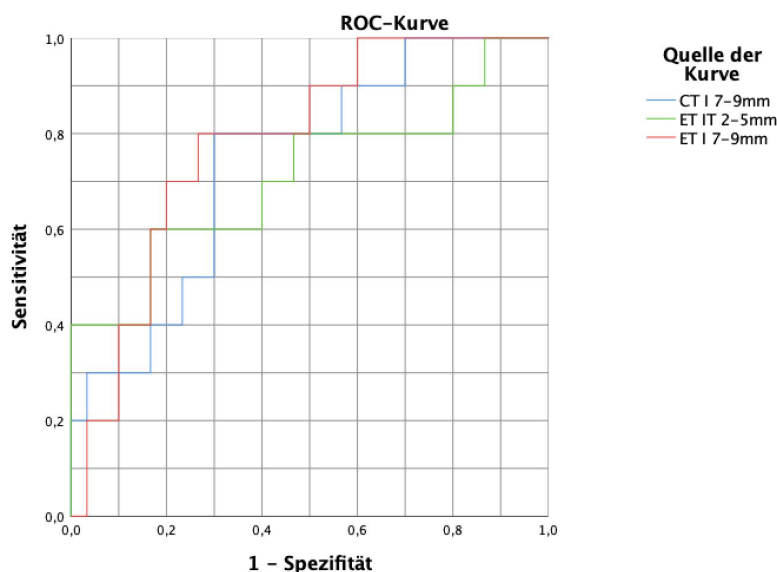


Abbildung 14: ROC-Kurven der Einzelwerte mit den drei höchsten AUC-Werten

Die Kombinationsparameter hatten alle höhere AUC-Werte als die Einzelwerte und stellten somit auch den stärksten Entscheidungsmarker mit der größten AUC (Tabelle 12). In der CT erreichte der $CI7-9mm_{Diff}$ eine AUC von 0,987. Dies war der höchste errechnete Wert. Bei einem Cut-Off-Wert von $-59,0\mu m$ erlangte dieser Parameter eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 90%. Der Parameter $IT2-5/I7-9_{Ratio}$ hingegen erreichte bei einem Cut-Off-Wert von 0,90 eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% und die $IT2-5/I7-9_{Diff}$ kommt bei einem Cut-Off von $-59,6$ auf eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 97%. Die Werte waren somit nur unwesentlich niedriger als die des CT $CI7-9mm_{Diff}$.

Tabelle 12: ROC-Analyse der Kombinationsparameter

Kombinationsparameter	AUC	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	
CT	$CI7-9mm_{Diff}$	0,987	$-59,0\mu m$	100%	90%
	$CI7-9mm_{Ratio}$	0,977	0,91	90%	97%
	$IT2-5/I7-9_{Diff}$	0,977	$-59,6\mu m$	90%	97%
	$IT2-5/I7-9_{Ratio}$	0,977	0,90	90%	100%
ET	$CI7-9mm_{Diff}$	0,913	2,4	90%	83%
	$CI7-9mm_{Ratio}$	0,913	1,05	90%	83%
	$IT2-5/I7-9_{Diff}$	0,910	-1,4	100%	83%
	$IT2-5/I7-9_{Ratio}$	0,910	0,98	100%	83%
ST	$CI7-9mm_{Diff}$	0,973	$-49,8\mu m$	90%	97%
	$CI7-9mm_{Ratio}$	0,967	0,90	90%	97%
	$IT2-5/I7-9_{Diff}$	0,957	$-59,8\mu m$	90%	93%
	$IT2-5/I7-9_{Ratio}$	0,957	0,89	90%	93%

Auch in den anderen beiden Schichten war die AUC für die IT2-5/17-9_{Ratio} und die IT2-5/17-9_{Diff} jeweils identisch, jedoch mit 0,957 und 0,910 etwas niedriger als in der CT. Abbildung 15 stellt die AUC als ROC-Kurve für die Parameter für die IT2/17-9 grafisch dar. Es zeigten sich allgemein hohe Werte bei relativ ähnlichem Kurvenverlauf.

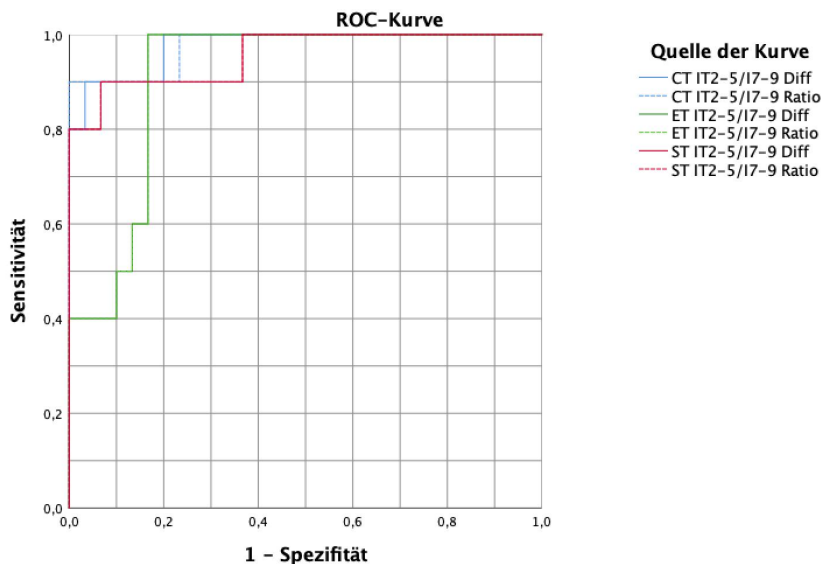


Abbildung 15: ROC-Kurve der Kombinationsparameter CIT2-5/7-9

Analog dazu zeigt Abbildung 16 die ROC-Kurven der CI7-9mm Kombinationsparameter. Auch hier zeigten sich relativ simultane Kurvenverläufe. Insgesamt waren die AUC-Werte bei diesen Parametern mit Werten zwischen 0,913 in der ET und 0,983 in der CT etwas höher.

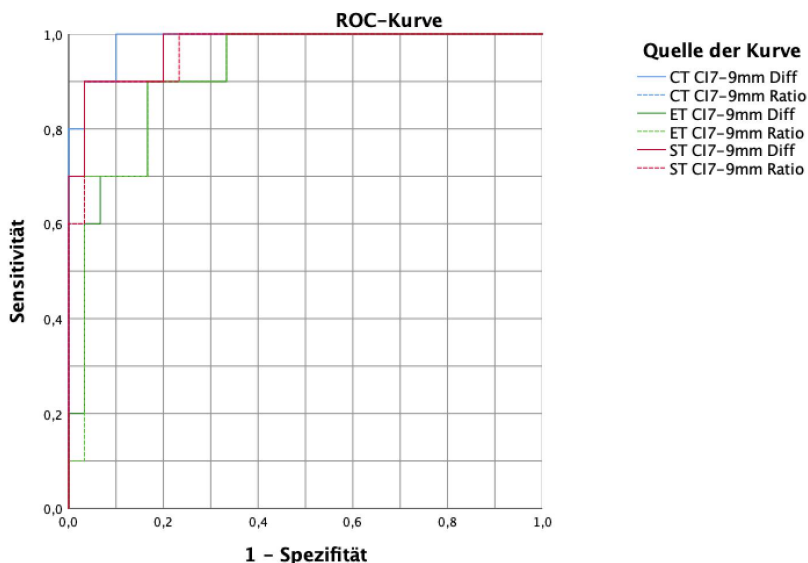


Abbildung 16: ROC-Kurve der Kombinationsparameter CI7-9mm

Insgesamt erreichten die die Kombinationsparameter deutlich bessere Werte in der ROC-Analyse als die Einzelwerte. Wobei unter letzteren der ET I 7-9mm immer noch eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 73% erreicht. Unter den Kombinationsparametern schnitten die CI7-9mm-Parameter etwas besser ab als die IT2-5/I7-9, wobei jeweils die besten Werte innerhalb der CT und die schlechtesten Werte innerhalb der ET errechnet wurden.

4. Diskussion

Die durchgeführte Studie unterstrich das vielversprechende Potenzial der OCT-Technik in der Diagnostik der PMD und in der Differenzierung zum Keratokonus. Sie konnte eine gute Reliabilität belegen und zeigt dabei erstmals Ergebnisse einer OCT-basierten Pachymetrie inklusive Epithelmapping der PMD über einen Durchmesser von neun Millimetern. Parameter, welche zur Differenzierung zwischen PMD und Keratokonus am besten geeignet waren, wurden herausgearbeitet und die jeweiligen bestmöglichen Cut-Off-Werte für eine klinische Entscheidungsfindung berechnet. Zudem wurden spezielle Indizes entwickelt, um die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik zu erhöhen.

4.1 Probandenkollektiv

Aus den insgesamt 69 teilnehmenden Probanden konnten letztlich nur zwei inhomogen verteilte Gruppen mit 59 Probanden mit Keratokonus und zehn mit PMD gebildet werden. Dies muss der unterschiedlichen Inzidenz der jeweiligen Erkrankungen zugeschrieben werden. Innerhalb der Gruppen fiel in beiden Gruppen ein starker Überhang an männlichen Probanden auf. In der PMD Gruppe waren nur Männer vertreten. Wie zu Beginn erläutert findet sich auch in der Literatur eine gewisse Häufung der PMD beim männlichen Geschlecht, welche mit bis zu 77,6% angegeben wurde (8). Dass in der vorliegenden Studie keine Frau mit PMD eingeschlossen werden konnte, könnte an der Gruppengröße gelegen haben, auf welche ausführlicher unter Punkt 4.5 kritisch eingegangen wird. In der Keratokonusgruppe waren die männlichen Probanden mit 79,7% ebenfalls etwas überrepräsentiert in Vergleich zu früheren Studien. Hier wurden Frauenanteile zwischen 40% bis hin zu 60% genannt oder gar keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Somit scheint der Verdacht naheliegend, dass es beim Keratokonus keine deutliche Geschlechterspezifität gibt (31). Die Altersverteilung hingegen spiegelte die klassische Verteilung der jeweiligen Erkrankungen gut wider. Die PMD-Gruppe war mit durchschnittlichen 53 Jahren signifikant älter als die Keratokonusgruppe mit 32 Jahren. Dass sich bei letzterer aufgrund des Krankheitsbeginns in der Pubertät kein noch niedriger Altersschnitt ergab, hatte zwei Gründe. Zum einen wurden nur volljährige Teilnehmer zur Studie zugelassen, zum anderen handelte es sich bei den Probanden um keine Patienten,

welche sich zur Erstdiagnose vorstellten, sondern hauptsächlich um Kontrolltermine bei bereits diagnostiziertem Keratokonus.

4.2 Diagnosestellung PMD

Mit dem Ziel einer sicheren Diagnosestellung der PMD wurden als Kriterien eine Kombination aus dem Fehlen typischer Keratokonuszeichen in der klinischen Untersuchung sowie dem typischen topografischen Erscheinungsbild in der Bildgebung mittels Pentacam festgelegt. Ergänzt wurde dies durch die manuelle Auswertung der Scheimpflugbilder, analog zu einer Studie von Niklas Pircher (90). Da es derzeit keinen allgemein anerkannten Goldstandard zur Diagnosestellung für die PMD gibt, ist auch diese Kombination nicht validiert. Besonders bei der manuellen Vermessung der Scheimpflugbilder besteht die Gefahr von Messungenauigkeiten oder Schwankungen durch verschieden gesetzte Marker. Eine von Walker und Belin empfohlene Analyse von Pachymetriekarten beispielsweise der Pentacam über zwölf Millimeter war aufgrund von aufgetretenen Segmentierungsfehlern in der Peripherie nicht fehlerfrei möglich (58) (s. auch Punkt 4.4.2). Durch die Kombination der verschiedenen eingesetzten Methoden und Parametern erhöhte sich letztlich die Wertigkeit der Diagnostik. Bereits 2015 wurde die Kombination verschiedener Methoden von einem Expertengremium empfohlen (2). Besonders in älterer Literatur finden sich Studien mit ungenügend definierter PMD, wie beispielsweise die auf inferiorer Ausdünnung und einem Gegen-die-Regel-Astigmatismus von Fuchihata 2014 (117). Bedacht werden muss dabei, dass Erkenntnisse aus Studien, in denen eine fehlerhafte Diagnostik den Grundstein legte, auch fragliche Ergebnisse produziert werden. Somit müssen aufgrund des auch heute noch eingeschränkten Wissens über die PMD bestehende Fakten immer nach ihrem Ursprung kritisch hinterfragt werden.

4.3 Reliabilität

Hintergrund der Reliabilitätsanalyse war die fehlende Erfahrung der Weitfeld-Hornhaut-OCT, besonders bei der PMD. Dabei ist eine gute Validität und Reliabilität Voraussetzung für eine vertrauenswürdige Diagnostik. Für den Keratokonus wurden bereits einige wenige Studien zur Reliabilität der Weitfeld-OCT veröffentlicht, wie unter Punkt 4.2.1 diskutiert wird. Für die PMD trifft dies jedoch

nicht zu, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu den ersten ihrer Art gehören.

4.3.1 Keratokonus

Die Wiederholbarkeit der Aufnahmen bei Keratokonusprobanden war mit einem ICC $>0,75$ in alle Schichten durchwegs gut. Dies bestätigten bisherige Studien, welche ebenfalls eine zufriedenstellende Wiederholbarkeit der Schichtdickenkartierung mittels Weitfeld-Hornhaut-OCT beim Keratokonus belegten (62, 118). Trotz der durchwegs guten Reliabilität konnten zwei einschränkende Beobachtungen gemacht werden: Zum einen nahm die Variabilität der Ergebnisse bei fortgeschrittenem Keratokonus zu. Zum anderen wurde die Wiederholbarkeit mit zunehmendem Abstand zum Hornhautzentrum schlechter. Lu et al. (67) beschrieben ebenfalls eine zunehmende Varianz der Dickenwerte beim Keratokonus in Vergleich zu myopen Augen mit einer Aggravierung in höheren Krankheitsstadien. Außerdem fanden sie eine geringere Wiederholbarkeit in den peripheren Sektoren, insbesondere inferior-temporal. Als Ursache wurden die Lage und Ausprägtheit des Konus vermutet. Eine Abnahme der Reliabilität mit zunehmendem Abstand zum Zentrum war die zweite in der vorliegenden Studie zu beobachtender Auffälligkeit. Dass jedoch auch superior eine höhere Variabilität der Dickenwerte in der Peripherie vorlag, spricht gegen die Lage des Konus als alleinige Ursache. Möglich wäre auch eine Abnahme der Aufnahmequalität zur Peripherie hin durch den lineare Strahlengang der OCT, welcher auf eine konvexe Hornhautoberfläche trifft und es daher mit zunehmendem Abstand von der Hornhautmitte zu Signalstärkenverlusten kommt (119). Bereits 2014 wurde von Rao und Kollegen beschrieben, dass eine schlechte Aufnahmequalität die Genauigkeit der OCT beeinflusst,(120). Eine andere Theorie wäre eine Beeinträchtigung durch die Lidstellung. Die durchschnittliche vertikale Lidspaltenhöhe beträgt ca. sieben bis zwölf Millimeter. Dabei bedecken die Lidkanten den Hornhautrand. Das Oberlid bedeckt die Hornhaut über ca. zwei Millimeter, während das Unterlid ca. einen Millimeter der unteren Hornhaut bedeckt (121). Bei einem Aufnahme-radius von neun Millimetern besteht also die Gefahr, dass die Lidkanten einen Teil der Aufnahme verdecken. Um dies zu verhindern wurden die Probanden gebeten die Augen weit zu öffnen und die Aufnahmen erst bei weiter Lidspalte gemacht. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass einzelne Aufnahmen durch die

Lidkanten beeinträchtigt wurden. Sollte dadurch eine Messungenauigkeit aufgetreten sein, ließe sich die beeinträchtigte Reliabilität auch in den superioren Sektoren erklären.

4.3.2 PMD

Die Wiederholbarkeit der OCT-Aufnahmen in der PMD-Gruppe zeigte sich analog zur Keratokonusgruppe durchwegs gut. Studien zum Vergleiche liegen, wie bereits erwähnt keine vor, sodass nur ein Vergleich zu den Ergebnissen aus der Keratokonusgruppe möglich ist. In den zentralen und den meisten peripheren Sektoren war die Reliabilität etwas besser. Anders verhielt es sich bei den peripheren inferioren Sektoren, in welchen der ICC niedriger und der CoV höher war. Fraglich ist, ob die höhere Varianz durch die zuvor genannten Gründe der Konuslage, bzw. hier der Ektasielage, und der peripheren Lage dafür verantwortlich sind. Möglich wäre auch ein altersabhängiger Einfluss des Tränenfilmmeniskus. Denn Tränenfilm wird bei der Hornhaut-OCT mitgemessen. Irregularitäten des Tränenfilms zwischen den einzelnen Messungen, z.B. durch frühes Aufreißen des Tränenfilms, verursachen Unterschiede zwischen den Messungen. Da die PMD-Gruppe im Schnitt gut 20 Jahre älter war als die Keratokonusgruppe und die Inzidenz eines Trockenen Auges im Alter höher ist (122), könnte dies zur Varianz der Ergebnisse beigetragen haben. Auch wenn schwere trockene Augen ausgeschlossen wurden und der jeweilige Proband vor jeder Aufnahme geblinzelt hat, ist ein gewisser Einfluss nicht auszuschließen, insbesondere da es sich um Messungen im Mikrometerbereich handelt.

4.4 Pachymetrie

4.4.1 Keratokonus

Der Keratokonus zeigte eine parazentrale inferiore stromale Ausdünnung mit lokaler Ausdünnung des Epithels an selbiger Stelle. Umgebend fand sich eine relative epitheliale Verdickung. Diese Auffälligkeiten im Sinne eines epithelialen Doughnut-Musters war durch vorherige Studien so zu erwarten. Es entspricht dem epithelialen Remodelling, dem Kompensationsmechanismus des Epithels mittels Hyper- und Hypotrophie stromale Irregularitäten auszugleichen (69, 123). Auch die parazentrale inferiore bzw. inferotemporale Lage entspricht der

typischen Lage des Konus in Augen mit Keratokonus (27). Die Vorteile und Hintergründe der Schichtpachymetrie bereits ausführlich unter Punkt 1.3 erläutert und konnten mit der vorliegenden Studie so weit bestätigt werden.

4.4.2 PMD

Definitionsgemäß war bei der PMD eine inferiore bandförmige Ausdünnung in der Pachymetrie zu erwarten (4). Eine solche gesamtkorneale Ausdünnung in den inferioren Sektoren konnte auch in der durchgeführten OCT-basierten Bildgebung beobachtet werden. Jedoch nur in den peripheren Sektoren mit einem Abstand 3,5-4,5 mm vom Zentrum. In einer von Pircher und Kollegen durchgeführten Studie konnte eine solche Ausdünnung mittels Scheimpflugbildgebung über einen Neun-Millimeter-Durchmesser hingegen nicht gefunden werden (90). Die Autoren nannten hierfür Segmentierungsfehler als Ursache, welche in den peripheren Sektoren auftraten. In einer manuellen Nachmessung der limbusnahen Hornhaut konnte dann eine Ausdünnung festgestellt werden (57). Aufgrund der exzentrischen Lage der Ausdünnung verwies Belin als Antwort in einem Letter to the Editor auf eine Arbeit von ihm und R. Walker aus dem Jahre 2008 (57). Darin wurde für die Diagnose der PMD eine Pachymetrie mit möglichst großem Durchmesser empfohlen. Bei einem Durchmesser von zwölf Millimeter in der Scheimpflug-Bildgebung konnte die bandförmige Ausdünnung in der inferioren Peripherie dargestellt werden (58). Letzteres konnten wir während unserer Studie jedoch auch nicht einwandfrei reproduzieren. Vergleichbar mit den Aufnahmen von Pircher wiesen die Scheimpflugbilder Segmentierungs- und Messfehler in der Peripherie auf. Nur in sehr ausgeprägten Fällen war die klassische bandförmige Ausdünnung darstellbar, jedoch auch mit Segmentierungsfehlern (Abbildung 17).

Dass sich die Ausdünnung in den OCT-Aufnahmen signifikanter darstellte als in den Scheimpflugaufnahmen könnte an der höheren Auflösung und besseren Wiederholbarkeit liegen, welche ggf. zu einer sensitiveren und fehlerfreieren Messung führen (59, 124). Eine inferiore Ausdünnung zeigte sich zudem auch im Epithelmapping, wobei hier im Vergleich Hornhäute in der Normalpopulation naturgemäß eine Zunahme der Dicke aufweisen (125). Dem liegt vermutlich eine epitheliale Antwort auf die stromale Veränderung im Sinne eines epithelialen

Remodellings zugrunde, um die Oberflächenkurvatur zu glätten, analog zu dem bereits für den Keratokonus beschriebenen Effekt (63, 69).

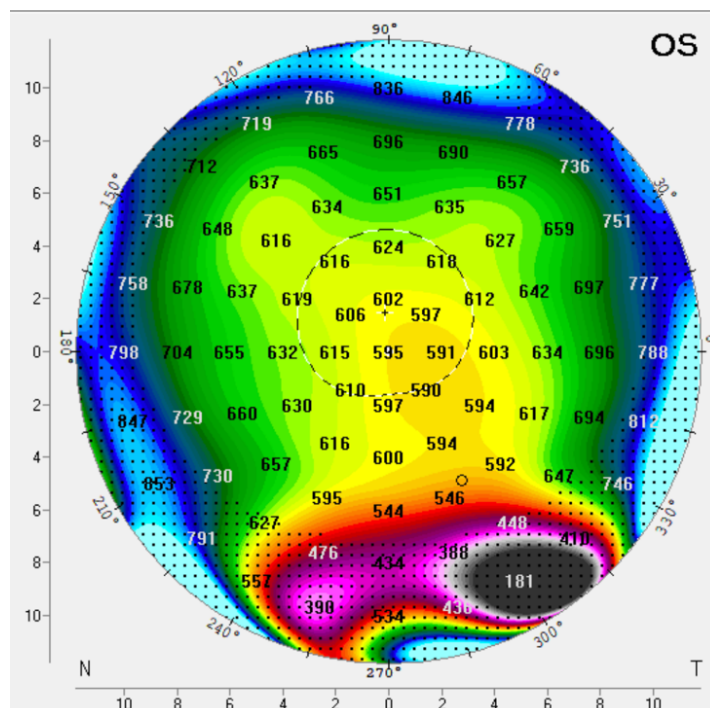


Abbildung 17: Pentacam-Pachymetriekarte einer PMD mit bandförmiger inferiorer Ausdünnung und peripheren Segmentierungsfehlern (Quelle: eigene Aufnahme)

Wie bereits beschrieben, zeigt sich das epitheliale Remodelling bereits in sehr frühen Phasen ektatischer Hornhauterkrankungen (65). Bisherige standardmäßig zum Einsatz kommende bildgebende Techniken, wie die Scheimpflugtechnologie ermöglichen jedoch kein Epithelmapping. Somit könnte sich die OCT auch für die PMD in Zukunft als sehr nützlich erweisen, um auch in frühen Stadien zu einer sicheren Diagnose zu gelangen. Da sich die Veränderungen jedoch am Rande der über neun Millimeter durchgeführten Aufnahmen befanden und nur der gescannte Bereich ausgewertet werden konnte, lässt sich keine Aussage über den weiteren Verlauf in die weiter inferior gelegene Peripherie der Hornhaut treffen. Ähnlich wie für die Scheimpflugbilder sind auch für die OCT größere Scandurchmesser als neun Millimetern wünschenswert. Wie von Walker (s.o.) empfohlen wäre ein Durchmesser von zwölf Millimetern wohl ausreichend, da er die durchschnittlich 11,5 Millimeter messende Hornhaut von Limbus zu Limbus abbilden würde (126). Dabei sind auch neue OCT-Scan Muster ein interessantes Thema. Um die unter Punkt 4.3.1

diskutierte Limitation des linearen Strahlenganges der OCT zu reduzieren, sei hierbei an einen arcuaten Scan gedacht, welcher einen orthogonalen Strahlengang bis in die Peripherie ermöglichen könnte.

4.4.3 Differenzierung

Das für die Differenzierung durchgeführte Matching war sicherlich eine der Stärken dieser Studie. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, dass Unterschiede nur durch verschieden fortgeschrittene Krankheitsstadien signifikant wurden. Wie unter Punkt 3.4.1.1 beschrieben, waren die parazentralen inferotemporalen Sektoren und die peripheren inferioren Sektoren diejenigen mit den signifikantesten Unterschieden. Dies galt für alle Hornhautschichten. Da es sich hierbei um die Areale handelte, welche durch die Krankheit jeweils typischerweise Veränderungen aufweisen, war dies nicht ganz unerwartet. Dabei zeigten beide ein ähnliches Muster mit einer epithelialen Ausdünnung über der stromalen Ausdünnung mit umgebender epithelialer Verdickung. Die daraus resultierende Gegenläufigkeit veranlasste uns dazu, die zusätzlichen Kombinationsindizes zu berechnen, um die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik zu erhöhen. Wie die ROC-Analyse zeigt, ist dies auch gelungen. Sowohl die Differenz als auch die Ratio aus den jeweiligen Sektoren ergaben sehr gute Werte, um zwischen den beiden Erkrankungen zu unterscheiden. Da der Bruch einen relativen Wert ergibt, könnte sich die geringere Abhängigkeit von absoluten Dickenwerten als Vorteil erweisen. Dies und auch die Nutzbarkeit der Indizes kann letztlich nur durch zukünftige Studien erwiesen werden. Nichtsdestotrotz können die genannten Unterscheidungsmerkmale bereits jetzt klinisch genutzt werden, um die Diagnose PMD zu unterstützen. Weiterhin gilt natürlich, wie bisher, dass für die Diagnose der PMD nur die Zusammenschau aus klinischer Untersuchung und ggf. verschiedenen bildgebenden Modalitäten heran gezogen werden sollte (2). Eine mögliche Herangehensweise für die Interpretation der OCT zur Vereinfachung wäre ein stufenweises Herangehen. Im Verdachtsfall sollten zunächst die Einzelwerte betrachtet werden. Erst wenn auch hier weiterhin Zweifel bestehen, sollten die Indizes berechnet werden. Sie haben zwar eine bessere Sensitivität und Spezifität als die Einzelwerte, müssen jedoch manuell berechnet werden.

4.5 Limitationen

In der durchgeführten Studie fanden sich auch limitierende Faktoren, die im Folgenden kritisch betrachtet werden sollen. Die Anzahl der Augen mit PMD, die in die Studie eingeschlossen wurden, ist mit zehn recht gering. Dies ist hauptsächlich der sehr geringen Prävalenz der Erkrankung geschuldet. Zudem galten strenge Einschlusskriterien, um eine Fehldiagnose zu vermeiden. Die Probandenanzahl im kleinen zweistelligen Bereich ist jedoch vergleichbar mit anderen aktuellen Studien über die PMD. Die russische Arbeitsgruppe um Bibkov etwa berichtete 2017 über 16 Augen von 9 Patienten, Yusuf Kocluk schloss 29 Augen von 18 Patienten in eine 2015 veröffentlichte Studie ein und Pircher analysierte 22 Augen mit PMD (90, 91, 127). In der vorliegenden Studie wurde darüber hinaus pro Proband nur ein Auge eingeschlossen, um eine Verfälschung der Statistik durch abhängige binokulare Daten zu vermeiden (128). Besonders in ophthalmologischen Studien mit geringen Populationen wurde in der Vergangenheit wiederholt der Fehler gemacht, beide Augen mit einzubeziehen, ohne dies in der statistischen Analyse zu berücksichtigen (129, 130). Herkömmliche statistische Tests wie der unabhängige t-Test oder eine ANOVA-Analyse setzen, wie der Name sagt, eine Unabhängigkeit der Daten zueinander voraus. Dies ist bei Augen derselben Person nicht gegeben.

Eine methodische Limitation wurde bereits unter Punkt 4.2.2 angeführt. Die veränderte Hornhaut bei der PMD liegt typischerweise in einem Abstand von ca. 1-2mm zum inferioren Limbus (1). Das entspricht einem Abstand vom Zentrum von gut 4,5mm bei einem durchschnittlichem Hornhautdurchmesser von 11,5mm (126). Somit ist die Ausdünnung der PMD mit einem Scandurchmesser von 9mm gerade noch im Aufnahmebereich, zumindest sofern keine überdurchschnittlich große Hornhaut vorliegt. Letztlich ist so nicht zu gewährleisten, dass alle krankheitsrelevanten Aspekte der PMD durch die 9mm Weitfeld-OCT abgedeckt werden.

Ein weiterer Punkt ist, dass nur ein OCT-Gerät verwendet wurde. Alle erhobenen Daten, Ergebnisse und Schlussfolgerungen lassen sich somit zunächst nur für das verwendete Gerät anwenden. Inwieweit die Zahlen, wie z.B. die Indizes zur Unterscheidung zwischen PMD und Keratokonus, auf andere Geräte übertragbar sind, müssen erst weitere Studien klären. Dabei muss auch beachtet werden,

dass die Aufteilung in die Sektoren dafür übereinstimmend sein muss, sodass die Dickenwerte für dieselben Areale gelten.

Zuletzt ist noch die manuelle Zielführung anzumerken. Dadurch besteht das Risiko, dass bei wiederholten Untersuchungen Unterschiede durch verschiedene Zentralisierungen entstehen könnten. In der vorliegenden Studie wiesen jedoch die Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse auf eine sehr gute Wiederholbarkeit auch mit der manuellen Zielführung hin. Nichtsdestotrotz könnte sich eine standardisierte automatische Zielführung oder auch ein Trackingsystem für z.B. Folgeuntersuchungen zur Progressionsanalyse als nützlich erweisen.

4.6 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie erstmals die Qualität und das Potenzial der Weitfeld-Hornhaut-OCT für die Diagnostik der PMD bestätigen konnte. Es handelte sich hier um die erste veröffentlichte Studie zur OCT-basierten Schichtpachymetrie bei der PMD. Insbesondere die Sequenzierung der Hornhaut in die Schichten Epithel und Stroma bietet sehr interessante Möglichkeiten in Hinblick auf die Früherkennung ektatischer Erkrankungen wie der PMD und dem Keratokonus. Es wurden die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale anhand der Pachymetriewerte herausgearbeitet und zusätzliche Indizes entwickelt, um die Differenzierung zu vereinfachen. Weitere Studien sind jedoch nötig, um deren Validität zu testen und einen möglichen Einsatz im klinischen Alltag kritisch zu prüfen. Dabei sollte versucht werden eine möglichst große Population an PMD-Probanden zu generieren, da die erhobenen Daten auf einer relativ kleinen Stichprobe bestehen. Ein anderer Aspekt wäre die Testung an verschiedenen OCT-Geräten, um die Übertragbarkeit auf diese zu untersuchen. Inwieweit sich die Technik auch zur Progressionsanalyse eignet, müsste durch eine longitudinal angelegte Studie erörtert werden.

Letztlich bietet die Weitfeld-Hornhaut-OCT zunächst eine ergänzende Diagnostik zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden. Eine mögliches Einsatzfeld wäre bei unklaren Fällen als additive Diagnostik. Denn weiterhin gilt, dass die PMD durch die Kombination der klinischen und bildgebenden Untersuchungen diagnostiziert werden sollte und nicht durch eine Modalität allein. Mithilfe dieser zusätzlichen Entscheidungshilfen könnte es zukünftig möglich sein in

Zweifelsfällen eine korrekte Diagnose zu stellen und Fehldiagnosen zu vermeiden. Dies kann als Grundlage für zukünftige Studiendesigns genutzt werden um die PMD als unbekanntere Ektasie klarer zu definieren und weiter zu erforschen.

Literaturverzeichnis

1. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(7):1217-21.
2. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
3. Martinez-Abad A, Pinero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42(4):341-9.
4. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(4):293-322.
5. Rodriguez-Prats J, Galal A, Garcia-Lledo M, De La Hoz F, Alio JL. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(7):1421-4.
6. Schlaeppli V. The marginal inferior pelvic cortex dystrophy. *Bibl Ophthalmol.* 1957;12(47):672-7.
7. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011;34(2):56-63.
8. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1102-7.
9. Akhtar S, Kirat O, Alkatan H, Shu X, Almubrad T. Ultrastructural features of corneas with pellucid marginal degeneration. *Microsc Res Tech.* 2013;76(4):404-11.
10. Rodrigues MM, Newsome DA, Krachmer JH, Eiferman RA. Pellucid marginal corneal degeneration: a clinicopathologic study of two cases. *Exp Eye Res.* 1981;33(3):277-88.
11. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):770-83.
12. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263-70.
13. National Center for Biotechnology Information. keratoconus - search results pubmed.gov: National Library of Medicine; 2021 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/emedien.ub.uni-muenchen.de/?term=keratoconus>].
14. National Center for Biotechnology Information. pellucid marginal degeneration - search results pubmed.gov: National Library of Medicine; 2021 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/emedien.ub.uni-muenchen.de/?term=pellucid+marginal+degeneration>].
15. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):140-5.

16. Nottingham J. Practical observations on conical cornea, and on the short sight, and other defects of vision connected with it. London :: J. Churchill ;; 1854.
17. Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation. London: Harrison & Sons; 1892.
18. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(2):160-76.
19. Wichterle O, Lím D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*. 1960;185(4706):117-8.
20. Barnett M, Mannis MJ. Contact Lenses in the Management of Keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1510-6.
21. Imborboni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(6):680-8.
22. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
23. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1426-35.
24. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1327-35.
25. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 1998;14(3):312-7.
26. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738.
27. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
28. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci*. 2020;6:25-46.
29. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(11):1775-81.
30. Moran S, Gomez L, Zuber K, Gatinel D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea*. 2020;39(6):697-701.
31. Barbara R, Turnbull AMJ, Hossain P, Anderson DF, Barbara A. Epidemiology of Keratoconus. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 13-23.
32. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, Hawksworth NR, Tuft SJ, Meek KM. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):764-72.
33. Critchfield JW, Calandra AJ, Nesburn AB, Kenney MC. Keratoconus: I. Biochemical studies. *Exp Eye Res*. 1988;46(6):953-63.

34. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci.* 2011;88(8):988-97.
35. Fan Gaskin JC, Loh IP, McGhee CN, Sherwin T. An Immunohistochemical Study of Inflammatory Cell Changes and Matrix Remodeling With and Without Acute Hydrops in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(10):5831-7.
36. Sherwin T, Ismail S, Loh I-P, McGhee JJ. Histopathology (from Keratoconus Pathology to Pathogenesis). In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 25-41.
37. Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2003;26(3):139-46.
38. Pasztor D, Kolozsvari BL, Csutak A, Berta A, Hassan Z, Ujhelyi B, et al. Tear Mediators in Corneal Ectatic Disorders. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153186.
39. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e303-9.
40. Loukovitis E, Kozeis N, Gatziofas Z, Kozei A, Tsotridou E, Stoila M, et al. The Proteins of Keratoconus: a Literature Review Exploring Their Contribution to the Pathophysiology of the Disease. *Adv Ther.* 2019;36(9):2205-22.
41. Cheung IM, McGhee C, Sherwin T. Deficient repair regulatory response to injury in keratoconic stromal cells. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):234-9.
42. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(2):110-24.
43. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(4):157-66; quiz 205.
44. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2159-66.
45. Lang GK. *Untersuchungsmethoden.* Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. 89-94.
46. Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(4):265-9.
47. Shi Y. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus. *Clin Optom (Auckl).* 2016;8:13-21.
48. OCULUS. Pentacam: Messprinzip pentacam.com: OCULUS Optikgeräte GmbH; 2021 [Available from: <https://www.pentacam.com/de/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk-aa.html>].
49. Versaci F, Vestri G. Instrumentation for Diagnosis of Keratoconus. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 53-63.
50. Belin MW, Ambrósio R. Analyzing Tomographic Corneal Elevation for Detecting Ectasia. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 65-75.

51. Ambrosio R, Jr., Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(11):1851-9.
52. Ambrósio R, Faria Correia F, Belin MW. Analyzing Tomographic Thickness for Detecting Corneal Ectatic Diseases. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 77-85.
53. Belin MW, Asota IM, Ambrosio R, Jr., Khachikian SS. What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(2):157-62 e1.
54. Maguire LJ, Klyce SD, McDonald MB, Kaufman HE. Corneal topography of pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology.* 1987;94(5):519-24.
55. Lee BW, Jurkunas UV, Harissi-Dagher M, Poothullil AM, Tobaigy FM, Azar DT. Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):154-6.
56. Koc M, Tekin K, Inanc M, Kosekahya P, Yilmazbas P. Crab claw pattern on corneal topography: pellucid marginal degeneration or inferior keratoconus? *Eye (Lond).* 2018;32(1):11-8.
57. Belin MW, Boyd BM, Ambrosio R, Jr. Pellucid marginal degeneration vs inferior keratoconus: why it matters. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(2):325-6.
58. Walker RN, Khachikian SS, Belin MW. Scheimpflug photographic diagnosis of pellucid marginal degeneration. *Cornea.* 2008;27(8):963-6.
59. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha Dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:132-56.
60. Gokcinar NB, Yumusak E, Ornek N, Yorubulut S, Onaran Z. Agreement and repeatability of central corneal thickness measurements by four different optical devices and an ultrasound pachymeter. *Int Ophthalmol.* 2019;39(7):1589-98.
61. Fisher D, Collins MJ, Vincent SJ. Anterior segment optical coherence tomography scanning protocols and corneal thickness repeatability. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019.
62. Hashmani N, Hashmani S, Saad CM. Wide Corneal Epithelial Mapping Using an Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(3):1652-8.
63. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Rate of change of curvature of the corneal stromal surface drives epithelial compensatory changes and remodeling. *J Refract Surg.* 2014;30(12):799-802.
64. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2010;26(4):259-71.
65. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, Hamiche T, Galan A, El Sanharawi M, et al. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of form fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(4):812-20.

66. Sella R, Zangwill LM, Weinreb RN, Afshari NA. Repeatability and Reproducibility of Corneal Epithelial Thickness Mapping With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Diseased Cornea Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:88-97.
67. Lu NJ, Chen D, Cui LL, Wang L, Chen SH, Wang QM. Repeatability of Cornea and Sublayer Thickness Measurements Using Optical Coherence Tomography in Corneas of Anomalous Refractive Status. *J Refract Surg*. 2019;35(9):600-5.
68. Li Y, Chamberlain W, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Subclinical keratoconus detection by pattern analysis of corneal and epithelial thickness maps with optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(2):284-95.
69. Serrao S, Lombardo G, Cali C, Lombardo M. Role of corneal epithelial thickness mapping in the evaluation of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(6):662-5.
70. Yang Y, Pavlatos E, Chamberlain W, Huang D, Li Y. Keratoconus Detection using OCT Corneal and Epithelial Thickness Map Parameters and Patterns. *J Cataract Refract Surg*. 2020.
71. Yip H, Chan E. Optical coherence tomography imaging in keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2019;102(3):218-23.
72. Werkmeister RM, Stegmann H, Dos Santos VA, Schmidl D, Schmetterer L. [Cornea Imaging by Optical Coherence Tomography - Historical Aspects and Most Recent Technical Developments]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(12):1342-51.
73. Mohammadpour M, Heidari Z. MS-39®. In: Mohammadpour M, editor. *Diagnostics in Ocular Imaging: Cornea, Retina, Glaucoma and Orbit*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 265-84.
74. Martinez-Abad A, Pinero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1213-27.
75. Gustafsson I, Bergstrom A, Myers AC, Ivarsen A, Hjortdal J. Association between keratoconus disease severity and repeatability in measurements of parameters for the assessment of progressive disease. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228992.
76. Vinciguerra R, Belin MW, Borgia A, Piscopo R, Montericcio A, Confalonieri F, et al. Evaluating Keratoconus Progression prior to Crosslinking: Kmax versus the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg*. 2020.
77. Shajari M, Steinwender G, Herrmann K, Kubiak KB, Pavlovic I, Plawetzki E, et al. Evaluation of keratoconus progression. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):551-7.
78. Kling S, Hafezi F. Pediatric Corneal Cross-Linking. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 249-52.
79. Leoni-Mesplie S, Mortemousque B, Touboul D, Malet F, Praud D, Mesplie N, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):56-62 e1.

80. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2015;98(4):299-311.
81. Rathi VM, Dumpati S, Mandathara PS, Taneja MM, Sangwan VS. Scleral contact lenses in the management of pellucid marginal degeneration. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39(3):217-20.
82. Sulley A, Young G, Hunt C. Factors in the success of new contact lens wearers. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(1):15-24.
83. Vega-Estrada A, Alio JL. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:8.
84. Warrak EL, Serhan HA, Ayash JG, Wahab CH, Baban TA, Daoud RC, et al. Long-term follow up of intracorneal ring segment implantation in 932 keratoconus eyes. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(10):1020-4.
85. Vega-Estrada A, Alio JL, Plaza-Puche AB. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1145-52.
86. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2018;37(12):1601-7.
87. Bautista-Llamas MJ, Sanchez-Gonzalez MC, Lopez-Izquierdo I, Lopez-Munoz A, Gargallo-Martinez B, De-Hita-Cantalejo C, et al. Complications and Explantation Reasons in Intracorneal Ring Segments (ICRS) Implantation: A Systematic Review. *J Refract Surg*. 2019;35(11):740-7.
88. Ruckhofer J, Twa MD, Schanzlin DJ. Clinical characteristics of lamellar channel deposits after implantation of intacs. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(10):1473-9.
89. Jacob S, Patel SR, Agarwal A, Ramalingam A, Saijmol AI, Raj JM. Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) Combined With Corneal Cross-linking for Keratoconus. *J Refract Surg*. 2018;34(5):296-303.
90. Pircher N, Lammer J, Holzer S, Gschliesser A, Schmidinger G. Corneal crosslinking for pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(8):1163-7.
91. Bikbov MM, Surkova VK, Khalimov AR, Usubov EL. [Results of corneal crosslinking for pellucid marginal corneal degeneration]. *Vestn Oftalmol*. 2017;133(3):58-66.
92. Yong JJ, Hatch KM. Corneal Cross-Linking: An Effective Treatment Option for Pellucid Marginal Degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(7-8):512-7.
93. Moore JE, Schirotti D, Moore CB. Potential Effects of Corneal Cross-Linking upon the Limbus. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5062064.
94. O'Brart D. Corneal Collagen Cross-Linking for Corneal Ectasias. In: Alió JL, editor. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 219-38.
95. Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(4):343-7.

96. Varley GA, Macsai MS, Krachmer JH. The results of penetrating keratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(2):149-52.
97. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Current options in the management of pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2014;30(7):474-85.
98. Maccheron LJ, Daya SM. Wedge resection and lamellar dissection for pellucid marginal degeneration. *Cornea.* 2012;31(6):708-15.
99. Symes RJ, Catt CJ, Sa-ngiampornpanit T, Males JJ. Corneal perforation associated with pellucid marginal degeneration and treatment with crescentic lamellar keratoplasty: two case reports. *Cornea.* 2007;26(5):625-8.
100. Arora R, Manudhane A, Jain P, Goyal JL. Crescentic Tuck in Lamellar Keratoplasty-A Novel Technique in a Case of Advanced Pellucid Marginal Corneal Degeneration. *Eye Contact Lens.* 2018;44 Suppl 1:S345-S7.
101. Tong CM, van Dijk K, Melles GRJ. Update on Bowman layer transplantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(4):249-55.
102. Yadav R, Lee KS, Rolland JP, Zavislan JM, Aquavella JV, Yoon G. Micrometer axial resolution OCT for corneal imaging. *Biomed Opt Express.* 2011;2(11):3037-46.
103. Azartash K, Kwan J, Paugh JR, Nguyen AL, Jester JV, Gratton E. Pre-corneal tear film thickness in humans measured with a novel technique. *Mol Vis.* 2011;17:756-67.
104. Stein DM, Wollstein G, Ishikawa H, Hertzmark E, Noecker RJ, Schuman JS. Effect of corneal drying on optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2006;113(6):985-91.
105. Ruiz-Montenegro J, Mafra CH, Wilson SE, Jumper JM, Klyce SD, Mendelson EN. Corneal topographic alterations in normal contact lens wearers. *Ophthalmology.* 1993;100(1):128-34.
106. Grieve K, Ghoubay D, Georgeon C, Latour G, Nahas A, Plamann K, et al. Stromal striae: a new insight into corneal physiology and mechanics. *Sci Rep.* 2017;7(1):13584.
107. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(6):701-7.
108. Aumann S, Donner S, Fischer J, Muller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.* Cham (CH)2019. p. 59-85.
109. Kohn W. Eindimensionale Datenanalyse. *Statistik: Datenanalyse und Wahrscheinlichkeitsrechnung.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 35-100.
110. Liljequist D, Elfving B, Skavberg Roaldsen K. Intraclass correlation - A discussion and demonstration of basic features. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219854.

111. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
112. Cohen J. The Effect Size: r . *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*: Taylor & Francis; 2013. p. 77-82.
113. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. *Machine Learning.* 2004;31:1-38.
114. Hedderich J, Sachs L. ROC-Analyse. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 191-2.
115. Hilgers R-D, Heussen N, Stanzel S. ROC-Kurve. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2080-.
116. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
117. Fuchihata M, Maeda N, Toda R, Koh S, Fujikado T, Nishida K. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(2):131-8.
118. Ma JX, Wang L, Weikert MP, Montes de Oca I, Koch DD. Evaluation of the Repeatability and Reproducibility of Corneal Epithelial Thickness Mapping for a 9-mm Zone Using Optical Coherence Tomography. *Cornea.* 2019;38(1):67-73.
119. Reinstein DZ, Yap TE, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Measurement Between Fourier-Domain OCT and Very High-Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg.* 2015;31(7):438-45.
120. Rao HL, Addepalli UK, Yadav RK, Senthil S, Choudhari NS, Garudadri CS. Effect of scan quality on diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):719-27 e1.
121. Bowling B. *Klinische Untersuchung - Ptosis*. Kanski's *Klinische Ophthalmologie : Ein Systematischer Ansatz*. München, Germany: Elsevier; 2017. p. 39-41.
122. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):15-21.
123. Schallhorn JM, Tang M, Li Y, Louie DJ, Chamberlain W, Huang D. Distinguishing between contact lens warpage and ectasia: Usefulness of optical coherence tomography epithelial thickness mapping. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(1):60-6.
124. Chan TC, Biswas S, Yu M, Jhanji V. Longitudinal Evaluation of Cornea With Swept-Source Optical Coherence Tomography and Scheimpflug Imaging Before and After Lasik. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(30):e1219.
125. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24(6):571-81.
126. Rufer F, Schroder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2005;24(3):259-61.

127. Kocluk Y, Yalniz-Akkaya Z, Burcu A, Ornek F. Comparison of Scheimpflug imaging analysis of pellucid marginal corneal degeneration and keratoconus. *Ophthalmic Res.* 2015;53(1):21-7.
128. Bunce C, Patel KV, Xing W, Freemantle N, Dore CJ, Ophthalmic Statistics G. Ophthalmic statistics note 1: unit of analysis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):408-12.
129. Ferrara G, Torquetti L, Ferrara P, Merayo-Llodes J. Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(5):433-9.
130. Lamarca Mateu J, Salvador-Culla B, Santos C, Barraquer RI. Challenges in using both eyes of the same patient when evaluating the results after implantation of intrastromal corneal ring segments. *Acta Ophthalmol.* 2020.

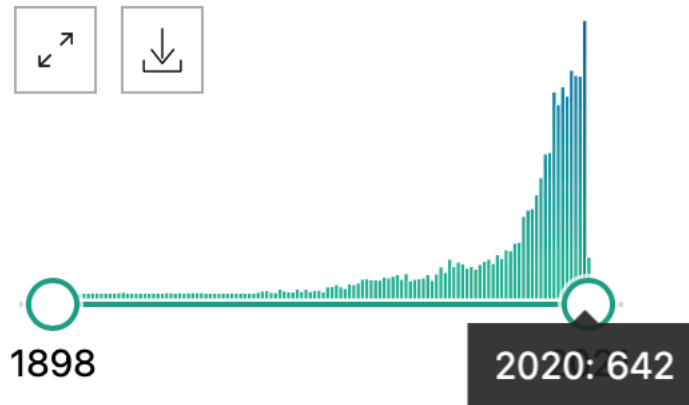
Anhang:

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Screenshot Anzahl Suchergebnisse „keratoconus“ auf PubMed.org 02/2021	79
Anhang 2: Screenshot Anzahl Suchergebnisse „pellucid marginal degeneration“ auf PubMed.org 02/2021	79
Anhang 3: Beispiel Pentacam Keratokonus ABCD-Staging-Display (Quelle: eigene Aufnahme)	80
Anhang 4: Keratokonus BAD-Display (Quelle: eigene Aufnahme)	80
Anhang 5: Ausgabe des MS-39 bei einem Keratokonus-Patienten (Quelle: eigene Aufnahme)	81
Anhang 6: Kmax-Werte für 1:3-Matching.....	82
Anhang 7: Gesamttabelle: t-test der CT: Vergleich der gesamtkornealen Pachymetriewerte nach 1:3 Matching	83
Anhang 8: Gesamttabelle: t-test der ST: Vergleich der stromalen Pachymetriewerte nach 1:3 Matching.....	84
Anhang 9: Gesamttabelle: t-test der ET: Vergleich der stromalen Pachymetriewerte nach 1:3 Matching.....	85

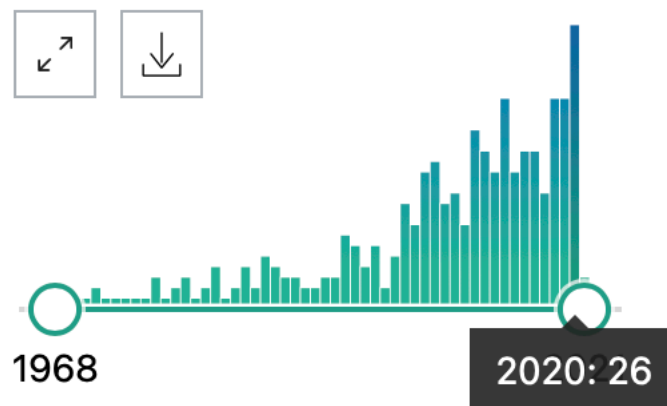
Anhang 1: Screenshot Anzahl Suchergebnisse „keratoconus“ auf PubMed.org
02/2021

RESULTS BY YEAR

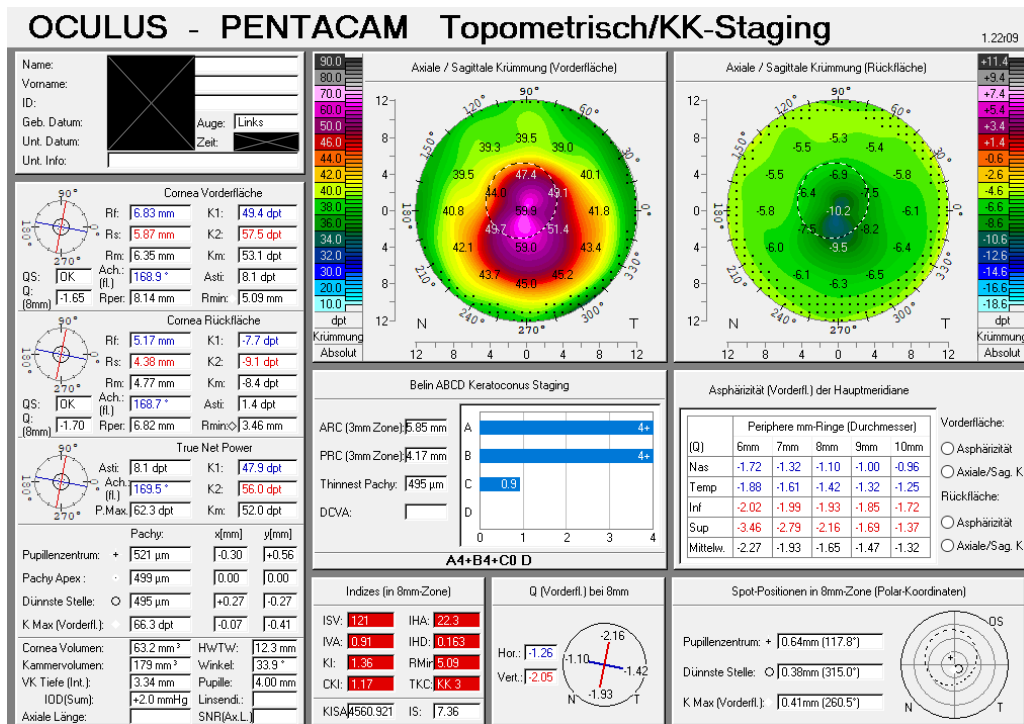


Anhang 2: Screenshot Anzahl Suchergebnisse „pellucid marginal degeneration“
auf PubMed.org 02/2021

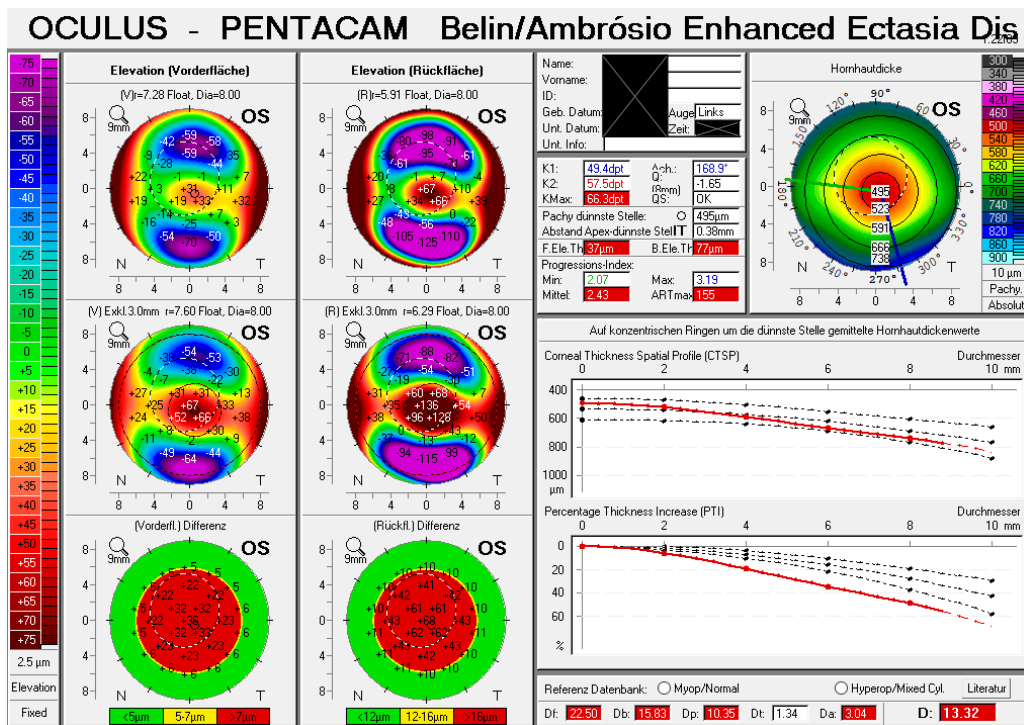
RESULTS BY YEAR



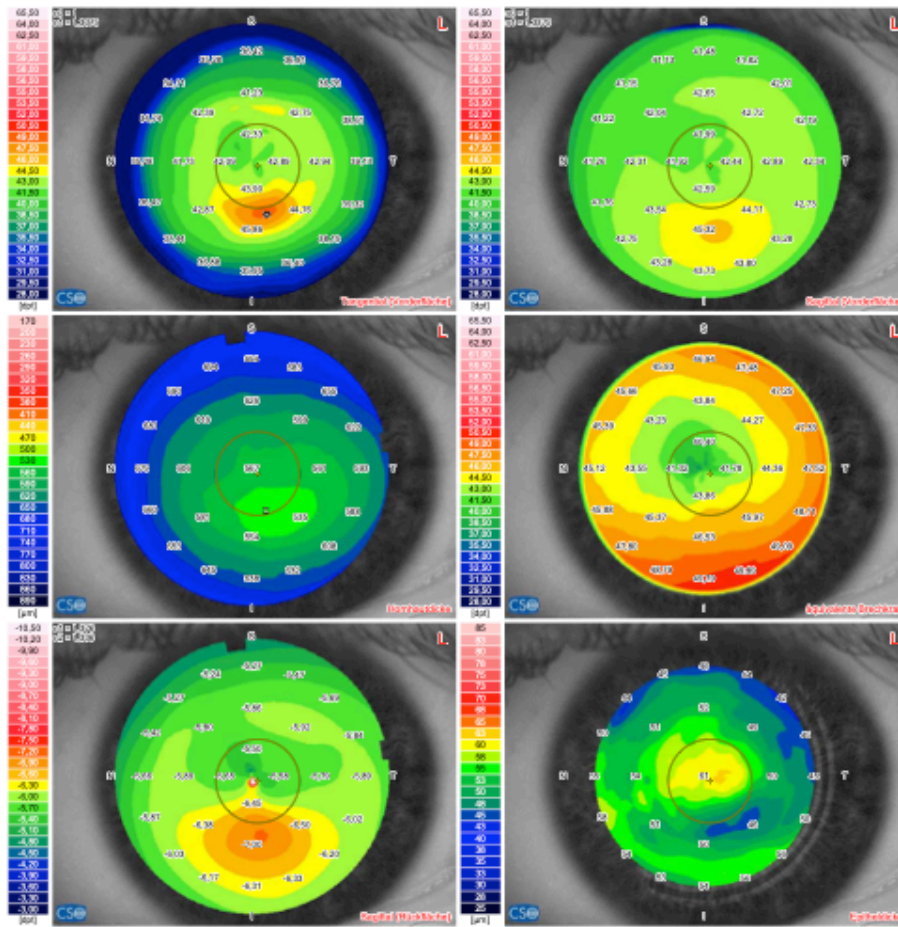
Anhang 3: Beispiel Pentacam Keratokonus ABCD-Staging-Display (Quelle: eigene Aufnahme)



Anhang 4: Keratokonus BAD-Display (Quelle: eigene Aufnahme)



Anhang 5: Ausgabe des MS-39 bei einem Keratokonus-Patienten (Quelle: eigene Aufnahme)



Aufnahmequalität		Abdeckung(SC.) = 100%		Abdeckung(P.) = 82%		Zentrierung(P.) = 96%			
Übersicht Indizes ØHHH* = 12,13 mm ↗ Pupille (Topographie) r = 0,28 mm @ 318° Ø = 3,04 mm ⊕ Dünnscher Punkt r = 1,60 mm @ 288° Dicke = 522 µm ⊙ Apex r = 2,00 mm @ 285° Rad. = 48,80 dpt Vorderkammer CCT + AD = 0,567 + 3,10 = 3,67 mm Linsen Höhe = -0,25 mm Hornhautvolumen (Ø=7mm) Volumen = 57,8 mm³		Keratometrie (n1 = 1,3375) Sim-k Vorderfl. Ø=3mm Rfl = 42,33 dpt @ 164° Rst = 43,10 dpt @ 74° MW = 42,71 dpt Cyl = -0,77 dpt A 164° Vorderfl. Ø=5mm Rfl = 41,85 dpt @ 143° Rst = 42,59 dpt @ 53° MW = 42,22 dpt Cyl = -0,74 dpt A 143° Vorderfl. Ø=7mm Rfl = 42,22 dpt @ 163° Rst = 43,02 dpt @ 73° MW = 42,61 dpt Cyl = -0,80 dpt A 163° Vorderfl. Ø=7mm Rfl = 42,31 dpt @ 170° Rst = 43,20 dpt @ 80° MW = 42,75 dpt Cyl = -0,89 dpt A 170°		Keratometrie (n1 = 1,3375) Rückfl. Ø=3mm Rfl = -5,59 dpt @ 166° Rst = -5,99 dpt @ 76° MW = -5,78 dpt Cyl = +0,40 dpt A 166° Rückfl. Ø=5mm Rfl = -5,70 dpt @ 174° Rst = -6,19 dpt @ 84° MW = -5,93 dpt Cyl = +0,49 dpt A 174° Rückfl. Ø=7mm Rfl = -5,77 dpt @ 175° Rst = -6,20 dpt @ 85° MW = -5,98 dpt Cyl = +0,43 dpt A 175°		Form Indizes Vorderfl. Ø=6,0mm rf = 41,66 dpt A 169° rs = 42,46 dpt p = 1,59 ▲ RMS/A=0,07µm/mm² Rückfl. Ø=6,0mm rf = -5,26 dpt A 165° rs = -5,51 dpt p = 3,13 ▲ RMS/A=0,33µm/mm² Vorderfl. Ø=8,0mm rf = 42,12 dpt A 175° rs = 43,16 dpt p = 1,13 RMS/A = 0,08 µm/mm² Rückfl. Ø=8,0mm rf = -5,59 dpt A 173° rs = -5,89 dpt p = 1,44 ▲ RMS/A=0,31µm/mm²		Refraktive Analyse Cyl = -0,44 dpt A 173° MPP = 42,59 dpt LSA = 0,87 dpt Keratokonius Screening ▲ Sif = 1,94 dpt ⊕ Kvf = 11 µm BCvf = 0,69 dpt @ 293° ▲ Sib = 0,95 dpt ⊕ Kvb = 37 µm ▲ BCvb = 1,33 dpt @ 277° Dicke = 522 µm Klassifizierung: - Verdacht auf Keratokonus	

Anhang 6: Kmax-Werte für 1:3-Matching

PMD	KC	Differenz
46,00	45,6	0,03
	45,7	
	46,6	
46,80	46,7	0,03
	46,7	
	46,9	
47,60	47,4	0,03
	47,7	
	47,8	
48,70	47,8	0,40
	48,5	
	48,6	
49,00	48,8	0,23
	49,4	
	49,5	
49,70	49,6	0,03
	49,6	
	49,8	
49,80	49,9	0,37
	49,9	
	50,7	
50,00	51,1	1,80
	52,1	
	52,2	
55,90	55,8	0,03
	55,9	
	56,1	
68,70	64,1	2,77
	64,2	
	69,5	
51,22	51,14	0,08

Anhang 7: Gesamttabelle: t-test der CT: Vergleich der gesamtkornealen
Pachymetriewerte nach 1:3 Matching

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		CT		
		PMD	KC	p-Wert
Zentrum	C 2mm	534,1 ± 34,6	513,1 ± 32,0	0,04
Parazentral	T 2-5mm	543,0 ± 32,1	526,8 ± 33,4	0,09
	ST 2-5mm	561,6 ± 31,1	553,2 ± 33,4	0,24
	S 2-5mm	572,9 ± 29,6	566,5 ± 32,8	0,29
	SN 2-5mm	571,8 ± 29,6	564,7 ± 33,7	0,28
	N 2-5mm	565,3 ± 32,4	551,9 ± 31,9	0,13
	IN 2-5mm	550,8 ± 31,7	530,8 ± 28,9	0,04
	I 2-5mm	528,6 ± 34,2	508,4 ± 28,4	0,04
	IT 2-5mm	526,3 ± 30,8	503,1 ± 30,1	0,02
Mittelperipher	T 5-7mm	562,1 ± 34,2	555,4 ± 32,9	0,29
	ST 5-7mm	592,8 ± 35,0	591,7 ± 32,8	0,47
	S 5-7mm	617,3 ± 36,7	615,2 ± 33,7	0,43
	SN 5-7mm	605,1 ± 29,8	609,8 ± 33,8	0,35
	N 5-7mm	595,0 ± 31,8	589,5 ± 32,0	0,32
	IN 5-7mm	576,8 ± 28,2	568,9 ± 28,6	0,23
	I 5-7mm	547,4 ± 33,3	544,9 ± 28,8	0,41
	IT 5-7mm	543,8 ± 31,5	533,6 ± 29,6	0,18
Peripher	T 7-9mm	584,3 ± 40,1	589,3 ± 33,9	0,35
	ST 7-9mm	617,1 ± 53,7	618,6 ± 32,9	0,46
	S 7-9mm	669,7 ± 55,1	651,8 ± 42,6	0,15
	SN 7-9mm	644,2 ± 41,3	648,1 ± 37,8	0,40*
	N 7-9mm	625,0 ± 33,2	626,5 ± 33,4	0,45
	IN 7-9mm	600,7 ± 32,3	616,3 ± 34,8	0,11
	I 7-9mm	567,8 ± 39,4	600,2 ± 33,1	<0.01
	IT 7-9mm	573,9 ± 40,6	587,6 ± 39,2	0,17

Anhang 8: Gesamttabelle: t-test der ST: Vergleich der stromalen
Pachymetriewerte nach 1:3 Matching

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		ST		
		PMD	KC	p-Wert
Zentrum	C 2mm	476,4 ± 36,1	458,3 ± 30,9	0,07
Parazentral	T 2-5mm	486,9 ± 33,8	471,7 ± 32,8	0,11
	ST 2-5mm	506,6 ± 33,6	495,6 ± 32,5	0,18
	S 2-5mm	518,8 ± 31,7	509,7 ± 32,5	0,22
	SN 2-5mm	517,1 ± 31,0	507,3 ± 33,4	0,21
	N 2-5mm	508,9 ± 33,4	494,4 ± 31,5	0,11
	IN 2-5mm	493,9 ± 32,5	474,9 ± 28,8	0,04
	I 2-5mm	472,2 ± 37,0	455,7 ± 28,5	0,08
	IT 2-5mm	470,6 ± 33,3	452,3 ± 30,1	0,06
Mittelperipher	T 5-7mm	508,1 ± 35,9	499,8 ± 32,8	0,25
	ST 5-7mm	541,1 ± 37,0	537,0 ± 32,4	0,37
	S 5-7mm	566,4 ± 37,5	561,7 ± 33,7	0,35
	SN 5-7mm	552,5 ± 30,3	554,3 ± 33,9	0,44
	N 5-7mm	540,1 ± 32,0	532,6 ± 31,9	0,26
	IN 5-7mm	521,7 ± 29,2	510,8 ± 28,1	0,15
	I 5-7mm	493,0 ± 36,1	487,9 ± 27,6	0,32
	IT 5-7mm	489,6 ± 34,0	479,5 ± 29,2	0,18
Peripher	T 7-9mm	532,0 ± 40,2	535,1 ± 33,9	0,41
	ST 7-9mm	567,8 ± 52,9	567,7 ± 32,2	0,50
	S 7-9mm	621,6 ± 56,4	601,9 ± 42,5	0,13
	SN 7-9mm	593,1 ± 42,4	595,3 ± 37,7	0,48*
	N 7-9mm	568,2 ± 32,2	570,3 ± 32,4	0,43
	IN 7-9mm	544,6 ± 31,8	558,8 ± 34,3	0,13
	I 7-9mm	515,9 ± 42,0	542,9 ± 31,6	0,02
	IT 7-9mm	521,3 ± 42,2	531,4 ± 38,0	0,24

Anhang 9: Gesamttabelle: t-test der ET: Vergleich der stromalen
Pachymetriewerte nach 1:3 Matching

Pachymetriewerte: PMD vs. KC		ET		
		PMD	KC	p-Wert
Zentrum	C 2mm	57,8 ± 6,6	54,8 ± 4,8	0,07
Parazentral	T 2-5mm	56,1 ± 6,3	55,1 ± 4,6	0,31
	ST 2-5mm	55,0 ± 6,2	57,6 ± 4,3	0,07
	S 2-5mm	54,0 ± 6,5	56,8 ± 4,2	0,14*
	SN 2-5mm	54,7 ± 5,5	57,4 ± 4,3	0,17*
	N 2-5mm	56,4 ± 5,2	57,5 ± 3,5	0,21
	IN 2-5mm	56,9 ± 5,2	55,9 ± 4,0	0,27
	I 2-5mm	56,5 ± 5,8	52,7 ± 5,2	0,03
	IT 2-5mm	55,7 ± 7,0	50,8 ± 4,9	0,02*
Mittelperipher	T 5-7mm	54,0 ± 4,4	55,6 ± 3,8	0,16*
	ST 5-7mm	51,7 ± 5,7	54,7 ± 4,1	0,04
	S 5-7mm	50,9 ± 6,3	53,5 ± 4,4	0,12
	SN 5-7mm	52,6 ± 5,8	55,5 ± 3,8	0,11*
	N 5-7mm	54,9 ± 5,0	56,9 ± 3,1	0,07
	IN 5-7mm	55,1 ± 4,9	58,2 ± 4,4	0,04
	I 5-7mm	54,4 ± 6,3	57,0 ± 6,1	0,12
	IT 5-7mm	54,2 ± 5,8	54,2 ± 5,2	0,49
Peripher	T 7-9mm	52,3 ± 4,0	54,2 ± 3,8	0,06*
	ST 7-9mm	49,3 ± 5,9	51,0 ± 5,1	0,17*
	S 7-9mm	48,1 ± 5,9	50,0 ± 4,9	0,14*
	SN 7-9mm	51,2 ± 6,6	52,9 ± 4,8	0,23*
	N 7-9mm	56,8 ± 6,5	56,2 ± 2,9	0,39
	IN 7-9mm	56,2 ± 5,2	57,5 ± 3,8	0,20
	I 7-9mm	51,9 ± 4,5	57,3 ± 5,5	<0.01
	IT 7-9mm	52,6 ± 3,8	56,2 ± 4,5	0,01

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen größten Dank aussprechen, die mir die Durchführung der Arbeit ermöglicht und mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben:

Bei Herrn Prof. Dr. Siegfried Priglinger für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit unter seiner Leitung in der Augenklinik der Universität München anfertigen zu dürfen.

Bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Mayer für die Überlassung des Themas sowie die Bereitstellung der notwendigen Materialien und Ressourcen im Augenlaserzentrum.

Ein ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. Dr. Nikolaus Luft für die herausragende Betreuung während der gesamten Arbeit an dieser Dissertation und darüber hinaus, der vielen hilfreichen Ratschlägen, der fachlichen Expertise und der stets offenen Tür.

Bei Herrn Dr. Mehdi Shajari für die fachliche Unterstützung sowie Betreuung der Arbeit, bei Herrn Daniel Krause für die kollegiale Zusammenarbeit und Unterstützung bei Patientenrekrutierung und -Untersuchung sowie bei Frau Sabine Süß für die Organisation und Terminierung der Probanden.

Bei allen weiteren Kollegen der Augenklinik der Universität München für die stete Hilfsbereitschaft und kameradschaftliche Atmosphäre in der gesamten Klinik.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Freundin und meiner Familie für ihre Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung, sowie ihrer Geduld und Rücksichtnahme, wodurch ich mich voll und ganz auf meine Aufgaben konzentrieren konnte.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Mohr, Niklas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Differentialdiagnostik zwischen Keratokonus und pelluzider marginalen Degeneration mittels Weitfeld-Hornhaut-OCT

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.03.2023

Niklas Mohr

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Mohr, N., M. Dirisamer, J. Siedlecki, W. J. Mayer, B. Schworm, L. Harrant, S. G. Priglinger and N. Luft (2022). "Determinants of Subjective Quality of Vision After Phakic Intraocular Lens Implantation." J Refract Surg **38**(5): 280-287.

Nobl, M., M. Gerhardt, S. Kassumeh, N. Mohr, W. Mayer, M. Dirisamer, S. Priglinger and N. Luft (2022). "[Steering clear of "corneal red disease"-epithelial thickness mapping for differential diagnosis of corneal ectatic disease]." Ophthalmologie.

Grauvogl, V., N. Luft, N. Mohr, M. Nobl, M. J. Gerhardt, J. Siedlecki, M. Shajari and W. J. Mayer (2022). "[Phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion of various epithelial origins: influence of depth of ablation on pachymetry and refraction]." Ophthalmologie.

Mohr, N., M. Shajari, D. Krause, S. Kassumeh, J. Siedlecki, S. G. Priglinger, W. J. Mayer and N. Luft (2021). "Pellucid marginal degeneration versus keratoconus: distinction with wide-field SD-OCT corneal sublayer pachymetry." Br J Ophthalmol **105**(12): 1638-1644.

Mohr, N. (2020). Pelluzide marginale Degeneration versus Keratokonus - Differentialdiagnostik mittels Weitfeld-SD-OCT. Der Augenspiegel. Mülheim a. d. Ruhr, Eyepress Fachmedien GmbH. 11/2020: 18-21.

Krause, D., N. Mohr, M. Shajari, W. J. Mayer, S. Priglinger and N. Luft (2021). "Reliability of Corneal, Epithelial, and Stromal Thickness Mapping for a 9-mm Zone Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography." Klin Monbl Augenheilkd **238**(11): 1213-1219.

Siedlecki, J., N. Mohr, N. Luft, B. Schworm, L. Keidel and S. G. Priglinger (2019). "Effects of Flavanol-Rich Dark Chocolate on Visual Function and Retinal Perfusion Measured With Optical Coherence Tomography Angiography: A Randomized Clinical Trial." JAMA Ophthalmol **137**(12): 1373-1379.

Engelke, H., M. Shajari, J. Riedel, N. Mohr, S. G. Priglinger and M. J. Mackert (2020). "OCT angiography in optic disc drusen: comparison with structural and functional parameters." Br J Ophthalmol **104**(8): 1109-1113.